

# Navigasyon Bronkoskopileri

Aydın Çiledağ, Demet Karnak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Son yıllarda, bilgisayarlı tomografi (BT)'nin kullanımındaki artışa bağlı olarak periferik akciğer lezyonlarının saptanma sıklığı artmıştır. Ayrıca, akciğer kanseri tarama programlarının tüm dünyada artmasına bağlı olarak, gelecekte periferik nodül insidansında artış beklenmektedir (1). Bu nodüllerin önemli bir kısmı benign olsa bile, malign nodüllerin erken saptanması çok önemlidir. Erken evrede saptanan lokalize akciğer kanserinde beş yıllık sağkalım %53.5 iken, ileri evrede saptanan olgularda %16.5'e düştüğü bildirilmektedir (2). Periferik pulmoner nodüllerin tanısında altın standart histopatolojik inceleme olup, bu amaçla kullanılan temel tanı yöntemleri, bronkoskopik örnekleme yöntemleri, BT eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu ve cerrahi yöntemlerdir. Cerrahi biyopsi tanı başarısı en yüksek yöntem olmakla birlikte oldukça invaziv bir girişimdir. Ayrıca, özellikle küçük lezyonlar, genellikle rezeksiyon gerektirmeyen benign lezyonlardır. Transtorasik iğne aspirasyonunun tanı başarısı kullanılan BT, lezyon boyutu, yerleşim yeri ve lezyonun benign veya malign olmasına bağlı olarak değişmekle birlikte, "American College of Chest Physicians (ACCP)" kılavuzunda duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %90 ve %97 olarak bildirilmiştir (3). Bununla birlikte komplikasyon insidansı yüksektir. BT eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu yapılan 9783 hastayı kapsayan bir çalışmada, mortalite %0.07, ciddi komplikasyon (tansiyon pnömotoraks, hemopnömotoraks, hava embolisi ve disseminasyon) %0.75 ve pnömotoraks %35 olarak bildirilmiştir (4). Fleksibl bronkoskopi (FB), tanı yöntemleri arasında en az invaziv yöntem olmasına rağmen, periferik lezyonlarda tanı başarısı istenen düzeyde değildir. Tanı başarısı ile ilişkili başlıca faktörler; lezyonun boyutu, lokalizasyonu, infiltrate bronş varlığı veya yokluğu, lezyonun malign veya benign olması ve operatör ilişkili faktörlerdir (kullanılan aletler, teknikler ve operatörün deneyimi vs.)

(5-9). Bronkoskopinin tanı başarısının, 2 cm'den küçük ve akciğerin proksimal üçte iki bölgesinde yer alan lezyonlarda %31, dış üçte bir bölgesindeki lezyonlarda ise sadece %14 olduğu bildirilmektedir (10). Periferik akciğer lezyonları için yapılan tanısal konvansiyonel FB'deki temel sorunlar, bronkoskopun distale ilerletilememesi, bronkoskop ve biyopsi aletlerinin yönlendirilmesindeki zorluklar ve biyopsi aletlerinin lezyona ulaşım ulaşmadığının doğrulanamamasıdır (11). Konvansiyonel FB ile alınan transbronşiyal biyopsi ile tanı konulamayan olgularda, çok daha invaziv girişimler kaçınılmaz hale gelmektedir. Ayrıca, bu lezyonların birçoğunun benign olmasına rağmen konvansiyonel bronkoskopi ile spesifik tanıya ulaşılamadığından hastalar gereksiz cerrahi işleme maruz kalabilmektedir. Periferik akciğer lezyonlarında, konvansiyonel FB'deki bu problemlerin aşılması için, floroskopi kılavuzluğunda bronkoskopi ve ultrathin bronkoskopi, radyal-endobronşiyal ultrason (EBUS) ve navigasyonel bronkoskopi veya bu sistemlerin kombinasyonu gibi yeni teknikler geliştirilmiştir.

Günlük pratikte sık karşılaşılan ve tanı probleminin yaşandığı bir diğer sorun da benign veya malign nedenlere bağlı olabilen mediastinal lenfadenopatilerdir. Tanıda altın standart başta mediastinoskopi olmak üzere cerrahi yöntemler olmasına rağmen, bu işlemler oldukça invaziv girişimler olup, hastaneye yatış ve genel anestezi ihtiyacı gerektirmesi, ekonomik olarak maliyetin artması ve cerrahi komplikasyonlar gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. Bronkoskopi sırasında transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) çok daha az invaziv bir yöntemdir. Ancak kılavuz yöntem kullanılmadan yapılan TBİA'nın tanı başarısı da istenen düzeyde değildir ve %15-83 arasında değiştiği bildirilmektedir (12).

Navigasyonel bronkoskopi, mediastinal lenfadenopatilerde ve başlıca da periferik akciğer lezyonlarında bronkoskopinin tanı başarısını artırmak amacıyla geliştirilmiş bir yöntem olup, günümüzde bu amaçla sanal bronkoskopik navigasyon ve elektromanyetik navigasyon bronkoskopi (ENB) bulunmaktadır. Bu iki yöntem, üç boyutlu BT görüntüleri ve sanal bronkoskopi görüntüleri kullanmaları ile benzerdir. Sanal görüntü kullanım yöntemindeki farkları ve ENB'de bir elektromanyetik sensör kullanılması ise temel farklılıklardır.

## **Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi**

Sistem; anatomik kayıt, bronkoskop, üç-boyutlu BT görüntüleri ve yönlendirilebilir bir probdan oluşmaktadır. İşlem, planlama ve navigasyonel faz olmak üzere iki safhadan oluşur. Öncelikle, bronkoskopi öncesi planlama fazında, BT görüntüleri sistemin dizüstü bilgisayarına yüklenerek üç boyutlu BT ve sanal bronkoskopi görüntüleri oluşturulur. Bronkoskopik görüntü üzerinde ana karina, sağ ve sol üst ve alt lob ayrımlarıyla orta lob ayırım karinası gibi belirgin anatomik işaretler nirengi noktaları olarak kullanılır ve kayıt yapılır. Kayıt sırasında ayrıca BT görüntüsü üzerinde hedef lezyon da işaretlenir. İşlem sırasında elektromanyetik alan yaratan bir levha bronkoskopi masasının altına yerleştirilir. Bu levha, düşük frekanslı bir elektromanyetik alan oluşturur. Sonra-

sında işleme geçilir ve mikrosensörlü kılavuz tel bronkoskopun çalışma kanalı boyunca ilerletilerek, daha önceden sanal bronkoskopik görüntüde işaretlenen nirengi noktalara prob ile dokunularak endobronşiyal haritalama yapılır. Bu şekilde yeteri kadar (en az beş) nokta haritalandığında, navigasyon bilgisayarı elektromanyetik alandaki hedef noktayı BT görüntüsündeki karşılık gelen noktayı etkin bir şekilde hesaplayabilir. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile hastanın gerçek anatomisinin karşılaştırılması kayıt doğruluğu olarak tanımlanır ve kayıt hatası 5 mm'nin altında olmalıdır. 5 mm'nin üzerinde olması durumunda navigasyonel başarı azalır ve hedef lezyona ulaşımında hata gelişebilir. Sonuçta bronkoskopist nereye yöneldiğini, lezyona ne kadar uzaklıkta olduğunu üç boyutlu BT üzerinden ve ekrandaki eş zamanlı bronkoskopik görüntüden takip ederek hedef lezyona ulaşmaya çalışır. Hedefe ulaşırken, sistemin ölçtüğü ve ekranda gösterdiği hedef lezyonun orta noktasına uzaklık 10 mm'nin altında olmalıdır. Hedef lezyona ulaşıldıktan sonra, prob çıkarılır ve çalışma kanalından biyopsi forsepsi, iğne veya fırça ilerletilerek lezyondan sitopatolojik örnek alınır.

Schwarz ve arklarının yaptıkları ilk insan çalışmasında, periferik akciğer lezyonlu 13 hastada, ENB'nin olguların %69'unda tanısal olduğu saptanırken işlem ile ilgili hiç yan etki gelişmediği bildirilmiştir (13). Makris ve ark'ın çalışmasında ise ortalama çapın  $23.5 \pm 1.5$  mm olduğu toplam 40 periferik lezyonda yöntemin tanı başarısı %62.5 olarak bulunmuş ve sadece birinde drenaj gerektiren toplam üç olguda pnömotoraks geliştiği izlenmiştir (14). Toplam 54 periferik lezyonun hedeflendiği (ortalama boyut:  $22.8 \pm 12.6$  mm) bir başka çalışmada, lezyonların %74'ünün başarılı bir şekilde örneklenebildiği bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada, 54 lezyonun 31'inin iki cm'den küçük olduğu ve tanı başarısı ile lezyon boyutu arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Kliniğimizde yaptığımız ve 22 hastada sadece periferik lezyon, 41 hastada sadece mediastinal lenfadenopati ve 13 hastada periferik lezyon ile birlikte mediastinal lenfadenopatinin bulunduğu toplam 76 hastayı kapsayan çalışmada, ENB'nin periferik lezyonları örnekleme başarısı %91.4 olarak bulunurken, tüm çalışma grubu için yöntemin tanı başarısı %89.5 ve pnömotoraks sıklığı ise %3.9 olarak saptanmıştır (16). Rivera ve ark.'ın yaptıkları ve konvansiyonel bronkoskopi ile ulaşılması beklenmeyen toplam 932 periferik lezyonda ENB'nin etkinliğinin değerlendirildiği derlemede, yöntemin tanı başarısı %71 olarak bulunurken olguların %4'ünde pnömotoraks geliştiği bildirilmiştir (17). Yakın zamanda yapılmış ve ortalama boyutun 25 mm olduğu, toplam 1033 lezyonun değerlendirildiği bir başka meta-analizde ENB'nin tanı başarısı %64.9 olarak bulunurken, komplikasyon olarak, pnömotoraks sıklığı %3.1, drenaj gerektiren pnömotoraks %1.6 ve hafif-orta kanama sıklığı %0.9 olarak saptanmıştır (18). Elektromanyetik navigasyon bronkoskopinin tanı başarısı ile ilişkili faktörler; BT'de bronş işareti varlığı, işlem sırasında hızlı sitopatolojik incelemenin mevcut olması ve düşük kayıt hatası olarak bildirilmiştir (16,19,20). Seijo ve ark.'ın yaptıkları çalışmada, bronş işareti varlığında ENB'nin tanı başarısı %79 iken, bronş işaretinin yokluğu durumunda ise %31 olduğu saptanmış-

tır (19). Elektromanyetik navigasyon bronkoskopinin radyal-EBUS ile kombine olarak kullanılmasının da tanı başarısını artırabileceği bildirilmektedir. Toplam 120 periferik nodüllü hastanın tek başına ENB, tek başına radyal EBUS ve ENB ile EBUS kombinasyonlarına randomize edildiği bir çalışmada, tanı başarısı; tek başına ENB grubunda %69, tek başına EBUS grubunda %59 iken ENB+EBUS grubunda %88 olarak saptanmıştır (21). Elektromanyetik navigasyon bronkoskopinin etkinliği ve güvenliği çalışmalarla gösterilmiş ve 2013 ACCP kılavuzunda, konvansiyonel bronkoskopi ile ulaşılması zor periferik lezyonlu hastalarda, ekipman ve uzman operatör varlığında ENB'nin kullanımı önerilmiştir (17).

Periferik akciğer lezyonlarında ENB ile hedef lezyona ulaşıldığında sıklıkla, lezyondan forseps ile biyopsi örneği alınmakta ve fırçalama yapılmaktadır. Üç yıllık sürede, ENB yapılan toplam 95 periferik lezyonlu hastada, lezyondan iğne aspirasyonu alınmasının araştırıldığı çalışmada, ENB kılavuzluğunda iğne aspirasyonunun malignite saptanmasında duyarlılığı %63 olarak bulunurken, iğne aspirasyonu, biyopsi ve fırçalamayı içeren tüm örnekleme yöntemlerinin duyarlılığı ise %83 olarak saptanmış ve örnekleme yöntemlerine iğne aspirasyonunun eklenmesinin tanı başarısını artırdığı bildirilmiştir (22). Benzer bir başka çalışmada, 40 hastada toplam 50 lezyonda ENB kılavuzluğunda iğne aspirasyonunun tanı duyarlılığı %94 olarak bulunmuştur (24). Mukherjee ve ark. ları çok yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında, ENB sırasında geleneksel düz kateter yerine, lezyon lokalizasyonuna göre farklı açılarda kavisli kateterler kullanmışlar ve bu yöntemle ortalama boyutun 1.8 cm olduğu toplam 31 periferik lezyonda tanı başarısının %96.8 olarak bulunduğu bildirilmiştir (25).

İnoperabl akciğer kanserlerinde lokal tedaviler gittikçe artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, stereotaktik radyocerrahi amacıyla işaretleyici (fiducial marker) ve brakiterapi kateterleri yerleştirilmesinde de kullanılabilir. Bu işaretleyici veya kateterlerin ENB ile yerleştirilmelerinin, transkutanöz yaklaşıma göre daha güvenli olduğu ve pnömotoraks komplikasyonunun daha az geliştiği bildirilmektedir (26). Bu konuda yapılmış ilk çalışmalardan birinde, 9 hastanın 8'inde (%89) toplam 39 işaretleyicinin ENB ile başarılı bir şekilde yerleştirildiği bildirilmiştir (27). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, 31 hastada toplam 105 işaretleyici yerleştirilmiş, başarı oranı %98.1 olarak bulunurken, olguların %6'sında asemptomatik pnömotoraks geliştiği saptanmıştır (28).

Elektromanyetik navigasyon bronkoskopinin bir diğer kullanım alanı olan mediastinal lenfadenopatilerdeki tanı başarısı ile ilgili olarak çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 22 hastada toplam 31 lenf nodunun (ortalama boyut  $28.1 \pm 12.8$  mm) hedeflendiği bir çalışmada, lenf nodlarının tamamının (%100) örneklendiği bildirilmiştir (15). Kliniğimizde yapılmış ve konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ile ENB kılavuzluğunda TBİA'nın karşılaştırıldığı çalışmada, lenf nodu örnekleme başarısı ENB grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%82.7 vs. %51.6) (23).

Elektromanyetik navigasyon bronkoskopinin dezavantajları ise, yöntemin şu an için özelleşmiş merkezler dışında yaygın olarak kullanılmaması, önemli bir öğrenim eğrisi gerektirmesi ve işlem sırasında kullanılan yönlendirilebilir probun tek kullanımlık olması nedeniyle de maliyet sorunlarıdır. İşlem ile ilgili en önemli komplikasyon pnömotoraks olmasına rağmen, transtoraksik biyopsiye göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Az sayıda olguda hipoksemi ve minör kanama bildirilmiş olup, işlem ile ilgili ölüm rapor edilmemiştir.

### Öneriler

- Konvansiyonel bronkoskopi ile ulaşılması zor periferik akciğer lezyonlu hastalarda, yeterli ekipman ve bu konuda deneyimli bronkoskopist varlığında ENB'nin kullanımı önerilir.
- ENB ile birlikte floroskopi veya radyal-prob EBUS kullanılması ve örnekleme sırasında biyopsi, fırçalama, lavaj ve iğne aspirasyonunun kombine kullanılması tanı başarısını artırabilir.

## Sanal Bronkoskopik Navigasyon

Günümüzde navigasyonel bronkoskopi amacı ile kullanılan diğer yöntem sanal bronkoskopik navigasyon (SBN)'dur. Sanal bronkoskopik navigasyonda, sanal bronkoskopik görüntüler kullanılarak, bronkoskop hedef periferik lezyona ulaştırılır.

Sanal bronkoskopik navigasyon sistemi 2 fazdan oluşur; hedef lezyona giden bronşiyal ağacın sanal bronkoskopik görüntülerinin oluşturulduğu prebronkoskopik planlama safhası ve SBN sistemi kullanılarak, bronkoskopun hedef lezyona navigasyonunun gerçekleştirildiği kılavuzluk safhası. Elektromanyetik navigasyon bronkoskopiden temel farkı, elektromanyetik alan ve yönlendirilebilir prob kullanılmadan, bronkoskop ile hedef lezyona ulaşılmasıdır. İnce kesitli BT ile daha fazla periferik alana sanal görüntüler oluşturulduğundan öncelikle ince kesitli bir BT çekilir. Solunum artefaktlarına bağlı kötü görüntüler durumunda, doğru sanal bronkoskopi görüntüleri oluşturulamaz. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntülerinde hedef lezyon işaretlendiğinde, hedef lezyona giden bronşiyal yol sanal bronkoskopi görüntülerinde gösterilir. İşlem sırasında da, bronkoskopist sanal bronkoskopi görüntüleri ile karşılaştırarak bronkoskopi ile hedef lezyona ulaştıktan sonra, lezyondan sitopatolojik örnek alır. Elektromanyetik navigasyon bronkoskopiye benzer şekilde, hedef lezyona ulaşıldığının konfirme edilmesi amacı ile floroskopi veya radyal-prob EBUS kullanılması örnekleme ve tanı başarısını artırmaktadır (29).

Periferik akciğer lezyonlarında SBN'nin etkinliği ile ilgili 2002-2010 yılları arasında yapılmış çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde, SBN'nin tanı başarısı %72 olarak bulunmuştur (30). Daha sonra yapılmış ve az hasta sayılı çalışmaların ve olgu serilerinin

alınmadığı bir başka derlemede, yöntemin tanı başarısı genel olarak %73.8 iken, 2 cm'den küçük lezyonlarda %67.4 olarak bulunmuş ve komplikasyon oranı da %1 olarak saptanmıştır (29).

Lezyon boyutu, infiltrate bronşun varlığı, lezyon lokalizasyonu, pozisyon (göğüs duvarına uzaklığı) SBN'un tanı başarısı ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (29). Elektromanyetik navigasyon bronkoskopiye benzer şekilde, floroskopi veya radyal-prob EBUS gibi ek doğrulama yöntemlerinin kullanılması da tanı başarısını artırmaktadır. Ishida ve ark.'ın yaptıkları ve üç cm'den küçük 200 periferik akciğer lezyonlu hastanın alındığı çalışmada, hastalar SBN ile desteklenen ve desteklenmeyen gruplara randomize edilmiş ve SBN grubunda tanı başarısı anlamlı olarak daha yüksek (%80.4 vs. %67) ve işlem süresi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (31). Daha yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada, üç cm'den küçük 350 periferik akciğer lezyonlu hasta benzer şekilde SBN ile desteklenen ve desteklenmeyen gruplara randomize edilmiş ve SBN grubunda tanı başarısı yüksek olarak görülmüş ancak fark anlamlı saptanmamıştır (32). Ancak yine bu çalışmada subgrup analizinde, sağ üst lob yerleşimli lezyonlarda, akciğer grafisinde görülebilen lezyonlarda ve akciğerin dış üçte birinde yer alan lezyonlarda SBN grubunda tanı başarısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Sanal bronkoskopik navigasyonun avantajları; transtorasik iğne aspirasyonu ve ENB'ye göre komplikasyonun daha düşük olması, teknik konvansiyonel bronkoskopiye benzer olduğundan ENB'ye göre öğrenimin daha kolay olması, elektromanyetik sensör ve özel biyopsi aletleri gerektirmemesi ve bu sayede maliyetin azalması olarak bildirilmektedir (29). Ayrıca, ENB'a göre tanı başarısı benzer veya biraz daha yüksek olarak saptanmasına rağmen, özellikle son yıllarda ENB tanı başarısında da artış bildirilmektedir. Sonuçta, periferik akciğer lezyonlarında etkili oldukları çalışmalarla gösterildiklerinden, lezyon özellikleri, ünitedeki mevcudiyetine ve bronkoskopistin tecrübesine bağlı olarak her iki sistemin de kullanılabilirliği bildirilmektedir (29).

### Öneri

- Konvansiyonel bronkoskopi ile ulaşılması zor periferik akciğer lezyonlu hastalarda, yeterli ekipman ve bu konuda deneyimli bronkoskopist varlığında SBN'nin kullanımı önerilir.
- SBN ile birlikte, floroskopi, BT veya EBUS'un doğrulama yöntemi olarak kullanılması tanı başarısını artırabilir.

## Bronkoskopik Transparenkimal Nodül Ulaşımı

Bronş işareti olmayan veya bronkoskopik olarak ulaşılamayan periferik lezyonlar için yakın zamanda bronkoskopik transparenkimal yaklaşım geliştirilmiştir Bu konuda yapılmış ilk çalışmada, deney hayvanlarında yöntemin etkili olduğu saptanmıştır (33). İlk

insan çalışmasında ise, 12 hastanın 10'unda bir yol oluşturulmuş, 10 hastada yeterli biyopsi örneği alınabilmiş ve komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir (34). Yöntem bu tür lezyonlarda ümit verici gibi görünse de, henüz etkinliği ve güvenliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Chenna P, Chen AC. Radial probe endobronchial ultrasound and novel navigation biopsy techniques. *Semin RespirCritCareMed* 2014;35:645-54.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancerstatistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
3. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142-65.
4. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol* 2006;59:60-4.
5. Funakoshi Y, Sawabata N, Takeda S, Okumara Y, Hayakawa M, Maeda H. Bronchoscopically undiagnosed small peripheral lung tumors. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:517-20.
6. Shiner RJ, Rosenman J, Katz I, Reichart N, Hershko E, Yellin A. Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumors. *Thorax* 1988;43:887-9.
7. Radke JR, Con Radke JR, Conway WA, Eyley WR, Kvale PA. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1979;76:176-9.
8. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115-38.
9. Gay PC, Brutinel WM. Transbronchial needle aspiration in the practice of bronchoscopy. *Mayo ClinProc* 1989;64:158-62.
10. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049-54.
11. Asano F. Advanced bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions *Respir Investig.* 2016;54:224-9.
12. Rajamani S, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration of central peripheral nodules. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:436-45.
13. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-Time Electromagnetic Navigation Bronchoscopy to Peripheral Lung Lesions Using Overlaid CT Images. *The First Human Study.* *Chest* 2006;129:988-94.
14. Makris D, Scherpereel A, Leroy S, Bouchindhomme B, Faivre JB, Remy J, Ramon P, Marquette CH. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions. *EurRespir J* 2007;29:1187-92.
15. Gildea RT, Peter J, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy. *Am J RespirCritCareMed* 2006;174:982-9.
16. Karnak D, Ciledağ A, Ceyhan K, Atasoy C, Akyar S, Kayacan O. Rapid on-site evaluation and low registration error enhance the success of electromagnetic navigation bronchoscopy. *Ann Thorac Med.* 2013;8:28-32.

17. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:142–65.
18. Gex G, Pralong JA, Combescure C, Seijo L, Rochat T, Soccia PM. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2014;87:165–76.
19. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, Zulueta JJ. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest*. 2010;138:1316-21.
20. Lamprecht B, Porsch P, Pirich C, Studnicka M. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy in Combination with PET-CT and Rapid On-site Cytopathologic Examination for Diagnosis of Peripheral Lung Lesions. *Lung* 2009;187:55 9.
21. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:36–41.
22. Odrionic SI, Gildea TR, Chute DJ. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine needle aspiration for the diagnosis of lung lesions. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:1045-50.
23. Diken ÖE, Karnak D, Çiledağ A, Ceyhan K, Atasoy Ç, Akyar S, Kayacan O. Electromagnetic navigation-guided TBNA vs conventional TBNA in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Clin Respir J*. 2015;9:214-20.
24. Loo FL, Halliagan AM, Port JL, Hoda S. The emerging technique of electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine-needle aspiration of peripheral lung lesions: promising results in 50 lesions. *Cancer Cytopathol*. 2014 ;122:191-9.
25. Muherjee S, Chacey M. Diagnostic Yield of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy Using a Curved-tip Catheter to Aid in the Diagnosis of Pulmonary Lesions. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016 Sep 10.
26. Goud A, Dahagam C, Breen DP, Sarkar S. Role of electromagnetic navigational bronchoscopy in pulmonary nodule management. *J Thorac Dis* 2016;8:501-8.
27. Anantham D, Feller-Kopman D, Shanmugham LN, Berman SM, DeCamp MM, Gangadharan SP, Eberhardt R, Herth F, Ernst A. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fiducial placement for robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors: a feasibility study. *Chest*. 2007;132:930-5.
28. Nabavizadeh N, Zhang J, Elliott DA, Tanyi JA, Thomas CR Jr, Fuss M, Deffebach M. Electromagnetic navigational bronchoscopy-guided fiducial markers for lung stereotactic body radiation therapy: analysis of safety, feasibility, and interfraction stability. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21:123-30.
29. Asano F, Eberhardt R, Herth F. Virtual bronchoscopic navigation for peripheral pulmonary lesions. *Respiration* 2014;88:430-40.
30. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012;142:385–93.
31. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, Munakata M, Nishimura M. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax* 2011;66:1072–7.



32. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, Shindoh J, Anzai M, Tsuzuku A, Oizumi S, Morita S. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 327-33.
33. Silvestri GA, Herth FJ, Keast T, Rai L, Gibbs J, Wibowo H, Sterman DH: Feasibility and safety of bronchoscopic trans-parenchymal nodule access (BTPNA) in canines: a new real-time image-guided approach to lung lesions. *Chest* 2014;145:833-8.
34. Herth FJ, Eberhardt R, Sterman D, Silvestri GA, Hoffmann H, Shah PL. Bronchoscopically trans-parenchymal nodule Access (BTPNA): First human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:326-32.