

8. Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
9. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316:707-10.
10. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968-84.
11. Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol* 2012;590:1035-44.
12. Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012;271:421-8.
13. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1756-67.
14. Ebert EC, Geng X, Bajpai M et al. Antibody to tropomyosin isoform 5 and complement induce the lysis of colonocytes in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2996-3003.
15. Behr MA, Divangahi M, Lalande JD. What's in a name? *Lancet* 2010;376:202-3.
16. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6.
17. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.
18. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
19. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-44.
20. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247-56.
21. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.
22. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-70.
23. Nielsen OH, Bjerrum JT, Herfarth HH et al. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *J Clin Pharmacol* 2013;(i trykkes).
24. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-43.
25. Volk ML. Risks of using ursodeoxycholic acid to treat primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;141:2267-8.
26. Sang LX, Chang B, Zhang WL et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:1908-15.
27. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg* 2005;140:300-10.
28. Andersson P, Soderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009;27:335-40.
29. Bülow S. Ileoanal pouchkirurgi. *Ugeskr Læger* 2008;170:1719.
30. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.

Elektromagnetisk navigeret bronkoskopi kan anvendes til diagnostik af perifere lungeinfiltrater hos patienter med svært nedsat lungefunktion

Frank Andersen & Amal Durakovic

UDVIKLINGS-ARTIKEL

Diagnostisk Center, Lungemedicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg

Det er af afgørende betydning at kunne verificere eller afkræfte en kræftdiagnose hos en patient, som ved billeddiagnostisk udredning får påvist et suspekt infiltrat i lungerne. Undersøgelsesmetoder til diagnostik af lungecancer strækker sig fra rent billeddiagnostiske metoder som røntgen af thorax, computertomografi (CT), positronemissionstomografi/CT (PET/CT) over minimalt invasive procedurer som bronkoskopi, endobronkial ultralydskanning (EBUS) og EBUS med transbronkial nålebiopsi til f.eks. transtorakal finnålsaspirationsbiopsi (TTNA), *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) eller regelret torakotomi. TTNA indebærer en ikke ubetydelig risiko for, at patienten får pneumothorax. Risikoen er omkring 20%.

Patienter med meget lav lungefunktion, med forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1)-værdi på < 0,8 l, tåler generelt ikke at få pneumothorax.

Denne patientkategori har hidtil ofte ved mistanke om lungekræft været henvist til *watchful wai-*

ting, hvor man har fulgt udviklingen i sygdommen billeddiagnostisk. Med elektromagnetisk navigeret (EMN)-bronkoskopi er det nu muligt at stille en diagnose hos disse patienter med en minimalt invasiv metode, som medfører en meget lille risiko for udvikling af pneumothorax.

EMN-bronkoskopi er en ny bronkoskopimethode, som første gang blev taget i brug i Danmark i 2008. De første videnskabelige artikler om brugen af metoden til diagnostik af lungecancer blev publiceret i 2003.

Der er siden publiceret artikler med fokus på undersøgelsesmetodens diagnostiske sensitivitet, specificitet og sikkerhed. Derudover har der været fokus på biopsiteknikker samt mulighederne for at placere bestrålings- og operationsmarkører i lungevævet. Undersøgelsesmetoden er internationalt anerkendt som værende sikker. Den giver mulighed for via bronkoskopi at opnå en diagnose ved perifert placerede tumorer, som hidtil har været utilgængelige ved bronkoskopi.

HIDTIDIGE ERFARINGER

Det konventionelle fleksible bronkoskop har velkendte diagnostiske begrænsninger [1], hvorimod man med EMN-bronkoskopi får mulighed for at nå ud til perifere lungeinfiltrater [1-3]. Den første undersøgelse hos patienter blev gennemført i 2003, 13 patienter gennemgik EMN-bronkoskopi med undersøgelse af perifere lungeinfiltrater i størrelsen 1,5-5 cm i diameter. En endelig diagnose blev stillet hos ni (69%) af de 13 patienter. Der blev ikke rapporteret om nogen bivirkninger [4]. Yderligere en undersøgelse blev udført i Tyskland samme år, her opnåede man også en diagnose hos 69% af patienterne.

I begge undersøgelser konkluderede man, at EMN-bronkoskopi er en sikker metode til endoskopisk at opnå biopsier fra perifere lungeinfiltrater. Der er siden da gennemført flere undersøgelser, inklusive af metodens anvendelighed til mediastinal udredning, da det også er muligt at udhente materiale fra mediastinale lymfeknuder [4]. Ud over at kombinere EMN-bronkoskopi med lymfeknudediagnostik har man søgt at kombinere med andre diagnostiske teknikker [5, 6]. *Eberhardt et al* publicerede i 2007 en prospektiv randomiseret undersøgelse til sammenligning af EMN-bronkoskopi, endoskopisk EBUS-undersøgelse ved tumor og en kombination af de to metoder. Endelig diagnostik blev opnået med en sensitivitet på 88% ved kombinationen af EMN og EBUS, hvilket var signifikant højere end ved EMN eller EBUS alene [7].

EMN-teknik kan benyttes i terapeutisk øjemed. Der er rapporteret om succes ved behandling med brakyterapikateter anbragt ved hjælp af EMN-bronkoskopi i en perifer lungetumor. *Kupelian et al* har placeret metalliske markører til guidning af stråleterapi mod småcellet lungecancer i tidligt stadium ved brug af EMN-teknik. Der var ingen forekomst af pneumothorax [8].

METODE

Ved EMN-bronkoskopi placeres en ekstra arbejdskanal, som leder helt ud til tumoren. Man kan via denne foretage børstebiopsi, bronkials skyl, nålebiopsi og tangbiopsi. Arbejdskanalens distale ende placeres ved tumoren ved hjælp af den elektromagnetisk guidede navigation. Proceduren beskrives nedenfor ud fra planlægning, registrering og navigation til tumor.

Planlægningen

Planlægningen tager udgangspunkt i den CT, som patienten får foretaget i forbindelse med udredningen. CT'en skal udføres med tynde snit og passende overlap af hensyn til kvaliteten af den efterfølgende virtuelle bronkoskopi og nøjagtighed ved registrering og navigation. Billederne overføres til en DICOM-cd,

hvorfra de lægges over på en dedikeret bærbar pc. Pc'en processerer skanningsbillederne, så man kan foretage den virtuelle bronkoskopi med henblik på: 1) Markering af tumoren, som skal nås ved bronkoskopi. Tumoren markeres og opmåles. Placering af tumoren vurderes i forhold til pleura og centrale kar med afstandsbedømmelse. 2) Markering af registreringspunkter i bronkiesystemet, som muliggør »samkøring« af CT-oplysningerne med det elektromagnetiske felt, som patienten skal ligge i under bronkoskopien. Registreringspunkterne er de store carinae såsom hovedcarina, carina til hhv. højre og venstre overlapp, osv. Der vælges typisk syv punkter, jævnt fordelt i bronkiesystemet. 3) Ved den virtuelle bronkoskopi får man et endoluminalt overblik over bronkiesystemet. Man kan finde den korrekte vej mod tumoren, før den egentlige bronkoskopi gennemføres. Dette hjælper ved navigationen i forbindelse med bronkoskopien.

Registreringen

Registreringen foregår i forbindelse med selve bronkoskopien, som frem til dette tidspunkt forløber som en almindelig bronkoskopi. EMN-systemet tilkøbes. Under fremføring af den ekstra arbejdskanal er et sensorsystem placeret inde i arbejdskanalen. Registreringen, som har til formål at samkøre CT-billedinformationerne med det elektromagnetiske felt, som patienten ligger i, foregår ved, at man under proceduren genfinder og markerer de tidligere valgte registreringspunkter. Man »parrer« så at sige CT-billedinformationerne med det magnetiske resonans-felt, som patienten ligger i, så man efterfølgende kan navigere præcist og tidstro heri. Registreringen kontrolleres efterfølgende, visuelt bedømt på skærmens tre CT-planer. Med den seneste udgave af systemet iLogic (**Figur 1**) foregår registreringen automatisk ved hurtig bronkoskopisk gennemgang af de centrale luftveje. Denne nye mulighed forkorter tidsforbruget til registrering.

Navigationen

Navigation til tumoren sker via vejledning fra systemet (**Figur 1**). Den ekstra arbejdskanal, hvori sensoren er integreret, fremføres vejledt af skærbilleder, som i realtid viser placering af arbejdskanalen i bronkierne i sagittal-, koronal- og aksialplaner. Ud over de tre planskærbilleder vejledes navigationen af en markering af »målet« (**Figur 1**). Spidsen af arbejdskanalen/sensoren ledes i den rigtige retning, idet den kan bøjes i valgfri retning (**Figur 2**), alt efter vejledningen på skærmen, hvor relationen mellem den aktuelle retning og målet vises. Afstanden til tumorens centrum fremgår.

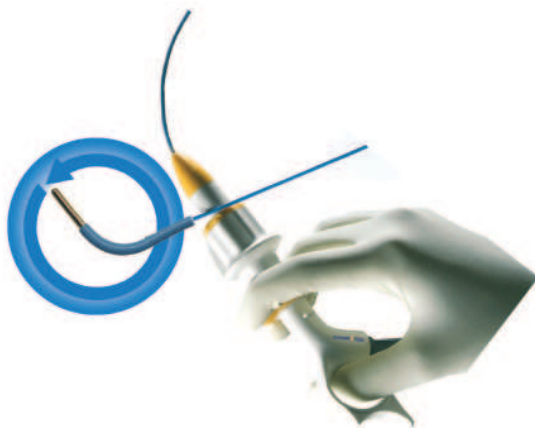
FIGUR 1

Bronkoskopiprocedure.



FIGUR 2

Håndflekeret lokaliseringssystem.



Når målet er nået, låses arbejdskanalen i relation til bronkoskopet, som fikseres manuelt, så det ikke kan flyttes, mens prøvetagningen foregår. Når flere biopsimanøvrer gennemføres, kan relationen til tumoren kontrolleres, eksempelvis mellem børste/skyl og tangbiopsi.

Forberedelse på stuen

Forberedelse på stuen indbefatter start og kontrol af udstyr, markering af biopsikatetre og montering af patientsensorer.

Start og kontrol af udstyr

Det kontrolleres, at rummets indretning er i overensstemmelse med forholdene under den oprindelige kalibrering, og at patienten er korrekt lejret, hvilket vil sige i korrekt relation til det elektromagnetiske felt, som induceres omkring patientens brystkasse.

Markering af biopsikatetre

Markering af biopsikatetre foretages umiddelbart før bronkoskopian. Hvert biopsikatetre markeres i forhold til arbejdskanalen. Formålet med markeringen er at sikre sig præcist, hvor biopsikateteret er i relation til tumor.

Montering af patientsensorer

Patientsensorer placeres som det fremgår af Figur 1. Det sikres, at alle sensorer er inden for »magnetfeltet«. Sensorerne opfanger signaler fra lokaliseringsudstyret analogt til, hvordan en bils placering registreres med GPS.

EGNE ERFARINGER OG RESULTATER

Vi begyndte at udføre EMN-bronkoskopi på Lunge-medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg, i 2008. Inden modtog vi teoretisk og praktisk undervisning om proceduren. Vi gennemførte herefter ca. 30 procedurer forud for en egentlig registrering af resultaterne. Efterfølgende har vi i perioden 2009-2011 registreret undersøgelser hos 56 patienter. Der er gennemført navigation til 63 tumorer. I alt er der gennemført 67 tumorevalueringer.

Henvisningsårsager

I alt 23 patienter blev primært henvist pga. meget lav lungefunktion. Hos 11 patienter var der blevet påvist FEV1 under 0,6 l. Hos 19 patienter var FEV1 0,6-0,8 l; 20 patienter blev henvist pga. manglende diagnose ved tidligere udredning og 11 pga. manglende biopsitilgængelighed.

Tidsforbruget

Selve EMN-proceduren varede i vores materiale i gennemsnit knap 20 min, inklusive tidsforbrug til prøvetagning. Ved behov for adgang til to tumorer under samme procedure blev undersøgelsesvarigheden øget med 7 min.

Diagnose

Der blev gennemført børstebiopsi i 66 procedurer (98%), bronkialskyl i 64 procedurer (96%) og tangbiopsi i 52 procedurer (78%). Hos en enkelt patient blev der gennemført nålebiopsi. Hos 16 af de 56 patienter medførte undersøgelsen en cancerdiagnose. Heraf ikkesmåcellet lungekarzinom-diagnose hos 14



TABEL 1

Bronkoskopi diagnoser.

67 procedurer
17 procedurer med diagnose
1 svampeinfektion
16 cancerfund
1 småcellet lungekarinom ud af de 16 cancerdiagnoser
1 metastatisk invasivt ductalt karcinom
14 ikkesmåcellet lungekarinom
12 procedurer ved tumorer > 2 cm (8 med positiv histologi, 9 med positiv cytologi)
4 procedurer ved tumor < eller 2 cm (1 med positiv histologi, 4 med positiv cytologi)

patienter, småcellet lungekarinom-diagnose hos en patient og metastatisk invasivt ductalt karcinom hos en patient (Tabel 1). Hos yderligere ti patienter blev der påvist malignitetssuspekter celler eller atypiske celler, hvilket indikerede behov for yderligere undersøgelser. Hos en patient blev en mistanke om *Aspergillus*-infektion endeligt bekræftet. Størrelsen af de undersøgte tumorer var i gennemsnit 2,2 cm; 36 (57%) var ≤ 2 cm i diameter, og 42 (64%) var placeret i venstre eller højre overlap.

Vi kan endnu ikke udtale os endeligt om sensitiviteten og specificiteten i vores materiale.

Sikkerhed

Ved to procedurer opstod/forværredes en pneumothorax, dvs. at der var en risiko for denne komplikation på 3%. Dette er i overensstemmelse med erfaringerne fra andre undersøgelser. Den enkelte de novo-pneumothorax indtraf hos en patient med FEV1 på 0,6 l.

DISKUSSION

EMN-bronkoskopi er en ny undersøgelsesmetode til brug ved evaluering af patienter, der har lav lungefunktion, og hos hvem man har mistanke om lungecancer. Undersøgelsen kan også benyttes hos patienter, hvor traditionel udredning volder problemer, eksempelvis ved dårlige adgangsforhold for transtorakal nålebiopsi. Undersøgelsen er sikker, og i vores materiale var risikoen for udvikling af pneumothorax kun ca. 3%. Omkostninger til ekstra utensilforbrug ved hver undersøgelse var 11.400 kr. ekskl. moms. Formålet med denne artikel er at udbrede kendskab til undersøgelsesmetoden, som i øjeblikket kun benyttes få steder i Danmark.

ANTAGET: 15. november 2012

FØRST PÅ NETTET: 11. februar 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Schwarz Y. Electromagnetic navigation. Clin Chest Med 2010;31:65-73.
- Schwarz Y, Mehta AC, Ernst A et al. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscope. Respiration 2003;70:516-22.
- Schwarz Y, Greif Y, Becker H et al. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. Chest 2006;129:988-94.
- Heinrich D, Becker HD, Heath F et al. Bronchoscopic biopsy of peripheral lung lesions under electromagnetic guidance. J Bronchol 2005;12:9-13.
- Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:982-9.
- Eberhardt R, Anantham D, Herth F et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. Chest 2007;131:1800-5.
- Eberhardt R, Anantham D, Ernst A et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions. Respir Crit Care Med 2007;176:36-41.
- Kupelian PA, Forbes A, Willoughby TR et al. Implantation and stability of metallic fiducials within pulmonary lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:777-85.