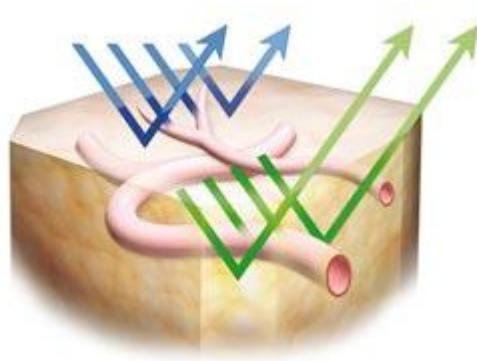


Protokol

DaBlaCa-7

NBI-flex-studie

*Narrow Band Imaging ved flexibel cystoskopi*



April 2014

Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Urologisk afdeling, Herlev Hospital

Urinvejskirurgisk afdeling, Hospitalsenheden Vest

**Projektdeltagere:**

*Projektansvarlig:*

Professor, Overlæge, dr.med. Jørgen Bjerggaard Jensen, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

*Øvrige ansvarlige på involverede afdelinger:*

Overlæge Gitte W. Lam, Urologisk afdeling, Herlev Hospital

Overlæge Michael Vangedal, Urologisk afdeling, Herlev Hospital

Reservelæge Ditte Drejer, Urinvejskirurgisk afdeling, Hospitalsenheden Vest, Holstebro

Overlæge, dr.med. Peter Bue, Urinvejskirurgisk afdeling, Hospitalsenheden Vest, Holstebro

Reservelæge Martin Stentebjerg Skøtt, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

## Baggrund:

Patienter med blæretumorer har ofte mere end én tumor, idet sygdommen typisk skyldes en generel sygdom i patienternes urothel. Der findes således ved mange patienter mere end én tumor ved debut af sygdommen. Det kan være i form af flere mindre tumorer samt tilstedeværelsen af flad dysplasi eller carcinoma in situ (CIS). Desuden vil over halvdelen af patienterne få konstateret et eller flere recidiver ved kontrolcystoskopier efterfølgende den primære tumorresektion. Hver tumorresektion indebærer typisk behov for generel anæstesi samt længerevarende ubehag for patienten efterfølgende pga. irritation af blære og urinrør samt risiko for infektion i tilslutning til indgrebet. Ligeledes vil der være en risiko for udvikling af invasiv sygdom i form af regulær blærekræft ved sen diagnose af ikke-invasive tumorer. Disse ikke-invasive tumorer kan fjernes simpelt ved en transurethral resektion (TURB) uden risiko for metastasering, hvis de opdages og behandles tidligt inden de udvikler sig til invasiv sygdom. Tidlig diagnose af CIS vil medføre korrekt tidlig behandling med BCG, som man ved vil kunne forebygge udvikling af blærekræft ved størstedelen af patienterne. Ubehandlet CIS vil derimod medføre en ganske stor risiko for udvikling af invasiv sygdom med risiko for metastaser og sygdomsrelateret død.

Der er derfor et ganske stort behov for at kunne diagnosticere flest mulige små tumorer, flad dysplasi samt CIS på så tidligt et tidspunkt som muligt. Man ved fra erfaringer med photodynamisk diagnostik (PDD), at op mod 15% af ikke-invasive tumorer samt ca. 30% af CIS-forandringer kan overses ved almindelig cystoskopi i hvidt lys i forbindelse med TURB. Der er derfor behov for bedre diagnostik end vanlig hvidt lys (WL) kan give. Disse tal for oversete tumorer samt CIS stammer fra TURB serier, hvor man har anvendt stive skoper til WL samt PDD. I opfølgningen efter TURB anvendes i stedet fleksibel cystoskopi (Flex-skopi). Som udgangspunkt regner man med en marginalt dårligere detektionsrate ved Flex-skopi, hvilket understreger behovet for at få et redskab til bedre diagnostik i forbindelse med primær hæmaturiudredning samt til opfølgning efter TURB.

Ved TURB har man fået en mulighed for bedre diagnostik ved at anvende PDD. Der er dog flere u hensigtsmæssigheder ved anvendelsen af PDD:

- Patienten skal kateteriseres en time inden indgrebet for at instillere Hexvix, hvilket kan give logiske gener og er med en øget infektionsrisiko
- Der er en høj frekvens af falsk positive fund, som øger risikoen for komplikationer ved unødvendige biopsier
- Flourescensen bleges ved længevarende procedurer, hvilket øger risikoen for falsk negative fund
- Der kan være tekniske problemer med PDD udstyret idet bla. lyskablerne er mere sårbare end normale lyskabler
- Der er en learning curve på PDD, som gør tolkningen af fund meget operatørføhængig
- PDD udsynet er dårligere end WL – dvs. at ved flourescerende fund i PDD skifter man til almindelig WL for at afgøre om det ser patologisk ud eller ej.
- PDD kan ikke anvendes som standard ved Flex-skopi
- Derudover er Hexvix kostbart at anvende og bør derfor reserveres til patienter, hvor man forventer en høj risiko for at overse betydelig patologi ved WL – eksempelvis som kontrol efter BCG-behandlet CIS.

En anden mulighed for at bedre diagnostikken er antageligvis Narrow Band Imaging (NBI), hvor man i stedet for hvidt lys anvender lys med kun to smalle bølgelængder (grøn og blå). Disse to bølgelængder lys penetrerer i forskellig dybde af slimhinden, således den blå reflekteres fra overfladen og den grønne under slimhinden. Dette giver maximal kontrast og eksponering af slimhinden, hvilket gør detektionsmuligheden ved slimhindeforandringer bedre sammenlignet med WL.

NBI har de fordele frem for PDD, at det kan anvendes rutinemæssigt ved Flex-skopi og ved TURB. Der sker desuden ikke en afblegning af effekten ved længere tids lyseksponering ved langvarige procedurer. Til forskel fra PDD giver NBI et bedre billede sammenlignet med WL, hvor man således bedre kan afgøre om suspekterede fund skal bioperes eller ej. NBI kræver ingen patientforberedelse inden skopien, idet man blot tyrkkes på en knap på skopet for at ændre lyset fra WL til NBI. Anvendelse af NBI i tilslutning til WL er således også uden ekstra omkostninger, når udstyret er til rådighed i modsætning til PDD, hvor der er en udgift til såvel udstyr som engangsomkostninger til hver enkelt patient.

Bryan et Al. var de første, der i 2007 publicerede et studie, der anvendte NBI i fleksibelt cystoskop i en undersøgelse af patienter kendt med recidiverende pTa. Studiet viste en højere detektionsrate opnåes, at ved at undersøge blæren med NBI efter hvidt lys (1). Senere studier har påvist lignende fordele ved NBI (2-12). Alle studier sætter således NBI over hvidt lys hvad angår detektionsrate i både Ta papillomer og CIS forandringer.

I forhold til behandling og kontrol, er de forskellige studier også alle enige om, at brug af NBI er i stand til at få visualiseret de suspekterede områder på en måde, således at alt patologisk væv bliver enten bioperet eller reseceret. På denne måde kunne det tænkes at forekomsten af de tidlige "recidiver" nedsættes. (13-16)

I hvor stor udstrækning fund af yderligere patologiske forandringer ved allerede påvist patologi ændrer den kliniske beslutning og dermed behandling af patienten ved kontakten i ambulatoriet er ikke klarlagt i et større multicenterstudie.

En preliminær opgørelse af NBI anvendt ved Flex-skopi på Aarhus Universitetshospital på 402 patienter viser at man ved primær hæmaturiudredning finder ganske få patienter med minimale tumorer, som ellers var overset ved WL (data præsenteret på DUS forårsmøde, marts 2014). Ved patienter med tidligere blæretumor fandt man i tilslutning til kontrolskopi i WL ekstra fund ved 13% af patienterne med anvendelse af NBI. Ved 9% af patienterne med tidligere tumor i blæren ændrede fund ved NBI den kliniske beslutning om behandling og efterfølgende kontrol. Tallet for ændring er klinisk beslutningsændring er lavere ved at inkludere patienter skoperet pga hæmaturi, idet risikoen for malignitet i blæren som udgangspunkt er lavere.

Ved Flex-skopi tyder det således på, at man kan opnå bedre diagnostik. Der er dog behov for en større patientserie med flere operatører og flere centre involveret for at validere disse preliminære fund inden man kan anbefale NBI som standard ved Flex-skopi frem for WL.

Endvidere tyder erfaringerne fra Flex-studiet på, at man også kan opnå en bedre diagnostik mht CIS og eliminere risikoen for falsk positive biopsier. Således kan man antage, at NBI har en bedre sensitivitet samt specificitet end WL og ligeledes en bedre specificitet end PDD. Hvorvidt sensitiviteten er lige så god som PDD mht CIS diagnostik er uafklaret. Hvis NBI viser sig at have en sammenlignelig sensitivitet med PDD ved TURB og en højere specificitet taler det for at anvende NBI frem for PDD fremadrettet ved TURB.

### **Formål:**

At undersøge i hvor høj grad anvendelsen af NBI ved Flex-skopi bedrer diagnostikken og ændrer den kliniske beslutning ved såvel primær hæmaturiudredning som ved kontrol skopier ved tidligere blæretumor-patienter. Det ønskes undersøgt i et multicenterstudie med flere operatører involveret for at sikre reproducerbarheden.

## Metode:

Til studiet inkluderes patienter på de tre involverede afdelinger, der gennemgår skopi som del af hæmaturiudredning eller som kontrol efter behandling af tidligere blæretumor. Alle patienter, der skoperes af operatører, der er godkendt af investigatoren på afdelingen og instrueret i registrering i forhold til studiet inkluderes. Investigatorens godkendelse afhænger af cystoskopørens erfaring og herunder med NBI.

Skopien gennemførelse:

- Det noteres hvorvidt skopien gennemføres med SD eller HD kamera
- Først laves normal systematisk cystoskopi i WL uden anvendelse af NBI
- Operatøren meddeler herefter assisterende sygeplejerske et bogstav (A,A+,B, eller C) i hht registreringsskemaet som noteres. Dette bogstav angiver den kliniske beslutning, der er truffet efter WL alene.
- Herefter laves skopi i NBI, hvor man laver en systematisk undersøgelse primært. Herefter er vekslen mellem WL og NBI tilladt for at identificere og evt. afklare forandringer set ved WL.
- Operatøren meddeler igen et bogstav til assisterende sygeplejerske (A,A+,B, B+, C eller C+) i hht registreringsskemaet som noteres. Dette bogstav angiver den kliniske beslutning, der er truffet efter såvel WL som NBI.
- Slutteligt håndteres patienten i hht beslutningen
- Ved bioptering under skopien i ambulatoriet noteres på rekvisitionen ud for biopsien om den var synlig i WL eller kun i NBI ved at anføre hhv. "WL" eller "NBI".

Der kan noteret flere patienter på samme registreringsskema.

Bogstav for klinisk beslutning omfatter:

- A: Patienten afsluttes/sættes til alm. kontrol
  - Afsluttes dækker patienter hvor der ikke er fundet urothelpatologi og der ikke planlægges kontrol (hæmaturi-udredning – omfatter også patienter med anden patologi i øvre urinveje eller evt. blæresten, men uden fund af blæretumor)
  - Patienter hvor der planlægges normal kontrolskopi i hht guidelines (kontrol patienter)
- A+:
  - Patienter, hvor man planlægger en fremskyndet kontrol i forhold til det anbefalede i guidelines pga. lettere suspekter fund, der dog ikke er fundet suspekter nok til at bioptere på nuværende tidspunkt.
  - Dette omfatter også patienter under hæmaturiudredning, hvor man ved første skopi ikke har kunnet afgøre eventuelle fund og derfor laver opfølgende skopi.
- B: Biopsi
  - Der tages biopsi i amb samt efterfølgende koagulation af små tumorer/suspekt mucosa.
  - Endvidere dækker denne kategori over patienter, der sættes til biopsi af suspekt mucosa på operationsgangen, hvor der ikke er sikker urothelial patologi.
- B+:
  - Dækker over patienter fra kategori B, hvor der ved NBI påvises yderligere små forandringer, der biopteres/koaguleres i amb. Således kan B+ kun anvendes ved anden beslutning.
- C: TURB
  - Patienten bookes til TURB i dagkirurgi eller på operationsgangen
- C+:
  - Patienter fra kategori C, hvor der påvises yderligere sikre patologiske forandringer ved NBI. Således kan C+ kun anvendes ved anden beslutning.

Ændring i klinisk beslutning opgøres ud fra ændring i beslutning ved første angivelse (efter WL alene) til beslutning ved anden angivelse (efter WL og NBI). Ændring fra C til C+ tælles ikke med i ændret klinisk beslutning.

### Statistik:

Powerberegning er foretaget med en risiko for type I fejl (alpha) på 0,05 og en risiko for type II fejl (beta) ligeledes på 0,05. Der er antaget 20% positive fund ved WL og en ændring i klinisk beslutning ved 5% efter NBI. Dette giver et nødvendigt antal patienter i studiet på 896 patienter. Idet der antages, at der kan være forskelle i fund ved SD hhv. HD og de fleste skopier foretages ved HD, så planlægges at fortsatte studiet til der er inkluderet 896 patienter med HD skopi alene.

Resultater fra hvert center samles og sendes til hovedinvestigatoren, der analyserer data efterfølgende.

### Etik:

Studiet falder uden for kravet om godkendelse vedr biomedicinske forsøg jf. lov nr. 593 af 14. juni 2011 om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. Dette er meddelt hovedinvestigatoren fra Den Videnskabsetiske Komité ved Region Midt efter forespørgsel. Patienterne registreres i forskningsdatabase, der er anmeldt til Datatilsynet gennem det regionale sekretariat ved Region Midt med oplysning til Region Hovedstaden jf. bekendtgørelse om offentlige forskningsprojekter.

### Tidsramme:

Studiet planlægges igangsat primo maj 2014 med inklusion af alle patienter inden for en 18 måneders periode og således afsluttet omkring ultimo 2015.

### Referencer:

1. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. Bryan, R. T., Billingham, L. J., & Wallace, D. M. A. (2008). *BJU International*, 101(6), 702–5; discussion 705–6
2. Narrow-band imaging cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective comparison to the standard approach. Geavlete, B., Jecu, M., Multescu, R., & Geavlete, P. (2012) *Therapeutic Advances in Urology*, 4(5), 211–7
3. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors--results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. Bogdan Geavlete, Razvan Multescu, Dragos Georgescu, Florin Stanescu, Marian Jecu and Pretisor Geavlete. *Urology*, 79(4), 846–51. (2012)
4. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. Naselli, C. Introini, L. Timossi et Al. *European Urology*, 61(5), 908–13. (2012)
5. Feasibility of transurethral resection of bladder lesion performed entirely by means of narrow-band imaging. Naselli, A., Introini, C., Bertolotto, F., Spina, B., & Puppo, P. (2010). *Journal of Endourology / Endourological Society*, 24(7), 1131–4.
6. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a "second look" matters? Shen, Y.-J., Zhu, Y.-P., Ye, D.-W., Yao, X.-D., Zhang, S.-L., Dai, B., ... Zhu, Y. *International Urology and Nephrology*, 44(2), 451–7. (2012)
7. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of clinically unconfirmed positive urine cytology. Yi-Ping Zhu, Yi-Jun Shen et Al *Urologia Internationalis*, 88(1), 84–7. (2012)

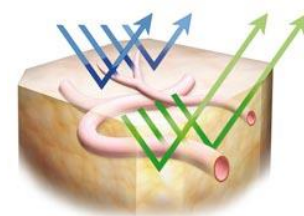
8. Bryan, R. T., Shah, Z. H., Collins, S. I., & Wallace, D. M. A. (2010). Narrow-band imaging flexible cystoscopy: a new user's experience. *Journal of Endourology / Endourological Society*, 24(8), 1339–43.
9. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. Tatsugami, K., Kuroiwa, K., Kamoto, T., Nishiyama, H., Watanabe, J., Ishikawa, S., ... Naito, S. *Journal of Endourology / Endourological Society*, 24(11), 1807–11 (2010)
10. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. Cauberg, E. C. C., Kloen, S., Visser, M., de la Rosette, J. J. M. C. H., Babjuk, M., Soukup, V., ... de Reijke, T. M. (2010). *Urology*, 76(3), 658–63
11. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. Cauberg, E. C. C., Mamoulakis, C., de la Rosette, J. J. M. C. H., & de Reijke, T. M. (2011). *World Journal of Urology*, 29(4), 503–9
12. Applying narrow-band imaging in complement with white-light imaging cystoscopy in the detection of urothelial carcinoma of the bladder. (2013). G. Chen, B-Wang et al *Urologic Oncology*, 31(4), 475–9 (2013)
13. Herr, H. W., & Donat, S. M. (2008). A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU International*, 102(9), 1111–4.
14. Herr, H. W., & Donat, S. M. (2011). Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy. *BJU International*, 107(3), 396–8
15. Herr, H., Donat, M., Dalbagni, G., & Taylor, J. (2010). Narrow-band imaging cystoscopy to evaluate bladder tumours--individual surgeon variability. *BJU International*, 106(1), 53–5.
16. Narrow band imaging for detecting residual/recurrent cancerous tissue during second transurethral resection of newly diagnosed non-muscle-invasive high-grade bladder cancer. A. Naselli, C. Introini, F. Bertolotto et al. *BJU International*, 105(2), 208–11.(2010)

## Registreringskema NBI-flex-studiet

Dato for skopi: \_\_\_\_\_

Cystoskopør: \_\_\_\_\_

Pt.nr.	Label	SD/HD skop	Hæmaturi (H) el. Kontrol (K)	Beslutning efter WL (A/A+/B/C)	Beslutning efter NBI (A/A+/B/ B+/C/C+)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					



## 1. White Light ( WL )

Bogstav	Forklaring
A	<b>Hæmaturiudredning:</b> Der er ikke fundet urothelpatologi, - ingen kontrol <b>Kontrolpatienter:</b> Sættes til normal kontrolflexcysto iht guidelines
A+	<b>Hæmaturiudredning:</b> Usikkert fund - brug for opfølgings- flexcysto <b>Kontrolpatienter:</b> Fremrykker kontrol-flexcysto iht guidelines, ingen biopsi for nuværende
B	Biopsi+koagulation i ambulatoriet Usikkert fund/ suspekt mucosa - sættes til cysto+biopsi på OP
C	Sættes til TUR-B i DagKir / OP

## 2: Narrow Band Imaging ( NBI )

Der foretages først en systematisk undersøgelse, herefter kan der veksles ml WL og NBI

Bogstav	Forklaring
A	<b>Hæmaturiudredning:</b> Der er ikke fundet urothelpatologi, - ingen kontrol <b>Kontrolpatienter:</b> Sættes til normal kontrolflexcysto iht guidelines
A+	<b>Hæmaturiudredning:</b> Usikkert fund - brug for opfølgings- flexcysto <b>Kontrolpatienter:</b> Fremrykker kontrol-flexcysto iht guidelines, ingen biopsi for nuværende
B	Biopsi+koagulation i ambulatoriet Usikkert fund/ suspekt mucosa - sættes til cysto+biopsi på OP
B+	Der er fundet yderligere små forandringer i NBI, Biopsi+koagulation i ambulatoriet / OP
C	Sættes til TUR-B i DagKir / OP
C+	Der er fundet yderligere sikre forandringer i NBI, Sættes til TUR-B i DagKir / OP