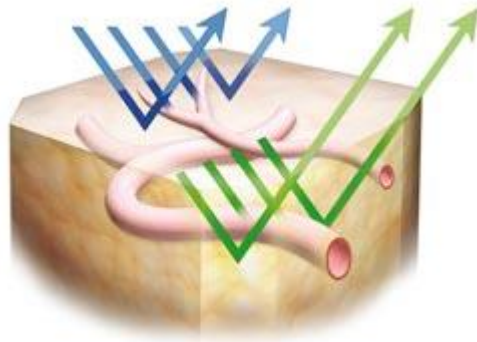


Protokol

DaBlaCa-8

Trimodalitets-studie

Hvidt lys vs. NBI vs. PDD ved detektion af flad dysplasi og CIS ved TURB



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 blærekraft 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 blærekraft 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 biopteres 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 opnået, 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 biopteret eller reseceret. På denne måde kunne det tænkes at forekomsten af de tidlige "recidiver" nedsættes (13-16).

Der foreligger ingen sammenlignende studier mellem PDD og NBI ved TURB.

Erfaringerne fra et studie ved Aarhus Universitetshospital tyder på, at man ved NBI kan opnå en bedre diagnostik mht CIS og eliminere risikoen for falsk positive biopsier (data præsenteret på DUS forårsmøde, marts 2014). 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 man ved anvendelsen af NBI ved TURB kan bedre diagnostikken mht flad dysplasi og CIS. Dette ønskes belyst i forhold til såvel WL som PDD.

Metode:

Til studiet inkluderes patienter på de tre involverede afdelinger, der sættes til PDD på operationsgangen eller i dagkirurgi pga. en eller flere af flg. indikationer (uafhængigt af studiet):

- Førstegangs TURB
- Kontrol af BCG-behandling pga CIS
- Udredning af positiv cytologi inkl. patienter, hvor ambulante flexskopi har været normale og der foreligger en normal CT-urografi.
- Biopsitagning af suspekt mucosa, hvor der er bestilt PDD

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.

Til skopien anvendes resektoskop, hvortil der fremfindes to identiske optikker. På den ene tilsluttes kamera med NBI funktion. Til den anden optik tilsluttes kamera med PDD funktion. Begge optikker hvidbalanceres inden skopien (inkl. hvidbalancering i NBI). Der anvendes ikke klick-poser pga. den teoretiske risiko for at give dårligere kvalitet af PDD-billedet.

Skopien gennemførelse:

- Indikationen anføres
- **Først laves normal systematisk cystoskopi i WL**
- Eventuelle suspekterede flade forandringer lokaliseres i WL.
- Man noterer sig lokaliseringen af flade læsioner – evt kan man anvende blære-mapping
- **Der skiftes til NBI** og der foretages ny systematisk cystoskopi
- Eventuelle suspekterede flade forandringer lokaliseres
- Man noterer sig lokaliseringen af flade læsioner – evt kan man anvende blære-mapping
- **Der skiftes til PDD** og der foretages ny systematisk cystoskopi
- Eventuelle suspekterede flade forandringer lokaliseres
- Man noterer sig lokaliseringen af flade læsioner – evt kan man anvende blære-mapping
- **Eventuelle fladeformede forandringer biopteres hvis de fremstår suspekterede i én eller flere af modaliteterne**
- Ved hver biopsi anføres på patologirekvisitionen bogstav(er) for de(n) modalitet(er) hvori forandringen fremstår **suspekt**.
 - W for hvidt lys (WL)
 - N for NBI
 - P for PDD
 - Kombinationer såsom NP, WP, WNP mv anføres, hvis forandringen fremstår suspekt i flere modaliteter.
- Tumorer håndteres på vanlig vis med TURB
- Ved indikation for **selected site biopsier** (i hht guidelines kun ved kontrol af CIS og uafklaret positiv cytologi) markeres disse med **S** på patologirekvisitionen.

Registreringsskema udfyldes af operatøren, når patologisvar foreligger.

NB: For at udelukke en risiko for "bleaching" af PDD effekten ved at gennemføre såvel WL som NBI inden PDD, så laves sidste halvdel af studiet med ændret rækkefølge, så der her foretages PDD efter WL og først derefter NBI. Øvrige opsætning er uændret.

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 0,20. Der er antaget en forekomst på 30% af flad dysplasi eller CIS ved ovenstående patientkategorier generelt. Heraf antages, at WL kan identificere 35%, PDD 90% og 100% bliver fundet ved samlet anvendelse af WL, PDD og Selected site biopsier. Detektionsraten for NBI antages at være sammenlignelig med PDD mens der antages en nedsat risiko for falsk positive biopsier ved NBI sammenlignet med PDD (falsk positiv rate på hhv 10% ved NBI og 35% ved PDD). Dette giver et nødvendigt antal patienter på 152 i alt. Efter inklusion af halvdel (76 ptt) undersøges om forekomsten af dysplasi og CIS er som forudsagt mhp om antallet af patienter skal øges.

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

Fund i hhv. WL, NBI og PDD sammenlignes mht at udregne sensitivitet og specificitet for hver modalitet på biopsiniveau og på patientniveau.

Etik:

Studiet falder uden for kravet om godkendelse vedr biomedicinske forsøg jf. lov nr. 593 af 14. juni 2011 om videnskabetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. Dette er meddelt hovedinvestigatoren fra Den Videnskabetiske 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)

Registreringsskema Trimodalitets-studiet

Patient-label:

Dato for skopi: _____

Cystoskopør: _____

Indikation for PDD: Førstegangs TURB kontrol af BCG-behandling pga CIS
 Udredning af positiv cytologi Biopsitagning af suspekt mucosa

Patologisvar:

Antal tumorer: _____ (0 ved ingen tumor) T-stadie: _____ (værste ved flere tumorer)

Histologisk type (urotel vs andet) _____ WHO-grad _____

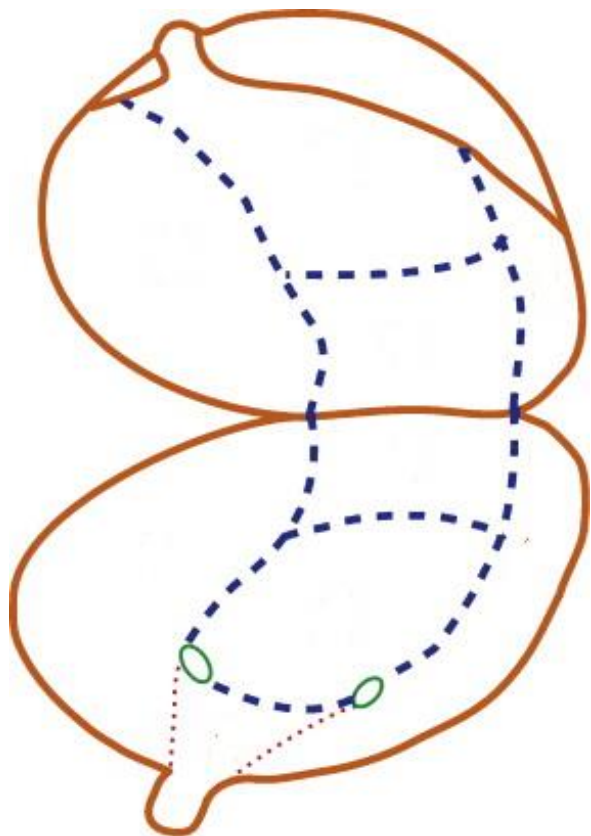
Biopterede flade læsioner (marker ved X ved suspicio for hver modalitet)

Læsion nr.	Suspekt i WL	Suspekt i NBI	Suspekt i PDD	Selected site – ikke suspekt	Patologisvar
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

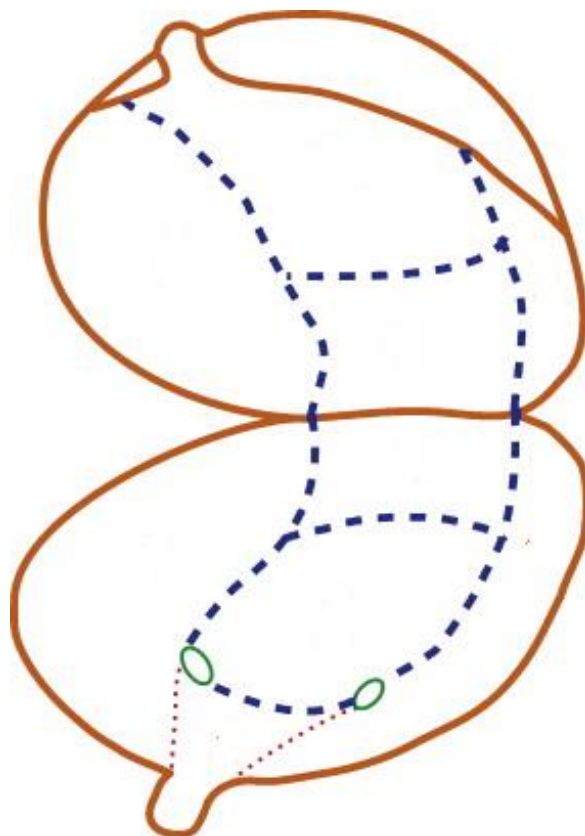
(Bagside registreringskema)

Lokalisation af flade forandringer (valgfri):

WL



NBI



PDD

