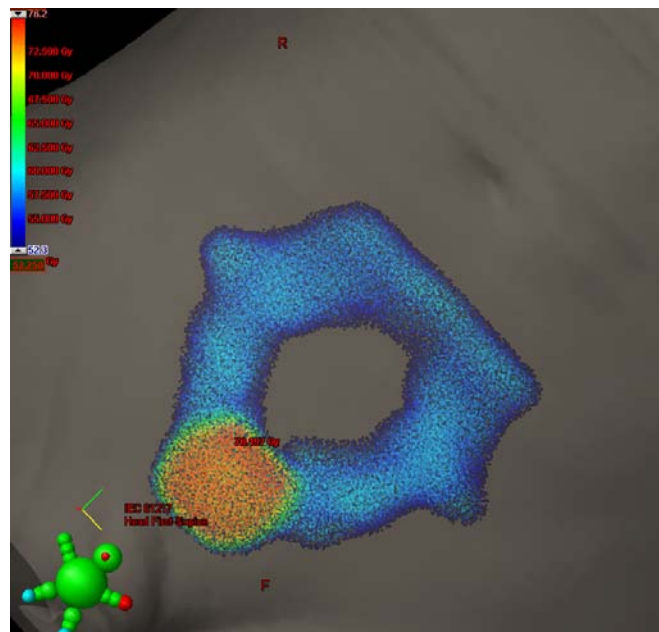


Daproca

PROPEL A+B

**Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost
til prostata for prostatakræftpatienter
i høj-risikogruppe:
Et fase I/II studium**



CIRRO IP080210

Sagsnr.: XX Videnskabsetisk Komite

Protokolorganisation
Daproca

Hovedansvarlig studiekoordinator:

Tel. +45 8949 2050 Afdelingslæge Lise Bentzen, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus

Fax: +45 86XX XXXX E-mail: lisebent@rm.dk

Deltagende afdelinger:

Onkologisk Afdeling Ålborg Sygehus – Afsnit Syd Hobrovej 99 9100 Ålborg	Protokolansvarlig Overlæge Mats Holmberg E-mail:
Onkologisk Afdeling Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus C	Protokolansvarlig Afdelingslæge Lise Bentzen E-mail: lisebent@rm.dk
Onkologisk Afdeling Vejle Sygehus Kabeltoft 25 7100 Vejle	Protokolansvarlig Overlæge Inge Mejlholm E-mail:
Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C	Protokolansvarlig Overlæge Steinbjørn Hansen E-mail:
Onkologisk Afdeling Amtssygehuset Herlev Herlev Ringvej 2730 Herlev	Protokolansvarlig Overlæge Lisa Sengeløv E-mail:
Finsencentret, ONK 5073 H:S Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø	Protokolansvarlig Overlæge Peter Meidahl E-mail:

Øvrige involverede afdelinger:

Afdeling for Medicinsk fysik, Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5 8000 Århus C	MSc. Jørgen B. Pedersen MSc. Ph.d Per R Poulsen MSc. Ph.d. Ludvig Paul Muren
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5, 8000 Århus C	Prof, dr.med. Jens Overgaard MSc. Ph.D. Jan Alsner MD, Ph.d. Nicolaj Andreassen
Radiologisk afdeling, Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5 8000 Århus C	Overlæge Hanne Nellemann Overlæge, dr.med. Erik Morre Pedersen

INDHOLDSFORTEGNELSE

- 1.0 Baggrund**
- 2.0 Endepunkter**
- 3.0 Inklusions og eksklusionskriterier**
- 4.0 Patientundersøgelser**
 - 4.1 Før inklusion**
 - 4.2 Efter inklusion**
- 5.0 Radioterapi**
 - 5.1 Terapiplanlægning og target-volumina**
 - 5.2 Dosimetri og risikoorganer**
 - 5.3 IGRT og CBCT**
- 6.0 Patientevaluering under og efter strålebehandlingen**
 - 6.1 Morbiditetsrelaterede endepunkter**
 - 6.2 Tumorrelaterede endepunkter**
- 7.0 Translational forskning**
- 8.0 Statistiske overvejelser**
- 9.0 Bivirkninger**
- 10.0 Publikationer**
- 11.0 Ethiske betragtninger**
- 12.0 Økonomiske forhold**
- 13.0 Referencer**

BAGGRUND

Formålet med dette studium er at undersøge morbiditet for medbestråling af de regionale pelvine lymfeknuder ved strålebehandling for c. prostata hos patienter i høj risiko for recidiv efterfølgende. Patienterne gives langvarig strålebehandling med 1.49 Gy til lymfeknuder med simultant integreret boost til prostata med 2.0 Gy pr fraktion til i alt 55 Gy til lymfeknuder og 74 Gy til prostata. Det primære endepunkt er senfølger efter strålebehandlingen; sekundært vil man undersøge hyppigheden af tilbagefald af tumor, samt undersøge, om der kan identificeres en genetisk risikoprofil for udvikling af senfølger efter strålebehandling.

Hypotesen er, at patienter med høj risiko for tilbagefald af sygdommen og dermed høj risiko for lymfeknudemetastaser eller patienter med få lymfeknudemetastaser kan tilbydes regional lymfeknudebestråling med moderne behandlingsteknikker, uden at det resulterer i uacceptable akutte bivirkninger og senfølger.

I Danmark består standard strålebehandling af patienter med prostatakræft i bestråling af prostata alene, uanset risiko for tilbagefald af sygdommen. Patienter, der kan tilbydes behandlingen er patienter, der ikke har spredning til lymfeknuder (ie. N0) eller fjernmetastaser (M0). Behandlingen gives med enten 3D conform teknik eller intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), og der anvendes billedvejledt strålebehandling (IGRT) for at reducere det strålebehandlede volumen og derved mindske medbestråling af rektum og blære. Standarddosis til prostata er 74 – 78 Gy, hvilket i flere studier har vist at reducere tilbagefaldshyppigheden af sygdommen målt med markøren prostataantigen (PSA) (Pollack, 2002,2008, Peeters 2006, Zietman 2005, Dearnaley 2007). Denne dosis er vist at resultere i flere bivirkninger til rectum hvis man anvender boks-teknik eller 3D-conform teknik (Pollack, Zietman, Dearnaley), end tidligere hvor dosis var lavere. Det bestrålede områdes omfang varierer i disse fire studier. Pollack et al. påviste, at udvikling af grad 2 eller mere rektum-toksicitet korrelerede med volumet af rektum bestrålet til en dosis over 70 Gy. De øvrige studier påviste også en signifikant stigning i grad 2-3 gastro-intestinale bivirkninger. Ved høj risiko for tilbagefald af sygdommen defineret ud fra klassificering vha. PSA, Gleason score (malignitetsgrad) samt det kliniske tumorstadium (T-stadiet) gives neoadjuverende medicinsk kastrationsbehandling, som fortsættes samtidig med strålebehandling og efterfølgende som adjuverende behandling (Bolla 2002). Der findes forskellige modeller for risikoklassificering (D'Amico, MSKCC), som er vist prognostiske for strålebehandling til prostatakræftpatienter.

I Nordamerika samt dele af Europa gives der rutinemæssigt strålebehandling mod de regionale lymfeknuder i bækkenet til patienter med høj risiko for tilbagefald af sygdommen. Effekten af at medinddrage de pelvine lymfeknuder i strålebehandlingen er stadig under undersøgelse. Tidlige retrospektive studier har ikke sikkert kunne påvise en effekt af denne strålebehandling, men disse studier har været vanskelige at tolke, idet dosis, behandlingsmetode (ekstern strålebehandling alene eller kombineret med brachyterapi-boost) og endokrin behandling har været forskellige i de poolede data (Vargas 2005, Jacob 2005, Pan 2002). Spørgsmålet om medbestråling af de pelvine lymfeknuder har været undersøgt i to prospektive, randomiserede undersøgelser, RTOG 9413 og GETUG 01. RTOG 9413 studiet har ikke overordnet kunne vise en forbedret samlet overlevelse som følge af pelvin bestråling (Lawton 2007), men subgruppeanalyser i studiet tyder på en sammenhæng mellem størrelsen af det bestrålede område (ie. antal lymfeknuder medbestrålet) og neoadjuverende hormonbehandling og progressionsfri overlevelse (Roach 2006, Lawton 2007). Det europæiske studie GETUG-01 har ikke kunnet påvise en fordel målt ved progressionsfri overlevelse

af pelvin bestråling, hvilket delvist er søgt forklaret ud fra klassificeringen af patienter i højrisikogruppe og en inferior dosis til prostata i den første del af studieperioden (Pommier 2007). Der er rapporteret bivirkninger fra RTOG 9413 studiet, og det viser at forekomsten af grad 3 eller højere sene tarmbivirkninger er korreleret med volumen af det bestrålede område, hvorimod forekomsten af sene urogenitale bivirkninger ikke viste samme afhængighed (Roach 2006). GETUG-01 studiet er nyere og follow-up kortere, men bækkenbestrålingen var associeret med en lille men ikke-significant stigning i gastro-intestinale bivirkninger grad 2 eller mere.

Spredning af prostatakræft til lymfeknuder foregår primært til obturator lymfeknuderne, lymfeknuderne langs a iliaca communis, a iliaca interna og externa, samt til de presacrale og perirectale lymfeknuder. Risikoen for spredning af prostatakræft til de regionale lymfeknuder i bækkenet kan estimeres ud fra Partin tabellerne, som er et normogram baseret på operationsdata fra patienter opereret med radikal prostatectomi samt lymfeknudefjernelse (Partin 1997, 2001), eller en formel empirisk derivet fra disse normogrammer (Roach 1994). Senere studier har imidlertid vist, at der eksisterer en høj grad af variabilitet mht. spredningsmønstret, og at Partin normogrammerne formentlig underestimerer spredningen (Heidenreich 2002, Wawroschek 2003), samt at systematisk og grundig skæring af de udtagne lymfeknuder kombineret med immunhistokemiske farvemethoder kan afsløre mikrometastaser, der ikke erkendes ved rutinemethoder. Senest er der i studier undersøgt muligheden for sentinel node teknik samt SPECT skanning til afsløring af lymfeknudespredning, netop af hensyn til den store variabilitet i spredningen (Weckermann 2007, Ganswindt 2007), men dette er ikke rutine. I Danmark gennemgår alle prostatakræftpatienter i højrisikogruppe rutinemæssigt pelvin lymfeknude staging-operation før strålebehandling, men af varierende ekstensivitet. Morbiditeten efter dette indgreb er varierende.

Patienter med makroskopisk eller mikroskopisk spredning til lymfeknuder har en dårlig prognose med en 10 års overlevelse på 20-30 % (Hanks, RTOG 75-06, 1998). Meget tidlige retrospektive studier påpegede at strålebehandling kombineret med endokrin terapi kunne øge PSA recidivfrihed, men der var kort opfølgningstid (Sands 1995). Man har drøftet om antallet af positive lymfeknuder havde en prognostisk betydning, men Gervasi et al fandt ikke en sådan sammenhæng (Gervasi 1989). Hanks et al. fandt dog en mindre del af patienter behandlet med RT var recidivfrie efter 10 år, disse pt havde begrænset lymfeknudeinvolvering med 1 eller 2 positive (Hanks 1998). I et review fra 2006 konkluderes det, at patienter med lymfeknudespredning klarer sig bedre i de nyere studier, men at dette til dels kan tilskrives stage migration i form af lavere PSA samt anvendelsen af endokrin terapi (Swanson 2006). Retrospektive data publiceret i 2001 viste at strålebehandling kombineret med endokrin behandling gav en langt højere 10 års overlevelse på > 60% (Zagars 2001) med gleason score som selvstændig prognostisk markør. Et nyligt studie har opgjort toxicitet og overlevelsesdata for patienter med lymfeknude positiv sygdom behandlet med enten postoperativ strålebehandling (radikal prostatectomi (RP)) eller strålebehandling alene (Goldner 2008). Patienterne blev behandlet med bestråling af bækkenlymfeknuder og prostata eller prostata alene. Toxiciteten var ensartet mellem de to grupper af strålebehandlings-targets. Overordnet gav RP efterfulgt af strålebehandling og strålebehandling alene en sammenlignelig overlevelse. Også i dette studie viste antallet af positive lymfeknuder sig vigtig for PSA recidivfrihed; de patienter med 1-2 positive lymfeknuder havde langtids PSA recidivfrihed.

Moderne strålebehandling af prostatakræft med anvendelse af IMRT og IGRT kan reducere medbestrålingen af normalvæv i bækkenet og derved reducere akutte såvel som sene bivirkninger. I to nylige studier er det vist at normalvæv nemmest skånes med IMRT teknik, når man ønsker at eskalere dosis til prostata samtidig med medbestråling af pelvine lymfeknuder (Liu 2007, Ashman

2005) og Ashman et al kunne korrelere dette med lavere frekvens af gastro-intestinal bivirkninger (Ashman 2005). Anvendelsen af IMRT teknik med bestråling af pelvine lymfeknuder med simultant integreret boost til prostata er undersøgt i flere mindre studier, herunder Arcangeli et al. som fandt at forekomsten af sene grad 2 rektum bivirkninger i form af blødning var under 10 %, og ingen patienter havde bivirkninger over grad 2 (Arcangeli 2007). Dette studie har dog relativ kort opfølgningstid. Et nyere studie (Di Muzio, 2009) med moderat hypofraktionering og anvendelse af tomoterapi har vist at denne behandling kan gennemføres med acceptable akutte bivirkninger max grad 2.

Der er i øjeblikket i Danmark almindelig konsensus om, at patienter med højt PSA og/eller høj malignitetsgrad skal lymfeknudeopereres inden tilbud om strålebehandling. Denne staging er af varierende omfang, og der pågår i øjeblikket studier nationalt, hvor man sammenligner billeddiagnostik (PET scanning med cholin-sporstof) og resultater efter operation bagefter. I store dele af resten af verden har man forladt staging operation pga lav sensitivitet samt morbiditet ved denne undersøgelse. Man vil derfor i herværende studie tilbyde pt, der har en høj risiko for lymfeknudemetastaser strålebehandling uden staging operation, dvs. Nx. Hos patienter, der har gennemgået staging operation og fået påvist 1 eller 2 metastaser vil protokollen tilbyde strålebehandling, et kurativt tilbud som disse patienter tidligere ikke har haft i Danmark.

I dette studium har man valgt at tilbyde prostatakræftpatienter i høj risiko for lymfeknudemetastaser eller påviste lymfeknudemetastaser strålebehandling af prostata med samtidig medbestråling af pelvine lymfeknuder. Behandling med 74Gy/37 fraktioner til prostata er indenfor anbefalet dosis internationalt. Behandling af lymfeknuderne med 55 Gy/37 fraktioner vil med en α/β værdi mellem 2 og 10 ekvivalere en dosis i 2 Gy's fraktioner på 48- 53 Gy beregnet ud fra den lineære kvadratiske model (LQ-modellen), som anvendes internationalt ved beregning af ækvivalente stråledoser. Dette dosisniveau er sammenligneligt med doser fra de randomiserede studier RTOG 9413 og GETUG-01.

I studiet vil vi undersøge hyppighed og sværhedsgrad af inducerede senfølger efter strålebehandling, samt undersøge tidsforløbet af disse bivirkninger. Der lægges med denne protokol op til, at medbestråling af lymfeknuder hos patienter i høj risiko for lymfeknudemetastaser eller med påvist max 2 lymfeknudemetastaser med deraf følgende høj recidivrisiko introduceres i Danmark under kontrollerede omstændigheder og med særligt fokus på morbiditet. Nærværende protokol vil sikre, at der prospektivt opfølges og kontrolleres, at den morbiditet, som patienten oplever holder sig indenfor acceptable rammer.

2.0 Endepunkter

Primære endepunkter:

1. Incidens af gastrointestinal grad \geq grad 2 toksicitet baseret på CTCAE v.3.1 og EPIC DANCAP spørgeskema.
2. Tid til første grad 2+ event defineret som > 90 dage efter afsluttet strålebehandling.
3. Incidens af akutte bivirkninger baseret på CTCAE v.3.1 og EPIC DANCAP spørgeskema defineret som $< 90?$ dage.

Sekundære endepunkter:

1. Progressionsfri overlevelse, biokemisk recidiv defineret som PSA stigning ≥ 2 ng/ml over PSA nadir, lokalt recidiv, regionalt recidiv, fjernmetastaser (lymfeknudemetastaser udenfor bækken samt metastaser i øvrigt), sygdomsfri overlevelse samt samlet overlevelse.
2. Genetisk profil for følger efter strålebehandling.

Protokol A

3.0 Inklusions og eksklusionskriterier

INKLUSIONSKRITERIER

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. klinisk T-stadie minimum T2c
3. Gleason score 8-10
4. PSA >30 og mindre end 70?
5. Negativ knoglescintigrafi eller suspicio afkræftet ved MR
6. CT abdomen og bækken samt rtg. thorax uden metastaser
7. Nx dvs ingen lymfeknudestaging operation
8. Fravalgt eller uegnet til kirurgisk behandling
9. Accept af endokrin terapi i henhold til nye retningslinier i Daproca, dvs neoadjuverende, konkomitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling i sammenlagt 3 år
10. Opfølgning gennemførlig i 5 år?, dvs forventet restlevetid min. 5 år
11. Alder \leq 75 år
12. Patienter med tidligere non-prostata malignitet er inkluderbare, såfremt de har været sygdomsfrie min 5 år før randomisering, og deres læge vurderer, at de har lav risiko for tilbagefald af den tidligere cancer. Patienter med følgende typer cancer er inkluderbare trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden?

EKSKLUSIONSKRITERIER

1. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for pelvin strålebehandling, Colitis ulcerosa, Crohns sygdom, iliostomi, colestomi
2. Tidligere strålebehandling i pelvis
3. bilaterale hofteproteser
4. svær kardiel eller pulmonal comorbiditet
5. Diabetes mellitus?
6. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogveskigheder.

Protokol B

3.0 Inklusions og eksklusionskriterier

INKLUSIONSKRITERIER

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. klinisk T-stadie minimum T2c
3. Gleason score 8-10
4. PSA >30 og mindre end 70
5. negativ knoglescintigrafi eller suspicio afkræftet ved MR
6. CT af abdomen og bækken samt rtg. thorax uden metastaser
7. N1 dvs påvist lymfeknudemetastase ved stagingoperation
8. antal lymfeknudemetastaser incl. mikrometastaser ≤ 2
9. Accept af endokrin terapi i henhold til nye retningslinier i Daproca, dvs neoadjuverende, konkomitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling i sammenlagt 3 år
10. Opfølgning gennemførlig i 5 år?, dvs forventet restlevetid min. 5 år
11. Alder ≤ 75 år
12. Patienter med tidligere non-prostata malignitet er inkluderbare, såfremt de har været sygdomsfrie min. 5 år før randomisering, og deres læge vurderer, at de har lav risiko for tilbagefald af den tidligere cancer. Patienter med følgende typer cancer er inkluderbare trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år.: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden?

EKSKLUSIONSKRITERIER

1. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for pelvin strålebehandling, Colitis ulcerosa, Crohns sygdom, iliostomi, colestomi
2. Tidligere strålebehandling i pelvis
3. Bilaterale hofteproteser
4. svær kardiell eller pulmonal comorbiditet
5. Diabetes mellitus?
6. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogveskigheder.

Protokol A og B

4.0 Patientundersøgelser

4.1 Før inklusion

1. Patienten skal være vurderet i uroonkologisk regi og henvist til strålebehandling. Ved inklusion i A må der ikke være lavet lymfeknudestaging, ved inklusion i B skal der være lymfeknudemetastaser (mikro eller makro) ≤ 2
2. Anamneseoptagelse, aktuel medicin, komorbiditet samt objektiv undersøgelse inklusiv vurdering af WHO performance status (Journaloptagelse).
3. Undersøgelse for dissemineret sygdom ved CT skanning af abdomen og bækken samt konventionel røntgen af thorax, samt knoglescintigrafi og evt. MR scanning ved tvivl vedr. knoglescintigrafiske fund.
4. Blodprøver: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-carbondioxid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase, PSA,
5. Baseline toksicitet scoring i henhold til CTCAE v3.1 og patient udfyldt spørgeskema EPIC (Dancap) (er standard for alle prostata patienter i afdelingerne (?)).
6. Screening i henhold til inklusion og eksklusionskriterier.

4.2 Efter inklusion

1. MR undersøgelser

- 1.1. Oversigtsskanning af pelvis (superior L4, inferior til trochanter minor). Enten FSE T1W imaging eller T1W fat-saturated 3D FSGE forudgået af MR kontrast snittykkelse 3-4 mm.
- 1.2. T2W imaging gennem prostata og vesiculæ seminales mhp evaluering af ekstrakapsulær vækst snittykkelse 2-3 mm.
- 1.3. Diffusionsvægtet MR skanning over prostata
- 1.4. DCE- MRI forudgået af contrast forudsat normal nyrefunktion bedømt ved p-creatinin
- 1.5. T2*
- 1.6. MRI BOLD

MR scanning er ikke obligatorisk

2. Blodprøve og hudbiopsi til translational forskning, se separat tillægsprotokol (ikke obligatorisk)
3. Der laves planlægnings CT skanninger med 3mm snittykkelse
4. Ved behandlingsafslutning blodprøver Blodprøver: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-carbondioxid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase, PSA.

5.0 Radioterapi

5.1 Terapiplanlægning og targetvolumina

TERAPIPLANLÆGNING

Patienten skal scannes i rygleje. Der anvendes fiksering efter gældende retningslinier på den pågældende institution. Scanningsområdet skal inkludere hele bækkenet og gå fra overkanten af L3 til trochanter minor på femur. Der tilstræbes en snittykkelse på 0.3 cm. Patienten skal forud for CT-scanningen have anlagt markører i prostata, enten seeds eller prostataspiral, som tillader anvendelse af daglig billedvejledt behandling (IGRT). Hvis MR scanning er udført efter inklusion kan der co-registreres med en sådan T2W scanning mhp bedre targetdefinition.

Prostata "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV 74/37)

Dette CTV inkluderer prostata, som afgrænses caudalt af urethra, cranielt af blære og posterior af rectum.

Prostata "PLANNING TARGET VOLUME" (PTV 74/37)

Der tillægges en margin rundt om CTV Herved fås PTV. En margin til CTV for at få PTV er 7 mm i transversal planet og 9 mm i cranio-caudal retning.

Vesiculae seminales "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV ves 55/37)

Den prostatanære halvdel af vesiculae seminales indtegnes. Hvis det drejer sig om en patient med T3b altså indvækst i vesicula eller bilateralt, medtages den eller de afficerede vesikler til CTV 74/37.

Vesiculae seminales "PLANNING TARGET VOLUME" (PTV ves 55/37)

Der tillægges margin til CTV for at få PTV, 7 mm i transversal planet og 9 mm i cranio-caudal retning.

Lymfeknude "INTERNAL TARGET VOLUME" (ITV ln 55/37)

Target defineres som a. iliaca comunis, a.iliaca externe til acetabulum loftet, a iliaca interna tillagt en margin på 0.5 – 1.0 cm samt fossa obturatorium frem til proximale del af prostata. Margin afhængig af anatomi samt visuel bedømmelse af lymfeknuder. Der udarbejdes særlig anvisning med atlas mhp ensartet indtegnning af target.

Lymfeknude "PLANNING TARGET VOLUME" (PTV ln 55/37)

Der tillægges margin til ITV ln for at få PTV, 5 mm i transversal planet og 8 mm i cranio-caudal retning.

Før start af studiet afholdes der workshops mhp på ensartet indtegnning af targets, og der skal indsendes dummy-runs mhp indtegnning og planlægning til studiekoordinator.

5.2 Dosimetri og risikoorganer

DOSISPLANLÆGNING

Dosisplanlægningen baseres på at opfylde ICRU 62 retningslinierne (ref). Som udgangspunkt

anvendes IMRT teknik eller rotationsterapi (Rapid Arc). Energi 6 eller 15 MVR. Der udarbejdes template til anvendelse for planlægning men anvendelsen af denne er frivillig. Der anvendes ét isocenter. PTV 74/37 og PTV 55/37 omfattes af mindst 95% og højst 107% af ordinationsdosis. Ordinationsdosis er mean 74 Gy til PTV 74/37. Behandlingen gives simultant til lymfeknuder og prostata, således at prostata får simultant integreret boost.

INDTEGNING AF RISIKOORGANER

Rektum

Indtegnes inklusiv rektums væg og indhold fra den rekto-sigmoide overgang eller sacroiliacalledet til analkanal.

Analkanal

Indtegnes fra den anale åbning eller tuber ischiaticum og 3 cm i superior retning, eller til luft.

Tarm kavitet

Indtegnes fra overkanten af L5 og inferior til sidste CT snit med tarm eksklusiv rektum. Anterior indtegnes til bækken henholdsvis abdomens væg og lateralt til bækkenvæggen. (Bowel_cav).

Caput femori

Caput femori indtegnes bilateralt til trochanter minors øverste kant.

Blære

Indtegnes.

Dosis-volumen constraints:

Prioritet	Volumen	Constraints	Bemærkninger
1	Rektum	$D_{2cc} < 70 \text{ Gy}$	Højst 2cm^3 må modtage over 70 Gy??
1	Rektum	$V_{70\text{Gy}} \leq 20 \%$	
1	Rektum	Circumferensen ikke omsluttet af 50 Gy isodosekurven	
2	PTV 74/37	$D_{99\%} \geq 70.3 \text{ Gy}$	
2	PTV 55/37	$D_{99\%} \geq 52.25 \text{ Gy}$	
3	Tarm kavitet	$D_{2cc} < 70 \text{ Gy}$	Højst 2cm^3 må modtage over 70 Gy
3	Tarm kavitet	$V_{35\text{Gy}} \leq 40 \%$	
4	Caput femori	$D_{\max} < 55 \text{ Gy}$	
5	vesica	?	
6	analkanal	?	

Globalt dosis maksimum for den samlede plan skal ligge inden for PTV 74/37, der tilstræbes god dosiskonformitet.

5.3 IGRT og CBCT

DAGLIGT BILLEDVEJLEDT STRÅLEBEHANDLING

Daglige orthogonale kV billeder (eller epid billeder) før strålebehandlingen og match på guldstifter eller spiral og evt. flyt før behandlingsstart. .

Ugentlige conebeam CT scanninger (CBCT) hvis muligt. Optages efter aflevering af behandlingen og gemmes uden match.

6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN

6.1 MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER

I denne protokol lægges vægt på en grundig morbiditetsregistrering. Følgende skema illustrerer hvornår og hvilke undersøgelser, der skal finde sted. Det skal pointeres, at der udover de nedenfor fastsatte tidspunkter skal foregå rapportering (med undersøgelser i henhold til nedenstående skema) på ethvert tidspunkt, hvor man får kendskab til en væsentlig senfølge.

Evalueringer	Før RT	Under RT	Afslut RT	3 mdr efter	6 mdr efter	12 mdr efter	24 mdr efter	60 mdr efter
Objektiv us	X	X	X	X	X	X	X	X
blodprøve	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient udfyldt spørgeskema og CTCAE udfyldt af læge	X	X	X	X	X	X	X	X
Hudbiopsi*	X							

* Hudbiopsi tages hvis pt har accepteret inklusion i translationel forskningsprotokol, se nedenfor samt tillæg.

Indberetningen af morbiditetsdata sker webbaseret til DAPROCAS DANCAP database og hvert center arkiverer kopi papirudgaven af registreringen som en sikkerhedskopi. Den protokolansvarlige på hvert center skal sikre, at dette sker. Data samles således i DAPROCA, som er et offentligt register, der er under opsyn fra Datatilsynet. Lov om behandling af

personoplysninger overholdes. Supplerende informationer om bivirkninger vil eventuelt blive indhentet via spørgeskemaer eller internettet forud for rutinemæssig kontrol. Akutte bivirkninger registreres ved lægeadministreret spørgeskema CTCAE v.3.0 ved primær samtale og herefter ifølge skema. Sene bivirkninger registreres med samme spørgeskema i henhold til skema. Registreringen vil i nogle tilfælde foregå telefonisk.

Rapportering vedr. dosis akkumuleret til target og normal organer vha. dosis-volumen parametre i patienternes behandlingsplanlægning samt CBCT udført under strålebehandlingen. Der planlægges opsamling af disse data i centralt register under Work Package 9 i Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology. Dette register vil være et offentligt register, der er under opsyn fra Datatilsynet. Lov om behandling af personoplysninger overholdes.

En mindre del af patienterne vil blive adspurgt om deltagelse i et delprojekt som omhandler strukturelle og funktionelle ændringer af rectum efter strålebehandling. Disse patienter vil efter inklusion udfylde yderligere spørgeskemaer og blive undersøgt i anal-fysiologisk ambulatorium. Fundene herfra vil blive sammenlignet med data ekstraheret fra patienternes dosisplaner og CBCT undersøgelser.

6.2. TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER

Tumorrelaterede endepunkter er sekundære endepunkter i dette studium. De omfatter progressionsfri overlevelse, biokemisk recidiv defineret som PSA stigning ≥ 2 ng/ml over PSA nadir, lokalt recidiv, regionalt recidiv, fjernmetastaser (lymfeknudemetastaser udenfor bækken samt metastaser i øvrigt), sygdomsfri overlevelse samt samlet overlevelse.

7.0 Translational forskning

I denne protokol er et af de sekundære endepunkter at forsøge at identificere en genetisk risikoprofil for strålefølger, hvilket er nøjere beskrevet i en tillægsprotokol (se venligst Tillæg XX). Flere fund peger i retning af, at den enkelte patients risiko for stråleskader afhænger af individuelle biologiske forhold, herunder genetiske faktorer. Mulige prædiktive markører forventes at kunne identificeres ved undersøgelser af levende fibroblaster, og der skal derfor tages en lille overfladisk hudbiopsi på størrelse med et riskorn medialt på overarmen på hver patient. Dette vil finde sted ved indgang i studiet og vil kun finde sted én gang. Mhp at identificere og følge udviklingen af potentielle serummarkører i blodet vil der også blive taget veneblodprøve ved indgang i studiet og i løbet af studiet jævnfør skema under punkt 6.1.

Ligeledes kan der blive lavet undersøgelser på en lille del af patientens primære tumorbiopsier. Dette vil være under hensyntagen til, at der skal være nok tilbageværende væv i biopsiblokken til at sikre, at der kan laves supplerende analyser, hvis patienten skulle få brug for dette ved et senere tilbagefald (??).

Patienten skal give informeret samtykke, før der kan tages hudbiopsi, blodprøver og til at der tages væv fra primærbiopsier.

8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER

8.1 BEREGNING AF KOHORTESTØRRELSE

N=60

9.0 Bivirkninger

Røntgenundersøgelser

MR skanning med kontrast kan hos ca. 2 % af patienterne give lette til moderate bivirkninger i form af hudkløe, varmfølelse, forbigående kvalme og sjældent opkastninger. Sjældent ses alvorlige overfølsomheds-reaktioner, som hos ca. 1 ud af 1 million patienter får dødelig udgang grundet kredsløbs-kollaps. Da kontraststofferne udskilles gennem nyrerne, er der en lille risiko for påvirket nyrefunktion. Dette vil ses hos mindre end 1 % af patienter. CT undersøgelsen foretages uden kontrast og er kortvarig.

Strålebehandlingen

Kun få patienter oplever svære bivirkninger til strålebehandlingen, men de fleste vil opleve gener til behandlingen i nogen grad. Det kan ikke udelukkes, at deltagelse i forsøget vil give anledning til øgede bivirkninger, på grund af øget volumen og dermed normalorganer der bestråles. Imidlertid har tidligere studier påvist, at sådanne bivirkninger håndterbare og hyppigst grad 1 og 2 som generelt anses for milde bivirkninger (Arcangeli 2007, Di Muzio 2009).

Akut (under RT og op til 3 måneder efter):

Hyppigste bivirkning er ændret afføring, diaré, flatulens samt forværring i blæresymptomer som smerte, svie, bydende, hyppige og natlige vandladninger. Kvalme og træthed kan også forekomme. Bivirkningerne kan typisk lindres ved kostråd, stoppende og/eller smertestillende medicin og medicin, der afhjælper vandladningsgener. Efter RT aftager bivirkningerne i løbet af nogle uger.

Sene bivirkninger(>3måneder efter afsluttet RT):

Hyppigst forekommer ændret afførings frekvens og konsistens. Afføringstrangen kan være bydende, og der kan forekomme inkontinens med behov for "sanitary pads". Mindre hyppigt er der smerte ved afføring og blødning fra rektum. Alvorlige operationskrævende bivirkninger som ileus og fisteldannelse er sjældne. Hyppigste symptomer fra blæren er øget frekvens og inkontinens. Mindre hyppigt er der dysuri, og behov for kateter. Der kan ses retention pga. strikturdannelse i urethra. Blærens reservoir funktion kan blive nedsat pga. fibrose. Potensen er vist at blive påvirket på lang sigt, således at ca. 1/3 af patienterne vil opleve impotens med årene. Denne bivirkning er kendt for strålebehandling af prostata alene og forventes ikke at øges i frekvens ved lymfeknudebestråling (?). Sene bivirkninger er oftest kroniske.

Forsøget er forbundet med 7-8 ekstra CBCT skanninger i forhold til standard strålebehandling af prostata på onkologisk afdeling. Effektiv stråledosis ved CBCT er ca. 15 mSv. I alt får patienten 120 mSv. ekstra under behandlingen, fortrinsvis i behandlingsområdet. Denne dosis forventes ikke at bidrage selvstændigt til en deterministisk skade, men for stokastisk skade og dermed udviklingen af sekundær malignitet kendes ingen nedre grænse. Hos den raske befolkning ville ovennævnte ekstra stråledosis øge risikoen for at inducere uheldelig kræft fra 25 % til 25,6 % (5 %/Sv) International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 60). Patienter i denne undersøgelse modtager imidlertid en stråledosis i forbindelse med behandlingen, som er mange gange større og patienter med prostatakræft er typisk

ældre. Derfor betragtes den øgede stråledosis ikke at indvirke på patientens overlevelse eller udvikling af sekundær malignitet.

10.0 PUBLIKATIONER

Resultaterne fra denne protokol skal publiceres. Når protokollen er godkendt af den Videnskabetiske Komite vil den blive tilmeldt www.clinicaltrials.gov i henhold til gældende regler. Medforfatterskab tildeles studiekoordinator samt en repræsentant for de afdelinger, som har bidraget med evaluerede patienter (2 repræsentanter hvis over 30 %), samt øvrige personer som har bidraget væsentligt til protokollens gennemførelse og/eller evaluering.

Studiekoordinator har ansvar for udarbejdelse af udkast til manuskript, som herefter diskuteres med medforfatterne. Det er tilladt at publicere resultater vedrørende primært og sekundære endepunkter fra egen institution, såfremt manuskriptet først er set af de involverede protokolansvarlige. Anden information, som indhentes fra studiet (f.eks. gennem lokalt udførte studier af kvalitetssikring af radioterapien eller af morbiditetsregistreringen), må publiceres fra den/de institutioner, hvor arbejdet er blevet udført efter orientering af studiekoordinator.

Medforfatterskab i forbindelse med publicering af resultater vedrørende translationel forskning tildeles den/de personer, som har organiseret og foretaget laboratorieundersøgelserne, studiekoordinatorer for tillægsprotokollen vedrørende translationel forskning, studiekoordinator for stråleprotokollen, samt en repræsentant fra de afdelinger, som har bidraget med materiale til undersøgelserne.

Medforfatterskab tildeles i hht. Vancouver reglerne, men disse regler kan fraviges, hvis det f.eks. viser sig, at en forventet aktiv person alligevel ikke er aktiv, og/eller der kommer en aktiv person til projektet på et senere tidspunkt. Dette er mhp. at tilgodese alle involverede parter. Projekter, som måtte defineres på et senere tidspunkt, og som bruger nogle resultater / data fra denne protokol, kan publiceres alene med de involverede aktive som medforfattere efter aftale med de øvrige protokolansvarlige.

Alle publikationer fra denne protokol bør udgå fra Daproca, og være "on behalf of Daproca".

Relevant støtte, herunder fra CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for International Research in Radiation Oncology), skal nævnes og takkes ved publicering.

Dette er en Daproca initieret og styret protokol. Daproca har i den forbindelse indgået samarbejde med CIRRO mhp. tilvejebringelse af data og databearbejdning.

11.0 ETISKE BETRAGTNINGER

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først, når det er godkendt af Etisk Komite for Region Midt. Oplysningerne vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven, afsnit 3 vedrørende patienters retsstilling. Håndtering, bearbejdning og arkivering af data foregår på Onkologisk afdeling, Århus Sygehus, samt i centralt register under Daproca og endvidere i Work Package 9 i Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology.

Ved første informationssamtale/journaloptagelse tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation, og en skriftlig patientinformation indeholdende samtykkeerklæring og fuldmagt udleveres til patienten. Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring og fuldmagt er udarbejdet i overensstemmelse med alle gældende myndighedskrav.

Patienterne vil få både mundtlig og skriftlig information om projektet, og de oplyses om deres mulighed for at have en bisidder med ved samtalerne. Det vil blive mundtligt og skriftligt fremgå at deltagelse er frivillig og at et eventuelt tilsagn om deltagelse til hver en tid og uden begrundelse vil kunne trækkes tilbage. Dette vil ikke påvirke patientens efterfølgende behandling. (?)

Der redegøres for projektets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen. De praktiske omstændigheder omkring strålebehandling og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici beskrives. Specielt gøres opmærksom på øget risiko for bivirkninger forbundet med forsøget ved øget volumen i forbindelse med behandlingen og de billeddiagnostiske undersøgelser. Hvis patienten ønsker at deltage i forsøget, skal denne efter nødvendig og passende betænkningstid (mindst 24 timer) afgive skriftligt informeret samtykke, inden inklusion i forsøget og inden eventuelle forsøgsspecifikke procedurer. Den skriftlige patientinformation er udformet på dansk, og derfor indhentes kun informeret samtykke fra dansk talende patienter.

Original underskrevet samtykkeerklæring opbevares af investigator og en kopi lægges i journal. Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper, vil investigator eller anden læge med indsigt i forsøget informere patienterne derom.

Risici ved behandlingen er beskrevet i detaljer i ovenstående afsnit om bivirkninger. Samlet vurderes risiko, ulempe, bivirkninger inklusiv udsættelse for ekstra ioniserende stråling at være acceptable i forhold til potentielle fordele for patienten, projektets formål og fremtidige forskning.

Patientens fordele ved at deltage i forsøget vil primært være en præcis, billedvejledt moderne strålebehandling, hvor medbestråling til bækkenlymfeknuder teoretisk kan føre til øget sygdomskontrol og forbedret overlevelse. Patienter med lymfeknudemetastaser vil kunne tilbydes strålebehandling med kurativt potentiale, hvor sådanne patienter i dag alene tilbydes endokrin behandling, hvilket ikke anses for at have kurativt potentiale. Sekundært vil øget fokus og registrering af bivirkninger under og efter strålebehandlingen give mulighed for tidlig symptomlindrende behandling. Forsøget vil være medvirkende til at forbedre strålebehandlingen for prostatakræft. Forsøget vil generelt bidrage til forskning i moderne og billedvejledt strålebehandling, idet data indsamlet under forsøget muliggør forskning i konform registrering og af dosis-volumen forhold ved IGRT, herunder mulighed for at forske i muligheden for at reducere sikkerhedsmargin. Dette kunne meget vel udnyttes ved strålebehandlingen af andre kræftsygdomme.

12.0 ØKONOMISKE FORHOLD

Denne protokol er initieret og udarbejdet fra Daproca, og protokollen bliver landsdækkende. Der gives allerede strålebehandling til patienter, som kan indgå i protokol A. Således er de økonomiske midler allerede til stede i afdelingerne til selve strålebehandlingen. Med hensyn til patienter, der kan indgå i protokol B vil der være tale om en merudgift og en ny patientkategori i de enkelte afdelinger. Da det drejer sig om et beskedent patientantal, fordelt på 6 centerafdelinger, forventes patienterne at kunne behandles. De enkelte centre skal acceptere medvirken til protokollen, under ovenstående præmisser.

Med hensyn til den opfølgende kontrol af patienterne vil udgifterne til dette blive dækket over de forskellige afdelingers budget, idet dette ses som en driftsomkostning. Der er økonomiske midler til stede til registrering i CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for Interventional Research in Radiation Oncology).

Hovedinvestigator og de protokolansvarlige i denne protokol har ingen økonomiske interesser i denne protokol.

13.0 REFERENCER

Udfyldes tilsidst