

CIRRO IP13

Protokol

^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR scanninger som prædiktorer for respons på kemoterapi/radioterapi af patienter med analcancer

Indsendt til Den Videnskabetiske Komité for region Hovedstaden
(journal nr. H-2-2010-102)

Indsendt til datatilsynet (journal nr. HeH.750.24-36)

Anmeldt til www.clinicaltrials.gov (ID nr. NCT01330186)

Onkologisk afdeling R
Herlev Universitetshospital
Herlev Ringvej 75
2730 Herlev

Version 4
1. oktober 2010

Protokol organisation

Investigator

Klinisk assistent Eva Serup-Hansen
Onkologisk afdeling R
Herlev Universitetshospital

Co-investigatorer

Overlæge Hanne Havsteen
Onkologisk afdeling R
Herlev Universitetshospital

Overlæge Poul Geertsen
Onkologisk afdeling R
Herlev Universitetshospital

Adm. overlæge Inge-Lis Kanstrup
Klinisk Fysiologisk afdeling Z
Herlev Universitetshospital

Overlæge Helle Westergren Hendel
Klinisk Fysiologisk afdeling Z
Herlev Universitetshospital

Overlæge Helle Hjorth Johannesen
Radiologisk afdeling X
Herlev Universitetshospital

MR-Fysiker Rasmus Hvass Hansen
Radiologisk afdeling X
Herlev Universitetshospital

Indholdsfortegnelse

Synopsis	4
1. Formål	6
2. Baggrund	6
2.1. Udredning og behandling	6
2.2. Strålebehandling	7
2.3. Hypoxi	7
3. Inklusionskriterier	9
4. Eksklusionskriterier	9
5. Antal patienter	9
6. Behandlingsplan	9
7. Undersøgelsens design/metode	10
8. ¹⁸ F-FMISO-PET	11
9. ¹⁸ F-FDG-PET/CT	11
10. MR-scanning	12
10.1. DWI-MR	12
10.2. DCE-MR	13
11. Opfølgning efter endt onkologisk behandling	16
12. Definition af effektmål	17
13. Statistik	17
14. Bivirkninger, risici og ulemper	17
15. Videnskabsetiske overvejelser	18
15.1. Generelt	18
15.2. Hvervning af patienter	19
15.3. Information om forsøgene	19
15.4. Risikovurdering	20
15.5. Forventede fordele for inkluderede patienter, andre patienter og forskning generelt	20
16. Økonomi/datatilsynet	20
17. Publikation	21
18. Tilgængelighed af oplysninger for forsøgspersonerne	21
Referenceliste	22
Appendix 1 – ¹⁸ F-FMISO-PET	28
Appendix 2 – ¹⁸ F-FDG- PET/CT	29
Appendix 3 – DWI-MR og DCE-MR af bækkenet	30
Appendix 4 – Patientinformation og samtykkeerklæring	31
Appendix 5 – Lægmandsresumé	38

Synopsis

Titel	¹⁸ F-FMISO-PET, ¹⁸ F-FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR scanninger som prædiktorer for respons på kemoterapi/radioterapi af patienter med analcancer.
Hoved investigator	Læge, klinisk assistent Eva Serup-Hansen
Co-investigator	Overlæge Hanne Havsteen, Overlæge Poul Geertsen, Adm. Overlæge Inge-Lis Kanstrup, Overlæge Helle Westergren Hendel, Overlæge Helle Hjort Johannesen og Fysiker Rasmus Hvass Hansen
Forsøgs centre	Herlev Hospital
Antal patienter	50
Forsøgsstart	November 2010
Planlagt forsøgsperiode	November 2010 – November 2011
Primært formål	At undersøge om forskellige billedmodaliteter (¹⁸ F-FMISO-PET/CT, ¹⁸ F-FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR) kan forudsige effekt/respons af kemoterapi/strålebehandling af patienter med analcancer.
Forsøgsdesign	Før kemoterapi/strålebehandling: 1. ¹⁸ F-FMISO PET/CT 2. DWI-MR og DCE-MR 3. ¹⁸ F-FDG-PET/CT Midtvejs i strålebehandling: DWI-MR og DCE-MR 6-8 uger efter endt strålebehandling: DWI-MR og DCE-MR
Inklusionskriterier	1. Histologisk verificeret planocellulær cancer anlagt udgået fra analkanalen eller den anale margin. 2. Stadium T1-T4/N0-3/M0-1 3. Umiddelbart egnet til kurativ behandling. 4. Alder > 18 år 5. Informeret samtykke.
Eksklusionskriterier	1. Inficerede sår på benene. 2. Indsat metal/pacemaker som umuliggør MR 3. Klaustrofobi. 4. Svær overvægt. 5. Anden malign sygdom indenfor de sidste 5 år undtagen non-melanom hudkræft. 6. Dårligt reguleret diabetes mellitus trods langsomt virkende insulin. 7. Graviditet. Hos fertile sikres dette med negativ graviditetstest eller anvendelse af sikker antikonception (p-piller, spiral) de sidste 3 måneder før inklusion. 8. Ammende kvinder 9. Kendt allergi overfor kontraststoffer som anvendes i scanningerne. 10. Psykiske lidelser, som umuliggør Kooperation eller informeret samtykke

	11. Svært nedsat nyrefunktion med creatinin over 200 eller Cr-EDTA clearance under 30 ml/min. 12. Sprogveskigheder som umuliggør kooperation til scanningerne.

1. Formål

At undersøge om forskellige billedmodaliteter (^{18}F -FMISO-PET/CT, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR) kan forudsige effekt/respons af kemoterapi/strålebehandling af patienter med analcancer.

2. Baggrund

Analcancer er en sjælden kræftsygdom som årligt rammer ca. 100-150 patienter i Danmark. Tidligere var abdominopelvin resektion og anlæggelse af sigmoideostomi det primære behandlingstilbud. Dette blev ændret i 1970'erne, hvor langt de fleste af patienterne fik kurativt intenderet strålebehandling, kombineret med kemoterapi i avancerede tilfælde, kun meget små tumorer blev opereret (T1 (<2cm i diameter), N0 og uden sphinterinvolvement). Dette betød, at mange patienter undgik stomi og sphinterfunktionen blev bevaret og den samlede overlevelse blev også forbedret. 10 års overlevelsen for T1 og T2 tumorer er ca. 90 %. For T3 tumorer ca. 70 %. for T4 tumorer er overlevelsen ca. 40-50 %.

De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelse efter onkologisk behandling er tumorstørrelse^{1,2} og lymfeknudestatus^{2,3} således, at prognosen er dårligst ved store tumorer og ved lymfeknudeinvolvement. Mænd har en dårligere overlevelse end kvinder⁴. Høj ekspresion af p53 er i et studie fundet signifikant associeret med nedsat lokalkontrol efter onkologisk behandling⁵ mens et andet studie kun kunne vise en insignifikant trend i samme retning⁶.

For patienter med samme prognostiske faktorer er der dog ofte betydelig variation i behandlingsresponsen. Et af formålene med denne protokol er "At undersøge om forskellige billedmodaliteter (^{18}F -FMISO-PET/CT, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR) kan forudsige effekt/respons af kemoterapi/strålebehandling af patienter med analcancer" dvs. kan en eller flere af disse billedmodaliteter bruges som markør for respons og eventuelt prognose. Såfremt man allerede tidligt i behandlingsforløbet vha. disse billedmodaliteter kunne vise, at den planlagte onkologiske behandling ikke er sufficient kunne behandlingsstrategien ændres fx i form af øget dosis af strålebehandling, ændring i fordeling af dosis af strålebehandling, ændringer i konkurrent kemoterapi såvel som brug af ny eksperimentel behandling. Således kunne den onkologiske behandling blive mere individualiseret med det overordnede mål at nedsætte risikoen for recidiv.

2.1. Udredning og behandling

På onkologisk afdeling, Herlev Hospital behandles ca. 50 patienter årligt. Som led i stadietinddelingen (TNM) foretages: Anal og gynækologisk undersøgelse i UA inkl. transanal UL evt. med biopsi, palpation af abdomen og lysker. Der foretages CT af abdomen og thorax med henblik på fjernmetastaser.

Når TNM stadiet foreligger visiteres patienten til onkologisk behandling efter følgende retningslinier:

1. Patienter med tumorer under 2 cm., uden muskelinvasion eller lymfeknudemetastaser behandles med lokal ekstirpation.
2. For øvrige T1/N0 tumorer er den primære behandling radioterapi, 64 Gy/32 fraktioner til tumor uden bestråling af regionære lymfeknuder.

3. For alle T2/N0 tumorer mindre end eller lig med 4 cm gives 64 Gy/32 fraktioner mod makroskopisk tumor og 49,5 Gy/30 fraktioner mod de regionære lymfeknuder.
4. T2 tumorer over 4 cm, alle T3 og T4 tumorer, samt alle tumorer med lymfeknudemetastaser til lysker eller bækken (som ikke ligger klods på tumor), behandles med 2 serier Cisplatin og 5-FU konkomitant med strålebehandling; 49.3 Gy profylaktisk til regionære lymfeknuder/60 Gy til makroskopisk tumorbvæv på 30 fraktioner.
5. Patienter med lymfeknudemetastaser som ligger helt klods på tumor, og hvor den maksimale dimension af tumor og lymfeknudemetastase ikke overstiger 4 cm kan efter konference behandles som N0 tumor med bestråling som ved T2 tumorer, hvor lymfeknudemetastasen inddrages i tumorGTV.
6. Til patienter som under pkt. 3, som ikke kan/vil behandles med kemoterapi, gives 64 Gy til makroskopisk tumorbvæv og profylaktisk behandling til regionære lymfeknuder som ovenfor angivet.
7. Tumorer større end T1 kan eventuelt opereres, hvis patienten ikke kan kooperere til eller tåle kemoterapi og strålebehandling. Der udføres abdominopelvin resektion med anlæggelse af stomi og eventuel lymfeknudeexairese. Der gives postoperativ strålebehandling (45 Gy/25 fraktioner) efter individuel vurdering og konference, hvis der er lymfeknudemetastaser, eller hvis der ikke er opnået mikroskopisk frie resektionsrande.

2.2. Strålebehandling

Strålebehandlingen er et vigtigt element i behandlingen af analcancer. For at strålebehandlingen kan virke helbredende, er man nødt til minimum at give 30 strålebehandlinger. Strålebehandlingen gives som daglige behandlinger 5 gange pr uge, omkring 2 Gy pr gang, således at totaldosis bliver min. 60 Gy. Trods fremskridt indenfor stråleterapien kan det ikke undgås at strålebehandlingen af specielt store tumorer eller tumorer med lymfeknudemetastaser medfører at et stort volumen af normalvæv specielt tarm, blære og hofteled men også andre normalvæv bestråles. Dette medfører risiko for senskader fra tarm (ændret afføringsfrekvens og konsistens, imperiøs afføringstrang, smerter ved afføring, blødning fra tarm og sjældent stenoser og fistler), blære (øget miktionsfrekvens pga. nedsat reservoir og inkontinens), hofter (smerter og osteoradionekrose), kronisk ødem af underkøben, menopause hos unge kvinder, vaginal stenose og nedsat lubrikation af vagina hos kvinder samt impotens og infertilitet hos mænd.

Alternativet til strålebehandling er operation i form af abdominopelvin resektion med anlæggelse af stomi samt lukning af defekten med lap, men dette er et stort operativt indgreb forbundet med en væsentlig morbiditet. og som anført tidligere med dårligere samlet overlevelse end strålebehandling evt. kombineret med kemoterapi.

Man har indtil nu ikke fundet en markør hverken i blod fra patienten eller i tumoren som kan forudsige om tumoren responderer på strålebehandling eller ej.

2.3. Hypoxi

Hypoxi (iltmangel) spiller en vigtig rolle i tumorbiologi og respons på cancerbehandling. Hypoxi har to modsatte effekter idet hypoxi på den ene side er associeret med hæmmet proliferation, differentiering, apoptose og nekrose men på den anden side er hypoxi også blevet korreleret med øget angiogenese, lokalt recidiv, metastasering og dårlig respons på strålebehandling og kemoterapi. Hypoxi er endvidere en prognostisk faktor for flere cancertyper bl.a. hoved-hals- og cervix uteri^{7:8}

De fleste solide tumorer indeholder områder med hypoxiske celler, der er relative resistente overfor strålebehandling⁹. Generelt set er det således, at jo større tumor, des flere områder med hypoxi og ultimativt anoxi. Hypoxi opstår pga. ubalance mellem tilførsel og forbrug af ilt. I normalvæv er der balance mellem ilt tilførsel og forbrug, mens der for lokal-avancerede tumorer er større forbrug end tilførsel af ilt, resulterende i hypoxiske områder.

Hypoxi er et resultat af flere forskellige faktorer:

1. Begrænset tilførsel af ilt pga. dårlig/begrænset perfusion pga. strukturelle og funktionelle abnormaliteter i tumorens mikrokår ("akut hypoxi").
2. Begrænset tilførsel af ilt pga. store diffusionsafstande mellem blodkar og tumorceller ("kronisk hypoxi"),
3. Reduceret kapacitet af ilttransport pga. tumorassocieret/terapiinduceret anæmi ("anæmisk hypoxi")
4. Dannelse af carboxyhæmoglobin hos rygere ("toksisk hypoxi")
5. Ofte bliver tumorkår kun kortvarigt perfunderet af blod, således at der opstår hypoxi idet kun tumorceller i den arterielle ende får tilstrækkelig med ilt ("hypoxæmisk hypoxi")¹⁰.

Normalvæv kan fysiologisk kompensere for iltmanglen ved at øge iltmængden som ekstraheres samt ved at øge blodflow lokalt, mens lokalavancerede tumorer ikke har disse mekanismer. I tumorer sker i stedet adaptive processer som formentlig styres af transkriptionsfaktoren HIF-1 (hypoxia-inducible factor). Aktiviteten af HIF-1 er afhængig af ilt og er reguleret af adskillige faktorer hvoraf PHDs 1-3 (prolyl hydroxylase domain-containing proteins), VHL (von Hippel-Lindau) tumorsuppressor genet og et E3 ubiquitin ligase kompleks er vigtige. Disse HIF-1 veje sørger for den kritiske hypoxiske adaptation ved induktion af target gener som er involveret i glukosemetabolisme, angiogenese, erythropoiese og apoptose. Disse targetgener inkluderer blandt andet VEGF (vascular endothelial growth factor), GLUTs (glukose transporters), HKs (hexokinaser), EPO (erythropoitin) og CA-IX (carbonic anhydrase IX). Resultatet af disse adaptive ændringer menes at føre til dannelsen/selektionen af mere aggressive kloner, som er bedre tilpasset til at overleve i et hypoxisk miljø¹¹⁻¹³.

Studier af patienter med hoved-hals- og cervix uterincancer har vist, at hypoxi er associeret med forringet lokal kontrol og overlevelse^{7;8;14}. Hypoxi-induceret radioresistens er multifaktoriel. Foruden ovenfor nævnte adaptive ændringer er selve virkningen af strålebehandlingen afhængig af ilt. Tilstedeværelsen af frie iltradikaler forringer reparationen af den stråleinducerede DNA beskadigelse, hvormed resultatet bliver større celledød.

Man har brugt forskellige metoder med henblik på at måle hypoxi: Eppendorf elektroder (måler fysisk ilt, invasiv metode), eksogene hypoximarkører fx pimonidazol som kan måles immunhistokemisk eller via billedmodaliteter (for eksempel ¹⁸F-MISO PET scanning) eller endogene hypoximarkører (HIF-1 α , Glut-1, CA-IX).

Vi håber med vores forskellige billedmodaliteter, at kunne finde frem til de patienter som ikke responderer på strålebehandlingen og dermed har behov for yderligere behandling for eksempel salvage kirurgi alternativt "dose painting" vha. IMRT, hvor man med stor præcision øger stråledosis til stråleresistente hypoxiske områder af tumor, samtidig med at normalvæv skånes mest muligt.

3. Inklusionskriterier

1. Histologisk verificeret planocellulær cancer udgået fra analkanalen eller den anale margin.
2. Stadium T1-T4/N0-3/M0-1
3. Umiddelbart egnet til kurativt behandling.
4. Alder > 18 år
5. Mundtlig og skriftlig informeret samtykke.

4. Eksklusionskriterier

1. Inficerede sår på benene.
2. Indsat metal/pacemaker som umuliggør MR
3. Klaustrofobi.
4. Svær overvægt.
5. Anden malign sygdom indenfor de sidste 5 år undtagen non-melanom hudkræft.
6. Dårligt reguleret diabetes mellitus trods langsomt virkende insulin.
7. Graviditet. Hos fertile sikres dette med negativ graviditetstest eller anvendelse af sikker antikonception (p-piller, spiral) de sidste 3 måneder før inklusion.
8. Ammende kvinder
9. Kendt allergi overfor kontraststoffer som anvendes i scanningerne.
10. Psykiske lidelser, som umuliggør Kooperation eller informeret samtykke
11. Svært nedsat nyrefunktion med creatinin over 200 eller Cr-EDTA clearance under 30 ml/min.
12. Sprogvanskeligheder som umuliggør Kooperation til scanningerne.

5. Antal patienter

Vi forventer at inkludere cirka 50 patienter i undersøgelsen.

6. Behandlingsplan

Patienter som skal behandles for analcancer ses primært på abdominalkirurgisk afdeling til journaloptagelse og planlægning af stadietinddeling i UA. Efter stadietinddeling viderehenvises patienten til onkologisk afdeling med henblik på videre behandling og vurderes af visiterende læge på onkologisk afdeling med henblik på om evt. indgang

I forbindelse med 1. møde i ambulatoriet foretages følgende:

- Objektiv undersøgelse, vægt, højde, overflade, vurdering af performance status
- Anamnese incl. rygeanamnese
- Standard blodprøver i form af hæmatologi, væsketal, levertal, hæmatokrit.
- EKG
- Patienten informeres om tid til Chrom-clearance
- In- og eksklusionskriterier gennemgås
- Patienten præregistreres i KFE (Klinisk Forskningsenhed)

- Patienten informeres mundtligt om protokollen, der udleveres 2 stk. eksemplarer af den skriftlige patientinformation om protokollen samt brochuren ”Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt”, Den Centrale Videnskabetiske Komité.
- Der bestilles anlæggelse af PAC (Port á Kath)

I forbindelse med 2. møde foretages følgende:

- Patienten stiller eventuelt supplerende spørgsmål og patienten underskriver samtykkeerklæring,
- In- og eksklusionskriterier gøres færdig.
- Der bestilles ¹⁸F-FMISO-PET, ¹⁸F-FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR. Fortrykte henvisninger anvendes. MR kontrolskema udfyldes.
- Patienten henvises til strålebehandling.
- Der bookes tid i daghospitalet til kemoterapi.

7. Undersøgelsens design/metode

Studiet er åbent, prospektivt og ikke randomiseret.

Efter information i onkologisk ambulatorium og informeret samtykke laves følgende undersøgelser som led i protokollen:

Før kemoterapi/strålebehandling: 1. ¹⁸F-FMISO-PET
2. DWI-MR og DCE-MR
3. ¹⁸F-FDG-PET/CT

Midtvejs i kemoterapien/strålebehandlingen: DWI-MR og DCE-MR.

Efter endt strålebehandling: DWI-MR og DCE-MR

Før hver MR-scanning tages blodprøve til måling af hæmatokrit. Der tages ugentlig hæmatologi med henblik på at sikre at hæmoglobinniveauet er > 7.0.

Design:



Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital har tilladelse fra Lægemedelstyrelsen til at udføre ¹⁸F-FDG-PET/CT på patienter. Aktuelt har Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital ikke tilladelse fra Lægemedelstyrelsen til at udføre ¹⁸F-FMISO-PET på patienter, afdelingen er i gang med at ansøge om tilladelse. Såfremt denne tilladelse ikke foreligger når inklusionen til protokollen starter vil ¹⁸F-FMISO-PET scanningen ikke blive udført, kun de øvrige scanninger som beskrevet ovenfor. Så snart tilladelsen fra Lægemedelstyrelsen foreligger, vil ¹⁸F-FMISO-PET scanningen blive udført.

Strålebehandlingen og kemoterapien vil blive givet ud fra afdelingens instruks se afsnit 2.1.

8. ¹⁸F-FMISO-PET (¹⁸F-fluoromisonidazol-PET)

Som led i protokollen foretages før start på kemoterapi/stråleterapi en ¹⁸F-FMISO-PET scanning. Ved denne type PET scanning injiceres et radioaktivt mærket sporstof i form af ¹⁸F-Flouromisonidazol, som kommer ind i cellen via passiv diffusion. Inde i cellen bliver det nedbrudt til reaktive intermediære metabolitter af intracellulære reductaser. Herefter er der 2 muligheder:

1. Såfremt der er oxygen tilstede reoxygeneres stoffet og diffunderer ud af cellen.
2. Såfremt der ikke er oxygen tilstede nedbrydes stoffet yderligere og bindes til intracellulære makromolekyler og forbliver inde i cellen.

¹⁸F-Flouromisonidazol er den mest anvendte eksogene hypoximarkør hidtil¹⁵. Der foreligger adskillige kliniske studier hvor man har sammenlignet ¹⁸F-Flouromisonidazol med den invasive Eppendorf elektrode. Et studie af Gagel et al¹⁶ viste korrelation mellem disse to mens andre studier bl.a. et studie af Bentzen et al¹⁷ ikke har kunne påvise en sådan korrelation.

Adskillige kliniske studier har brugt ¹⁸F-FMISO-PET som en prognostisk indikator indenfor onkologien. Der foreligger studier med patienter med hovedhalscancer hvor ¹⁸F-FMISO-PET foretaget før behandling var en uafhængig prognostisk faktor¹⁸⁻²⁰.

For at evaluere reproducerbarheden af ¹⁸F-FMISO intratumoralt lavede Nehmed et al²¹ et studie hvor man præterapeutisk foretog 2 ¹⁸F-FMISO PET scanninger med tre dages mellemrum. Studiet viste stor variabilitet i intratumoral optagelse af ¹⁸F-FMISO, hvilket måske kan betyde at områder med hypoxi flytter sig inde i tumoren.

9. ¹⁸F-FDG-PET/CT (2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-d-glukose-PET/CT)

Som led i protokollen foretages før start på kemoterapi/stråleterapi en ¹⁸F-FDG-PET/CT scanning.

Denne type funktionelle billedmodalitet bruges rutinemæssigt som led i cancer udredning, stadietinddeling og monitorering af behandlingsrespons og recidiv udredning for flere cancer typer. ¹⁸F-FDG (¹⁸-fluorodeoxyglukose) optages i celler som er metabolisk aktive og er oftest brugt til at måle glukosemetabolismen indenfor onkologien. Graden af ¹⁸F-FDG optagelse er proportional med proliferation og antallet af levende celler i en tumor²². Dets optagelse i tumor er relateret til transmembran glukose transportere 1 og hexokinase 2. Maligne celler optager meget ¹⁸F-FDG pga. opregulering af glukose transportere (GLUTs) og glycolytiske enzymer - også kendt som Warburg effekten eller tumor hyperglycolyse^{23;24}. Tumor hyperglycolyse drives frem ved aktivering af hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) enten via genetiske ændringer, ændringer i vækstfaktorer og via hypoxi. Derfor kunne man forestille sig at graden af ¹⁸F-FDG optagelse indirekte ville afspejle mængden af hypoxi. Om der er en korrelation mellem ¹⁸F-FDG optagelse og hypoxi er endnu ikke klarlagt, de studier der foreligger, har givet varierende resultater²⁵.

Høj ¹⁸F-FDG optagelse er ikke udelukkende specifik overfor cancer celler. En høj optagelse af ¹⁸F-FDG kan også ses i inflammatoriske og prolifererende celler så som makrofager, fibroblaster og granulationsvæv.

Der foreligger et studie af Kidd et al²⁶ hvor man har foretaget præterapeutisk ¹⁸F-FDG-PET på 77 patienter med analcancer. Man fandt følgende:

1. At SUV(max) og klinisk tumorstørrelse ikke var korrelerede
2. Høj SUV (max) er associeret med øget risiko for lymfeknudemetastaser.

3. Høj SUV (max) er associeret med øget risiko for persisterende sygdom eller recidiv²⁶

10. MR scanning

Magnetisk resonans scanning (MR scanning) er en undersøgelse, der rutinemæssigt anvendes til undersøgelse af lidelser i bækkenet. MR scanning kan fremstille fine anatomiske detaljer og ved at supplere med diffusionsvægtede MR-sekvenser (DWI) og perfusionsvægtede MR-sekvenser fås der yderligere information om vævet vedrørende diffusion og perfusion.

10.1. DWI-MR

DWI-MR (Diffusionsvægtet MR scanning) kan karakterisere vævsegenskaber vedrørende diffusion af vand i det ekstracellulære, det intracellulære og intravaskulære rum. Disse tre områder er karakteriseret ved den afstand som et molekyle kan diffundere uhindret i indenfor et givet tidsrum. Der kan opnås information om vævets cellularitet/celletæthed og integriteten af cellemembraner. I tumorvæv er diffusionen af vand begrænset pga. stor/høj celletæthed og mange intakte cellemembraner modsat fri diffusion som ses i væv med lav celletæthed og stort ekstracellulært volumen og defekte cellemembraner. Billedkontrasterne på DWI-MR opnås pga. forskelle i bevægelsen af vand mellem væv således, at jo større bevægelighed af vand jo mere svækket signal. Signalet kan kvantificeres ved beregning af en "tilnærmet" diffusionskoefficient kaldet ADC (apparent diffusion coefficient) som primært er bestemt af selvdiffusionen af vand (andre faktorer som for eksempel konvektion spiller også ind). Følsomheden af de diffusionsvægtede MR sekvenser overfor bevægelsen af vand kan varieres ved at ændre på gradient amplituden, varigheden af amplituden og tiden mellem de parrede gradienter. Disse 3 faktorer er proportionale med b-værdien, og når man ændrer b-værdien er det oftest gradient amplituden der ændres frem for de andre. Vandmolekyler med stor bevægelighed/stor diffusionsafstand vil give signaldæmpning ved små b-værdier, mens vandmolekyler med begrænset bevægelighed vil give signaldæmpning ved høje b-værdier. Generelt er det således, at jo større b-værdi jo større grad af signaldæmpning fra vandmolekyler som følge af diffusionen. Typisk tages der billeder ved to b-værdier. I vores studie vil vi benytte et større antal b-værdier (s-6), hvilket vil give mere statistisk konsistente ADC-værdier, og større sandsynlighed for, at de målte b-værdier er et udtryk for diffusionen.

Tumorvæv kan karakteriseres og for eksempel giver et nekrotisk område af en tumor dæmpning af signalintensiteten med stigende b-værdi (indikerer mindre begrænset diffusion) modsat fx den yderste del af tumor som er cellulær og viser mindre signal dæmpning med stigende b-værdi. Der gives ikke kontrast og sekvensen er kortvarig.

DWI-MR kan således karakterisere højcellulære og acellulære områder af tumor og adskille cystiske områder i tumor fra solide, og der kan desuden opnås informationer om ændringer i cellulariteten i tumor over tid som et resultat af den onkologiske behandling, se figur 1 (fra artikel af Harry, V.N. et al ²⁷).

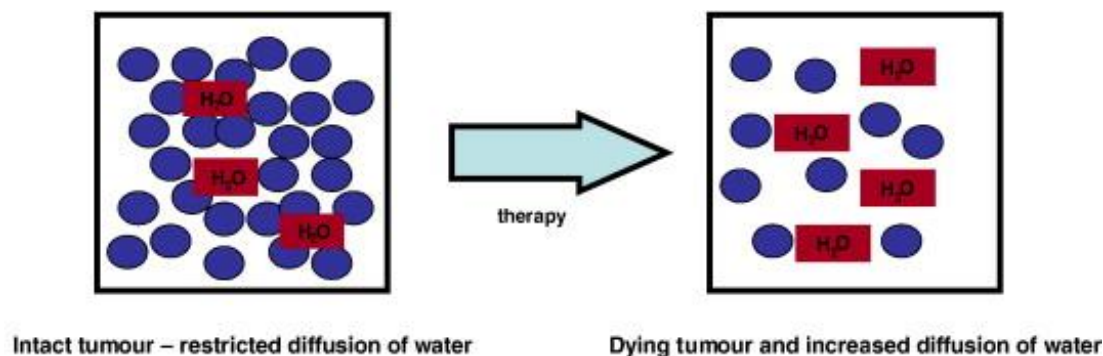


Fig.1. illustrerer ændringer i cellularitet som opnås ved succesfuld behandling. Med et godt respons sker der øgning i ekstracellulærrummet medførende større diffusion af vand og resulterer dermed i en stigning i ADC værdien.

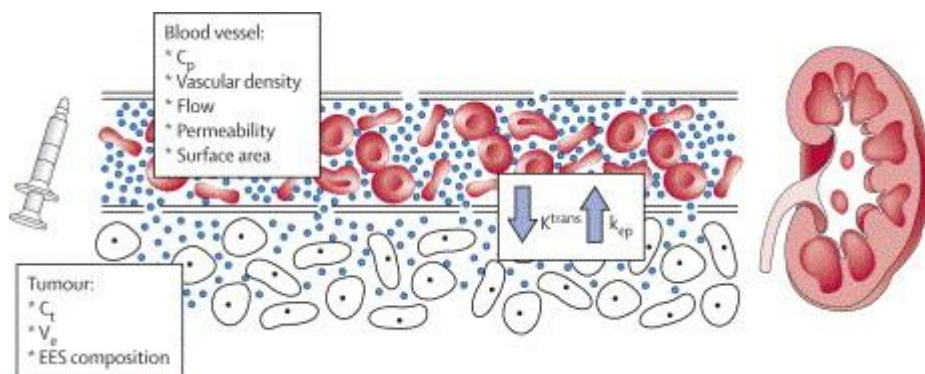
Der foreligger aktuelt ingen studier på patienter med analcancer, hvor man i det onkologiske behandlingsforløb har foretaget DWI-MR. Ved andre kræftformer er der foretaget flere studier, hvor man har fundet, at stigning i ADC værdier er korreleret med godt behandlingsrespons. Dette er vist i blandt andet studier på patienter med mammacancer ^{28;29}, knoglesarcomer ³⁰ og hjernetumorer ³¹.

I et studie af Harry VN et al. på patienter med cervix cancer foretog man DWI-MR før start på kemo-radioterapi, 2 uger efter behandlingsstart og ved afslutning af behandlingen. Man fandt at ADC værdier samt ændringer i ADC værdier var signifikant korreleret med klinisk respons³².

10.2. DCE-MR

DCE-MR (dynamic contrast enhanced MR scan) kan non-invasivt karakterisere en tumors perfusion og kapillære permeabilitet. Dynamiske/sekventielle billeder kan skildre fordelingen af kontraststoffet ved at måle variationer i kontrastopladning i kar og væv over tid. I denne protokol anvendes kontraststoffet Dotarem, der består af kelateret Gadolinium som har så lav molekylvægt, at det frit kan passere over karvæggen ind i ekstracellulær/ekstravaskulær rummet. Efter iv injektion passerer stoffet via det vaskulære system til kar i tumor, hvor stoffet pga. utætheder i tumorkar passerer karvæggen og akkumuleres indeni tumoren. Med tiden diffunderer stoffet tilbage til det vaskulære system og bliver til sidst elimineret via nyrene. Grundstoffet Gadolinium er paramagnetisk og reducerer dermed T1 værdien af vand og øger dermed signalintensiteten på T1-vægtede billeder. Der tages serielle T1-vægtede billeder af tumor med cirka 3 sekunders mellemrum i op til flere minutter efter kontrastinjektion samtidig med, at der måles ændringer i kontrastopladning. Tumorer vil på grund af deres unormale mikrovaskulatur tendere til større kontrastopladning end normal væv.

Figur 2 fra artikel af Zahra, Mark A ³³ viser faktorer som kan have indflydelse på kontrastopladningen.



Figur 2. Faktorer som kan have indflydelse på kontrastopladningen. c_p = koncentration af kontrast i plasma; c_t = koncentration af kontrast in tumor extracellular–extravascular space (EES); v_e = brøkdel volumen af EES; K^{trans} = volumen transfer konstant mellem plasma og EES; k_{ep} = hastighedskonstant mellem EES og plasma.

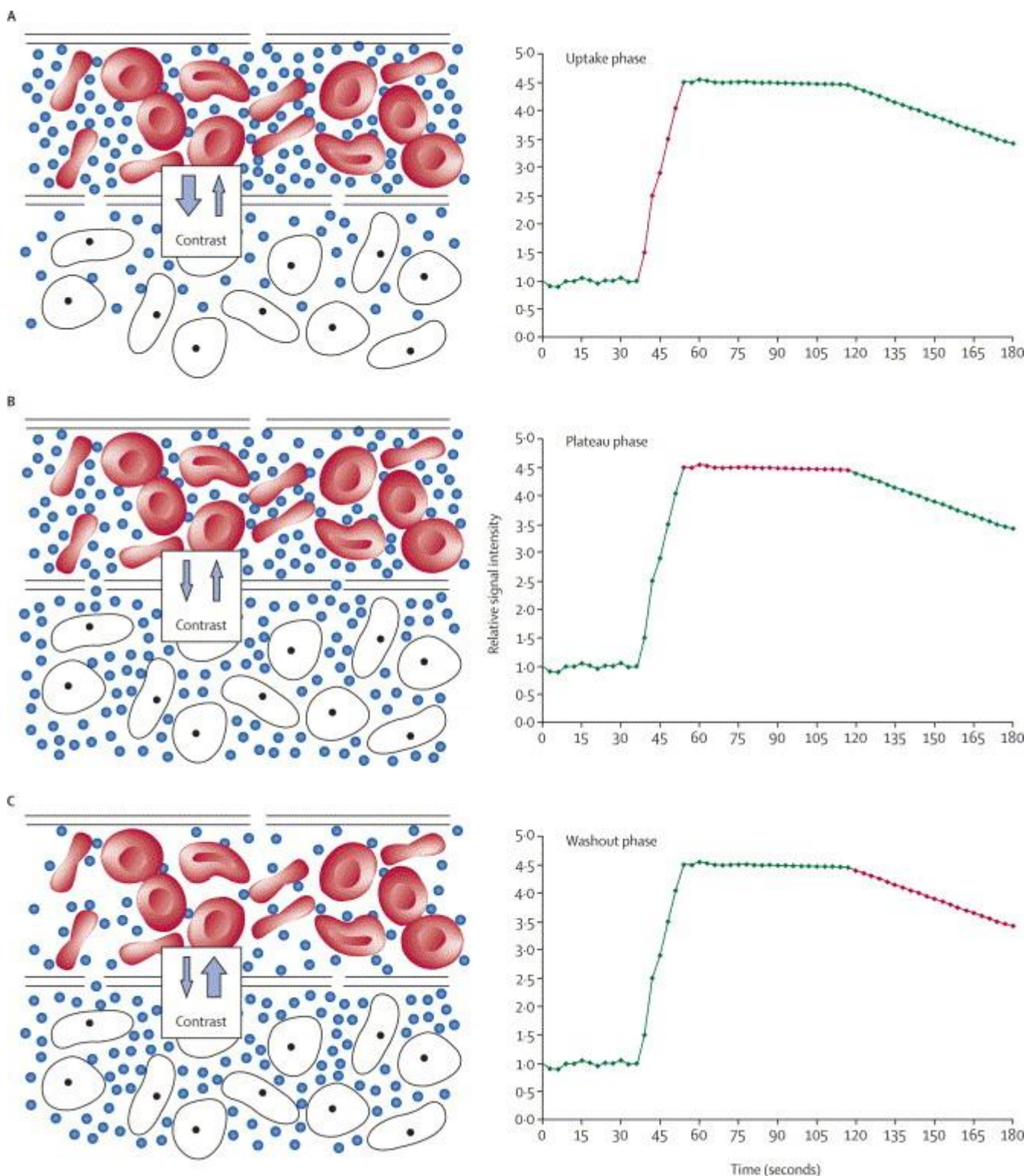
I en review artikel af Zahra, Mark A beskrives de praktiske forhold omkring hvordan man anbefaler at DCE-MR laves ³³. I vores studie tages store tværsnit af patienten indeholdende tumor og med mange snit. Typisk vil snittykkelsen være den samme som på de anatomiske højdetaljerede T2-vægtede billeder. På den måde kan de to serier korreleres, hvilket især er vigtigt når den arterielle input-funktion skal bestemmes.

Mængden af kontrast er standardiseret ud fra patientens vægt og indgives som infusion med konstant hastighed. Under perfusionsstudiet tages billeder af tumor gentagne gange i en tidsmæssig opløsning som kan variere afhængig af tumor, nogle tumorer har hurtig kontrastopladning andre langsom. I vores protokol følges disse anbefalinger (se venligst appendix 4 for nærmere beskrivelse af DCE-MR)

Der fokuseres på følgende værdier:

1. Tiden der går før kontraststoffet optages.
2. Hastighed af optagelsen og den totale mængde af kontrast i tumor
3. Hastigheden hvormed kontrasten vaskes ud af tumor

Figur 3 fra Zahra, Mark A³³ illustrerer dette



Figur 3: Faser af kontrastopladning:

- (A) Uptake phase (optagelsesfasen): signalintensiteten stiger op over basislinjen og der er en nettolægning af kontrast fra blodet over i interstitialrummet.
- (B) Plateau phase (plateaufasen): maximum kontrastopladning med en ligevægt mellem bevægelsen af kontrast mellem plasma og extracellulær-ekstravaskulær rummet.
- (C) Washout phase (udvaskningsfasen): kontrast begynder at forlade vævet ind i blodkarrene.

Der findes både semikvantitative og kvantitative målinger/analyser. De semikvantitative beskriver relativ signalintensitet (tiden der går før kontraststoffet optages, hældning af kurven for kontrastoptagelse, tid til peak kontrastopladning, kontrastopladningsratio) mens de kvantitative beregner koncentrationen af kontraststoffet i ROI. Gadolinium har ikke en lineær relation med signalintensiteten specielt i høje koncentrationer og koncentrationen kan ikke måles direkte som fx radioaktive isotoper. Signalintensiteten er en egenskab (T1 relaksation) som kendetegner det væv som undersøges. Før-kontrast billeder bruges til at måle den initiale relaksationstid (T1) og ved at bestemme relationen mellem signalintensiteten og ændringer i T1 værdier af tumor. Mens kontraststoffet optages kan man udlede koncentrationen af kontraststoffet i vævet. Den mest simple kvantitative måling er arealet under kurven (AUC), vha. modeller kan beregnes K^{trans} som giver et mål for flow og permeabilitet i vævet, k_{ep} = hastighedskonstant mellem ekstracellulær rummet og blodplasma og fPV = fraktion af plasma volumen.

I kliniske studier har man anvendt DCE-MRI som en tidlig indikator for behandlingsrespons på onkologisk behandling indenfor forskellige cancertyper (bryst, tarm, lunge, hoved/hals, livmoderhalsen). Der er ikke udført studier med patienter med analcancer, men der er lavet studier indenfor andre typer planocellulære cancere (hoved-halscancer og cancer cervicis uteri) hvor der er foretaget DCE-MRI på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet. Mayr et al. har lavet flere studier på patienter med cancer cervicis uteri og fundet at tumorer med præterapeutisk høj signal intensitet og stejl hældning på kurven signal intensitet vs. tid har lavere frekvens af lokalrecidiv^{34;35} og de har også inddelt tumorerne i høj-risiko og lav-risiko for recidiv ud fra forskellige DCE-MRI parametre³⁶.

Flere studier har indikeret, at der ikke er en relation mellem kontrastopladning og tumorstørrelse. Blandt andet Loncaster et al fandt ingen relation mellem kontrastopladning og tumorstørrelse for 50 patienter med cancer cervicis uteri³⁷.

Zahra et al har foretaget DCE-MRI 3 steder i behandlingsforløbet på 13 patienter med cancer cervicis uteri, en før start på behandling, en efter 2 ugers radioterapi og en efter 5 ugers radioterapi. De fandt korrelation mellem procentuel tumorregression og forskellige parametre på den første præterapeutiske DCE-MRI, men fandt ingen korrelation på nummer 2 og 3 DCE-MRI³⁸.

Der er også lavet studier, hvor man har foretaget DCE-MRI efter endt onkologisk behandling. Man har fundet, at DCE-MRI kan forudsige tidlig recidiv og identificere patienter som har behov for salvage kirurgi. Dette er undersøgt indenfor hoved-halscancer³⁹ og cancer cervicis uteri⁴⁰

11. Opfølgning efter endt onkologisk behandling

Efter endt strålebehandling vil patienterne blive set i onkologisk ambulatorium til kontroller i form af objektiv undersøgelse af lymfeknudestationer, GU, rectal eksploration og anoskopi. Kontrollerne vil blive foretaget 1 gang om måneden de første 3 måneder, herefter hver 3. måned i 2 år samt hver 6. måned i 3 år. Patienterne kontrolleres således i samlet 5 år og ved suspekterede fund foranlediges supplerende undersøgelser.

12. Definition af effektmål

Det primære endepunkt er at undersøge om ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT samt gentagne DWI-MR og DCE-MR scanninger kan forudsige responset på kemoterapi/radioterapi.

13. Statistik

Protokollen er et observationsstudie, der er ingen kontrolarm i studiet. Nedenstående styrkebegning skal tages med forbehold, idet litteraturen indenfor området er begrænset. I alle styrkeberegninger er styrken sat til 80 %, og en tosidet p-værdi på 0.05 er benyttet som signifikansgrænse.

Fordelingen mellem recidiv og ikke recidiv forventes at være 25 % og 75 %.

Ved et forventet resultat hvor målingerne kan adskilles så 20 % af ikke-recidiv prøverne og 80 % af recidiv prøverne viser/ligger over (en bestemt værdi/ et bestemt mønster), er det nødvendigt at inkludere samlet 30 patienter/prøver for at finde en signifikant forskel på recidiv og ikke-recidiv patienterne. Ved at moderere forudsætningerne, så adskillelsen i stedet er 25 % og 75 % er det nødvendigt samlet at inkludere prøveantal 45. Såfremt adskillelsen er 15 % og 85 % er det nødvendigt samlet at inkludere prøveantal 23.

Styrkeberegningen er lavet ud fra at signifikansen i studiet beregnes med Fisher's Exact Test. Det forudsættes ikke at fordelingen mellem recidiv og ikke-recidiv i studiet ender på 25 % og 75 %, men på at der vil være en sandsynlighed på 25 % for recidiv på hver patient.

På baggrund af ovenstående usikkerheder i ovenstående beregningen har vi valgt at inkludere cirka 50 patienter i protokollen.

14. Bivirkninger, risici og ulemper

Der vil blive anlagt iv adgang med henblik på injektion af ^{18}F -FMISO, ^{18}F -FDG, CT kontraststof og kontraststoffet Dotarem som gives i forbindelse med DCE-MR scanningen.

Selve anlæggelsen foregår under almindelig steril teknik og kan være forbundet med lette smerter. Svarende til indstiksstedet er der beskeden risiko for infektion.

CT kontraststoffet kan give forbigående varmekølelse eller metalsmag i munden. Overfølsomhedsreaktioner fx udslæt eller astmalignende symptomer forekommer hos få procent.

MR kontraststoffet Dotarem kan hos få procent give overfølsomhedsreaktioner som beskrevet ovenfor.

CT og MR kontraststoffet kan i sjældne tilfælde påvirke nyrefunktionen, hvorfor der før indgift af både CT og MR kontraststoffet vil blive målt se-creatinin og kun såfremt denne er tilfredsstillende vil kontraststofferne blive givet. Såfremt nyrefunktionen er normal mener vi, at risikoen for senkomplikationer er minimal.

Der er ved MR-scanningerne ubehag i form af larm, hvor for patienten vil blive tilbudt høreværn. Ved alle scanningerne kan der forekomme ventetid.

Strålebelastning:

¹⁸F-FMISO-PET:

Dosiskoefficienten for ¹⁸F-FMISO er 0,013 mSv/MBq for mænd og 0,014 mSv/MBq for kvinder⁴¹. Der gives 3.7 MBq ¹⁸F-FMISO/kg.

Regneeksempel:

En kvinde på 70 kg får	3,7 MBq/kg x 80 kg = 259 MBq.
Dette svarer til	259 MBq x 0,014 mSv/MBq = 3,626 mSv

¹⁸F-FDG-PET/CT:

Dosiskoefficienten for ¹⁸F-FDG er 0,019 mSv/MBq⁴².

Der gives 370 MBq.

Dette svarer til 370 MBq x 0,019 mSv/MBq = 7.03 mSv

Strålebelastningen ved en CT scanning estimeres til ca. 3.5 mSv

Samlet set udsættes patienten for 3.6 mSv + 7.03 mSv +3.5 mSv =14.1 mSv

Dette svarer til ca. 5 års baggrundsstråling, da baggrundsstrålingen i Danmark er ca. 3 mSv per år.

Stråledosis ved ¹⁸F-FMISO-PET scanningen og ¹⁸F-FDG-PET/CT når ikke et niveau, der indebærer risiko for deterministiske skader. Ioniserende stråling er et kendt karcinogen og øger risikoen for cancer dosisafhængigt. Den mængde ioniserende stråler ¹⁸F-FMISO-PET scanningen og ¹⁸F-FDG-PET/CT skanningen påfører patienten vil for en population af raske forsøgspersoner indebære en risiko for at inducere en uheldelig cancersygdom på 0,075 % svarende til en samlet risiko på 25,075 %, idet den generelle risiko er 25 %.

Beregningerne af stråledosis er udført i samarbejde med fysiker Jesper Fonslet, Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital.

15. Videnskabsetiske overvejelser

15.1. Generelt

Projektet gennemføres i overensstemmelse med den godkendte protokol samt efter principperne i Helsinki-deklarationen II med tillæg samt efter retningslinierne for God Klinisk Praksis. Oplysningerne vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven, afsnit 3 vedrørende patienters retsstilling. Projektet forudsætter godkendelse af den videnskabsetiske komité og Datatilsynet. Håndtering, bearbejdning og arkivering af data foregår på Onkologisk afdeling, Herlev Hospital i aflåste lokaler. Data fra forsøget opbevares i 15 år efter forsøgets afslutning.

Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital har tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ¹⁸F-FDG-PET/CT på patienter. Aktuelt har Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital ikke tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ¹⁸F-FMISO-PET på patienter, afdelingen er i gang med at ansøge om tilladelse. Såfremt denne tilladelse ikke foreligger når inklusionen til protokollen starter vil ¹⁸F-FMISO-PET scanningen ikke blive udført, kun

de øvrige scanninger som beskrevet ovenfor. Så snart tilladelsen fra Lægemiddelstyrelsen foreligger, vil ^{18}F -FMISO-PET scanningen blive udført.

15.2. Hvervning af patienter

Efter stadietildeling i UA på dagkirurgisk afsnit viderehenvises patienten til onkologisk afdeling med henblik på behandling. På visitationstidspunktet skal visiterende læge fra onkologisk afdeling screene patienten ud fra inklusion og eksklusionskriterier med henblik på om patienten er kandidat til projektet. Dette noteres i visitationsnotatet.

15.3. Information om forsøgene

Ved første informationssamtale/journaloptagelse med informerende læge i UG (uro-gyn) onkologisk ambulatorium tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation indeholdende samtykkeerklæring (er vedlagt protokollen som appendiks 4). Den informerende læge vil have tilknytning til UG onkologisk ambulatorium og vil have modtaget undervisning om GCP og protokollen/forsøget. Den informerende læge har ansvaret for, at informationen om forsøget er forstået af forsøgspersonen. Informationssamtalen foregår på en ambulatoriestue i UG teamet.

Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring er udarbejdet i overensstemmelse med gældende myndighedskrav og udleveres til patienten.

Patienterne vil få både mundtlig og skriftlig information om projektet, og de oplyses om deres mulighed for at have en bisidder med ved de mundtlige informationer. Såfremt patienten ønsker en bisidder med, kan patienten anmode om en fornyet ambulant tid, hvor informationen om forsøget vil blive gentaget. Patienten informeres om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt. Det vil blive pointeret mundtligt og i den skriftlige patientinformation, at deltagelse er fuldstændigt frivillig, og at tilsagn om deltagelse til hver en tid og uden begrundelse vil kan trækkes tilbage. Deltagelse i projektet har ingen betydning for valg af patientens behandling, som under alle omstændigheder finder sted i henhold til onkologisk afdelings gældende instruks.

Der redegøres for projektets formål, baggrund, procedurer, risici ved forsøgene, strålehygiejniske forhold og økonomisk støtte til forsøgene. Der redegøres for eventuelle fordele for forsøgspersonen, for andre patienter og for forskningen. I detaljer beskrives de praktiske omstændigheder omkring de forskellige billeddiagnostiske undersøgelser som indgår i protokollen. Patienten informeres forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici. Specielt gøres opmærksom på den mængde ioniserende stråler som patienten modtager fra de billeddiagnostiske undersøgelser, samt at den mængde stråler er meget lille i forhold til den stråledosis som patienten skal have som led i behandlingen af analcanceren (se afsnit 14 for yderligere information om stråledosis).

Patienten gøres opmærksom på muligheden for betænkningstid og indhentning af supplerende information eventuelt ved fornyet samtale. Informationen tilstræbes givet i et for forsøgspersonen let forståeligt sprog. "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt", Videnskabs Etisk Komité udleveres til forsøgspersonen ved informations-samtalen, hvor der også gøres opmærksom på muligheder for at finde oplysninger fra de Videnskabsetiske komitéer om deltagelse i lægevidenskabelige forsøg. 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 skrevet på dansk, hvorfor der kun indhentes informeret samtykke fra dansktalende patienter.

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

15.4. Risikovurdering

Er beskrevet i detaljer i afsnit 14 om bivirkninger, risici og ulemper. 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.

15.5. Forventede fordele for inkluderede patienter, andre patienter og forskning generelt

For inkluderede patienterne kan fordelene være: Bedre fremstilling af tumor og normalvæv, således at strålebehandlingen kan planlægges mere nøjagtigt og MR scanningerne efter afsluttet kemoterapi/strålebehandling kan evt. påvise resttumor/recidiv og give anledning til yderligere udredning.

For andre patienter kan man forestille sig, at såfremt man allerede tidligt i behandlingsforløbet vha. disse billedmodaliteter kan vise, at den planlagte onkologiske behandling ikke er sufficient kan behandlingsstrategien ændres fx i form af øget dosis af strålebehandling, ændring i fordeling af dosis af strålebehandling, ændringer i konkomitant kemoterapi såvel som brug af ny eksperimentel behandling. Således kunne den onkologiske behandling blive mere individualiseret med det overordnede mål at nedsætte risikoen for recidiv.

16. Økonomi/datatilsynet

Forsøgspersonerne ydes ikke honorar. Udgifter til transport i forbindelse med ambulante besøg til lægesamtaler, PET og MR scanninger refunderes i henhold til gældende retningslinier for onkologisk afdeling Herlev Hospital.

Projektet er anmeldt til datatilsynet via Herlev Hospital, Region Hovedstaden, Koncern IT og oplysninger vedrørende forsøgspersoner beskyttes i henhold til lov om behandling af persondata (persondataloven).

Projektet er initieret af overlæge Hanne Havsteen, onkologisk afdeling R, Herlev Hospital. Projektet er støttet af The Lundbeck Foundation Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO) med 880.000,- kr. Dette beløb går til løn af investigator Eva Serup-Hansen i samlet 22 måneder. Der vil blive søgt andre fonde til dækning af løn de resterende 14 måneder, som ph.d. studiet forventes at vare. Investigator Eva Serup-Hansen har ingen økonomisk tilknytning til The Lundbeck Foundation Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO)

Patienten er forsikringsmæssigt dækket af vanlig patientforsikring under forsøget.

17. Publikation

Forsøgsresultaterne såvel positive som negative forventes at blive publiceret i internationalt videnskabeligt tidsskrift i henhold til Vancouver reglerne. Såfremt førnævnte publicering mod forventning ikke er mulig vil resultaterne forventes offentliggjort på konference. Forsøget vil desuden indgå i en offentlig tilgængelig ph.d. afhandling af klinisk assistent Eva Serup-Hansen. Klinisk assistent Eva Serup-Hansen vil være førsteforfatter, mens vejledere og samarbejdspartnere indgår som forfattere i et omfang og en rækkefølge, som afspejler deres deltagelse i projektet.

18. Tilgængelighed af oplysninger for forsøgspersoner

Patienten får ved samtalerne på henholdsvis kirurgisk ambulatorium og onkologisk ambulatorium udleveret skriftlig information om begge dele af forsøget. I dette materiale er navnet og telefonnummer på investigator oplyst. Derved sikres, at forsøgspersonen har mulighed for at indhente yderligere oplysninger om projektet.

Reference List

1. Peiffert D, Bey P, Pernot M *et al.* Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; **37**: 313-324.
2. Vuong T, Kopek N, Ducruet T *et al.* Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; **67**: 1394-1400.
3. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F *et al.* Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J. Clin. Oncol.* 1997; **15**: 2040-2049.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL *et al.* Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299**: 1914-1921.
5. Wong CS, Tsao MS, Sharma V, Chapman WB, Pintilie M, Cummings BJ. Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; **45**: 309-314.
6. Bonin SR, Pajak TF, Russell AH *et al.* Overexpression of p53 protein and outcome of patients treated with chemoradiation for carcinoma of the anal canal: a report of randomized trial RTOG 87-04. Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1999; **85**: 1226-1233.

7. Fyles A, Milosevic M, Hedley D *et al.* Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; **20**: 680-687.
8. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 1996; **41**: 31-39.
9. Gray LH, CONGER AD, EBERT M, HORNSEY S, SCOTT OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 1953; **26**: 638-648.
10. Tatum JL, Kelloff GJ, Gillies RJ *et al.* Hypoxia: importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; **82**: 699-757.
11. Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; **93**: 266-276.
12. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist.* 2004; **9 Suppl 5**: 4-9.
13. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; **26**: 225-239.
14. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res.* 1996; **56**: 4509-4515.

15. Rasey JS, Grunbaum Z, Magee S *et al.* Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells. *Radiat. Res.* 1987; **111**: 292-304.
16. Gagel B, Reinartz P, DiMartino E *et al.* pO(2) Polarography versus positron emission tomography ([¹⁸F] fluoromisonidazole, [¹⁸F]-2-fluoro-2'-deoxyglucose). An appraisal of radiotherapeutically relevant hypoxia. *Strahlenther. Onkol.* 2004; **180**: 616-622.
17. Bentzen L, Keiding S, Nordsmark M *et al.* Tumour oxygenation assessed by ¹⁸F-fluoromisonidazole PET and polarographic needle electrodes in human soft tissue tumours. *Radiother. Oncol.* 2003; **67**: 339-344.
18. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M *et al.* Prognostic impact of hypoxia imaging with ¹⁸F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J. Nucl. Med.* 2005; **46**: 253-260.
19. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J *et al.* Tumor hypoxia imaging with [¹⁸F] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; **12**: 5435-5441.
20. Thorwarth D, Eschmann SM, Holzner F, Paulsen F, Alber M. Combined uptake of [¹⁸F]FDG and [¹⁸F]FMISO correlates with radiation therapy outcome in head-and-neck cancer patients. *Radiother. Oncol.* 2006; **80**: 151-156.
21. Nehmeh SA, Lee NY, Schroder H *et al.* Reproducibility of intratumor distribution of (¹⁸F)-fluoromisonidazole in head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; **70**: 235-242.

22. Young H, Baum R, Cremerius U *et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer* 1999; **35**: 1773-1782.
23. Airley RE, Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics. *Chemotherapy* 2007; **53**: 233-256.
24. Kim JW, Gao P, Dang CV. Effects of hypoxia on tumor metabolism. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; **26**: 291-298.
25. Dierckx RA, Van de Wiele C. FDG uptake, a surrogate of tumour hypoxia? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; **35**: 1544-1549.
26. Kidd EA, Dehdashti F, Siegel BA, Grigsby PW. Anal cancer maximum F-18 fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography is correlated with prognosis. *Radiother. Oncol.* 2010.
27. Harry VN. Novel imaging techniques as response biomarkers in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; **116**: 253-261.
28. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson. Imaging* 2006; **24**: 843-847.
29. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A *et al.* Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson. Imaging* 2007; **25**: 1-13.

30. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K *et al.* Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur. Radiol.* 2006; **16**: 2637-2643.
31. Mardor Y, Pfeffer R, Spiegelmann R *et al.* Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.* 2003; **21**: 1094-1100.
32. Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, Parkin DE. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; **111**: 213-220.
33. Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, Lomas DJ, Tan LT. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2007; **8**: 63-74.
34. Mayr NA, Yuh WT, Magnotta VA *et al.* Tumor perfusion studies using fast magnetic resonance imaging technique in advanced cervical cancer: a new noninvasive predictive assay. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; **36**: 623-633.
35. Mayr NA, Yuh WT, Arnholt JC *et al.* Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer. *J. Magn Reson. Imaging* 2000; **12**: 1027-1033.
36. Mayr NA, Yuh WT, Zheng J *et al.* Prediction of tumor control in patients with cervical cancer: analysis of combined volume and dynamic enhancement pattern by MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998; **170**: 177-182.
37. Loncaster JA, Carrington BM, Sykes JR *et al.* Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced MRI of carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; **54**: 759-767.

38. Zahra MA, Tan LT, Priest AN *et al.* Semiquantitative and quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements predict radiation response in cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; **74**: 766-773.
39. Tomura N, Omachi K, Sakuma I *et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in radiotherapeutic efficacy in the head and neck tumors. *Am. J. Otolaryngol.* 2005; **26**: 163-167.
40. Hawnaur JM, Zhu XP, Hutchinson CE. Quantitative dynamic contrast enhanced MRI of recurrent pelvic masses in patients treated for cancer. *Br. J. Radiol.* 1998; **71**: 1136-1142.
41. Graham MM, Peterson LM, Link JM *et al.* Fluorine-18-fluoromisonidazole radiation dosimetry in imaging studies. *J. Nucl. Med.* 1997; **38**: 1631-1636.
42. ICRP Publikation 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP Publication 53. *Ann ICRP.*(28). 1998.

Ref Type: Generic

Appendix 1 – Udførelse af ¹⁸-F-FMISO-PET

Patienten får anlagt intravenøs adgang i vena basilica til indgift af den radioaktive tracer.
Efterfølgende injiceres 3.7 MBq/kg ¹⁸-F-FMISO intravenøst.

Patienten venter i seng eller stol i 2 timer, hvorefter der foretages en statisk PET skanning i ca. 30 min i 25 transaxialt field of view.

Appendix 2 – Udførelse af ¹⁸F-FDG-PET/CT

PET/CT skanningerne udføres med Phillips *Gemini*, full ring GSO whole body PET scanner med dual slice CT system og 137-Cs attenuationskorrektion. Gemini er en sammenbygget dedikeret PET skanner og dedikeret CT-skanner. Med Syntegra Software foretages image fusion, SUV og volumenberegninger mv. Der anvendes en Philips multislice scanner MX 8000 Rum16.

Der skal foreligge en aktuell bestemmelse af P-creatinin. Værdien skal være påført henvisningen.

Ved **PET-CT** skanningen anlægges Foley kateter i tarmen. Mænd får gonadebeskytter. Patienten skal faste 6 timer forud for undersøgelsen, men må gerne have drukket vand. Specielt terapileje "Hardtop" og foam anbringes på lejet.

Patienten skal ligge i rygleje med "head first" og armene over hovedet.

Lejet køres til CT-position.

Det inderste laserlys placeres mellem mund og næse - Nulstil

Det axiale laserlys i midtaxilærlinien.

Lejet køres indtil det inderste laserlys rammer surview's nederste punkt (ca. 15 cm under symfyssen).

Noter surview's længde.

Der gives intravenøst ca. 350 MBq ¹⁸F-FDG. Efter 45 minutter påbegyndes skanningen efter blæretømning. Undersøgelsen foregår med patienten liggende på ryggen med armene op over hovedet. Der udføres emissionsscanning (PET-skanning) over 5-6 aksiale regioner på hver 18 cm.

Scanningen indledes kaudalt med spinae iliacae som kranial afgrænsning af den første region, hvilket sikrer, at hele truncus inkluderes. Øvre afgrænsning af scanningen skal svare til basis cranii. Hver region scannes i 3 min. Der foretages optionelt transmissionsskanning med 137-Cs eller low-dose CT skanning mhp. attenuationskorrektion.

CT-skanning foretages umiddelbart efter PET skanningen med patienten liggende på samme leje. CT-scanningen udføres med en multi-detektor spiral CT-scanner (dvs. scanneren laver 2 slices pr. rotation). Der scannes med i.v. og peroral kontrast, 100 ml Omnipaque 300 ^{mg}/ml, Nycomed og peroral kontrast 20 ml omnipaque 300 mg/J ml opløst i ½ l vand.

Scanningen udføres med en rotations hastighed på 0,5 sec/rotation, 5 mm kollimering og en minimal snittykkelse på 2,5 mm. CT-scanningen varer kort tid. Undersøgelsen vil således sammenlagt vare 1½-2 timer.

PET billeddata rekonstrueres med 3D RAMLA. CT data og hhv. 137- Cs transmissions data anvendes til attenuationskorrektion. SUV beregnes for alle patologiske foci. Ved hjælp af en passende algoritme integreret i PET/CT scannerens software (Syntegra) beregnes tumorvolumen for primærtumor og evt. andre patologiske foci. Der foretages efterfølgende en co-registrering af PET og CT med samme software.

Appendix 3 – Udførelse af diffusionsvægtet MR og DCE-MR af bækkenet

Coil: Flexcoil eller bodycoil.

Sekvens	Plan	Kontrast	Bemærkninger
Survey	3	-	
T2 TSE	Transversal	-	5 mm snit
T2 TSE	Sagittal	-	5 mm snit
DWI	Transversal	-	Inkl. ADC.
DCE	Transversal	Gd 0.2ml/kg legemsvægt	Hele tumor inkluderes
T1 TSE	Transversal	-	

Der skal før MR-scanningen foreligge en aktuel bestemmelse af P-creatinin og hæmatokrit
Før MR-scanningen starter anlægges iv adgang til injektion af kontraststoffet Dotarem i forbindelse med DCE-MR-sekvenserne.

Appendix 4 – Patientinformation og samtykkeerklæring

Deltagerformation og samtykkeerklæring vedrørende deltagelse i et videnskabeligt forsøg

**Forskningsprojektets titel: ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT
DWI-MR og DCE-MR scanninger som prædiktorer for respons
på kemoterapi/radioterapi af patienter med analcancer.**

Klinisk assistent Eva Serup-Hansen*, overlæge Hanne Havsteen*, overlæge Poul Geertsen*, ledende overlæge Inge-Lis Kanstrup**, overlæge Helle Westergreen Hendel**, overlæge Helle Hjorth Johannesen***, fysiker Rasmus Hvaas Hansen***

* Onkologisk Afd. R Herlev Hospital, ** PET Centret Herlev Hospital, *** Radiologisk Afdeling Herlev Hospital.

**Version 1
10. oktober 2010**

Vil du deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af din kræftsygdom?

I det følgende er beskrevet, hvad forsøget går ud på, og hvad det indebærer. Først når du er blevet informeret af en læge og har læst og forstået det følgende, skal du afgøre, om du vil deltage.

Du har krav på betænkningstid og på at få en mundtlig information sammen med en bisidder, hvis du ønsker det.

Vi beder dig endvidere om at læse brochuren "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt", som er udgivet af Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Deltagelse er frivillig. Du kan altid fortryde og vælge at udgå af projektet, uden at det får konsekvenser for din videre behandling. Du vil så blive behandlet, undersøgt og kontrolleret efter afdelingens sædvanlige procedure.

Dette videnskabelige forsøg foregår i et samarbejde mellem Onkologisk afdeling, Røntgenafdelingen og PET centeret på Herlev Hospital. I en periode på ca. 1 år er der planlagt undersøgelse af 50 patienter. Projektet er initieret af overlæge Hanne Havsteen, onkologisk afdeling R, Herlev Hospital.

Behandling af kræft ved endetarmsåbningen

Svulster under 4 cm uden spredning til lymfeknuderne behandles med 32 strålebehandlinger.

Svulster over 4 cm eller med spredning til lymfeknuderne behandles med 2 serier kemoterapi samtidig med 30 strålebehandlinger.

Herefter følger 5 års kontrol.

Baggrund og formål med forsøget

Cirka 20-25 % af patienterne får ikke tilfredsstillende effekt af kemoterapien og strålebehandlingen. Vi ved ikke på forhånd, hvilke patienter som ikke får tilfredsstillende effekt. Ved undervejs i behandlingsforløbet at lave 2 forskellige PET skanninger og 2 typer MR skanninger håber vi at kunne identificere/finde disse patienter.

Mulig nytte ved forsøget

For den enkelte forsøgsperson kan fordelene være: Bedre fremstilling af kræftsvulsten og normalvæv, således at strålebehandlingen kan planlægges mere nøjagtigt og MR scanningerne efter afsluttet kemoterapi/strålebehandling kan eventuelt påvise rest af kræftsvulsten og give anledning til yderligere udredning.

For andre patienter kan man forestille sig, at såfremt man allerede tidligt i behandlingsforløbet vha. disse billedmodaliteter kan vise, at den planlagte onkologiske behandling ikke er sufficient kan behandlingsstrategien ændres for eksempel i form af øget dosis af strålebehandling, ændring i fordeling af dosis af strålebehandling, ændringer i kemoterapien såvel som brug af ny eksperimentel behandling. Således kunne den onkologiske behandling blive mere individualiseret med det overordnede mål at nedsætte risikoen for tilbagefald.

Tidsplan

Før start på kombinationsbehandlingen med kemoterapi og strålebehandling skal der foretages 2 PET scanninger henholdsvis en hypoxi (iltmangel) PET scanning og en FDG PET/CT scanning samt en MR skanning. Begge PET scanninger foregår på Klinisk Fysiologisk afd. Herlev Hospital mens MR skanningen foregår på røntgenafdelingen, Herlev Hospital. Når du er kommet i gang med kemoterapien og strålebehandlingen foretages 2 MR scanninger, en cirka midtvejs i behandlingen og en i forbindelse med afslutningen af behandlingen.

De forskellige scanninger belyser forskellige ting. Vi kigger blandt andet på områder i svulsten med iltmangel, stor sukeroptagelse samt områder med ændret blodgennemstrømning. Disse faktorer kan være medvirkende årsager til at vores behandling med kemoterapi og strålebehandling ikke virker tilfredsstillende.

Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Det skal understreges, at det er frivilligt at deltage i forsøget, og at du på ethvert tidspunkt kan fortryde uden at det får indflydelse på dit forhold til afdelingen. Hvis du ikke ønsker at deltage, vil du blive behandlet med den samme type kemoterapi og strålebehandling, men vil således ikke få udført de 2 PET scanninger og de 2 typer MR scanninger.

Metode

Der indgår ikke lodtrækning i forsøget, og behandlingen af din sygdom er uændret.

Ulemper og stråledosis ved forsøget

Ulempen er, at scanningerne er tidskrævende, og at du pga. de ekstra scanninger får en lidt større stråledosis end normalt. Som led i forsøget udsættes du for en effektiv stråledosis på ca. 14,1 mSv, dette svarer i alt til ca. 5 års baggrundsbestråling. Den ekstra strålemængde du modtager som led i protokollen er meget lille i forhold til den store strålemængde der er planlagt som led i behandlingen af kræftsvulsten.

Hvordan foregår ¹⁸F-FMISO-PET scanningen?

Når du ankommer til PET centret får du anlagt en et lille plastikrør ind i en blodåre. I denne gives en indsprøjtning af et radioaktivt mærket hypoxistof (molekyle som binder sig til celler som mangler ilt). Herefter venter du i en stol eller en seng i 2 timer, hvorefter PET scanningen udføres. Selve PET scanningen varer cirka 30 minutter men du skal samlet set afsætte ca. 3 timer til undersøgelsen.

Hvordan foregår ¹⁸F-FDG-PET/CT scanningen?

Du skal faste 6 timer forud for PET- scanningen, men må gerne have drukket vand, kaffe eller the uden sukker eller mælkeprodukter. Når du kommer til PET-centeret skal du drikke ca. ½ liter vand med kontraststof. Kontrasten skal indtages over en time for at sikre en jævn fordeling i tarmsystemet. Når scanningen begynder, får du en indsprøjtning af kontrast i en åre. Der indsprøjtes et radioaktivt mærket sukkerstof i en blodåre i armen og 45 minutter efter injektionen påbegyndes scanningen. Du skal ligge på et leje på ryggen,

imens du bliver kørt igennem to sammenbyggede ringe. Der er "hul" mellem ringene, så du kan se ud i rummet. Ringenes dybde svarer til en almindelig CT-skanner.

Da der gives sukker i forbindelse med undersøgelsen må man ikke have sukkersyge i svær grad.

Selve PET- skanningen varer ca. 15 min., men da du også skal CT skannes, skal du regne med at være i afdelingen i ca. 1½ -2 timer i alt. Efter skanningen kan du få noget at spise og drikke, inden du tager hjem

Hvordan foregår MR skanningen?

Du må spise, drikke og tage evt. medicin, som du plejer. Lige før skanningen starter skal du tømme din blære, da dette er mest behageligt for dig selv. MR-skanning benytter et kraftigt magnetfelt omkring kroppen og man skal ligge stille i skanneren i ca. 50-60 minutter.

Før MR skanningen starter får du anlagt et lille plasticrør ind i en blodåre i din arm, som skal bruges til at indgive kontrast undervejs i skanningen. Normalt er der ikke ubehag forbundet med at få kontraststof.

Personalet vil sikre, at du ligger korrekt og så komfortabelt som muligt. Herefter går personalet udenfor skanningsrummet og skanningen starter. Du vil høre høje bankelyde, og få tilbudt et høreværn. Det er vigtigt, at du ligger helt stille under billedoptagelserne. Bevægelser under skanningen gør at billederne bliver uskarpe. Personalet kan se og høre dig hele tiden, og du kan kontakte personalet under hele undersøgelsen.

MR skanning kan ikke benyttes ved svær overvægt, udtalt klaustrofobi, psykiske lidelser, graviditet, sprogvanskeligheder eller hvis der er indopereret visse former for magnetisk metal i kroppen. Hvorvidt du kan MR-skannes, afklares ved lægesamtalen.

Efter skanningen er der ingen forholdsregler, det gælder også, hvis du har fået kontraststof.

Gør det ondt?

Nej, bortset fra et stik i huden i forbindelse med indsprøjtningerne, er skanningerne ikke forbundet med ubehag eller smerte.

Registrering og brug af oplysninger i forsøget

I forbindelse med forsøget kan særligt bemyndigede personer, der har tilknytning til forsøget samt Videnskabsetisk Komité få adgang til oplysninger i din journal. Disse personer har tavshedspligt og vil behandle dine personlige data strengt fortroligt. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, som kan henføres til dig personligt.

Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning. Resultaterne af forsøget vil senere indgå i en videnskabelig opgørelse.

Aktindsigt

Du har mulighed for aktindsigt. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende selve forsøget bortset fra de dele, der indeholder private oplysninger om andre.

Udgang fra forsøget

Lægen, der er ansvarlig for forsøget, kan på et hvilket som helst tidspunkt afslutte forsøget, hvis der foreligger en medicinsk begrundelse, en sundhedsrisiko eller et krav fra myndighederne.

Økonomi

Projektet er støttet af The Lundcbach Foundation Centre for Interventionel Research in Radiation Oncology (CIRRO) med samlet 880.000 kr, Dette beløb går til løn af forsøgsansvarlige læge, klinisk assistent Eva Serup-Hansen. Den forsøgsansvarlige læge har ingen økonomisk tilknytning til The Lundcbach Foundation Centre for Interventionel Research in Radiation Oncology (CIRRO)

Transport:

Udgifter til transport i forbindelse med ambulante besøg til lægesamtaler, PET og MR scanninger refunderes i henhold til gældende retningslinier for onkologisk afdeling Herlev Hospital.

Det er frivilligt at deltage i forsøget

Meningen med denne skriftlige information er, at du skal overveje situationen og drøfte den med din nærmeste.

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under på samtykkeerklæringen.

Føler du, at der bliver lagt pres på dig, råder vi dig til at udskyde afgørelsen. Vælger du at deltage, kan du i øvrigt når som helst og uden begrundelse tilbagekalde samtykke og fuldmagt. Uanset om du siger ja, nej, eller fortryder senere, vil vi give dig den bedst mulige behandling af din sygdom.

Forsøget er godkendt af Den Videnskabetiske Komité samt af Datatilsynet. Videnskabetisk Komité's hovedopgave er at beskytte forsøgspersoner, der deltager i biomedicinske forsøg og sikre, at man som forsøgsperson frit kan vælge, om man vil deltage.

Hvis du har spørgsmål til projektet er du velkommen til at kontakte:

Kontaktperson:

Eva Serup-Hansen, læge, klinisk assistent
Onkologisk afdeling R, Herlev Hospital
Tlf.: 44884000 klartone 89084
E-mail: evseha01@heh.regionh.dk

Hanne Havsteen, overlæge
Onkologisk afdeling R, Herlev Hospital
44884488

Med venlig hilsen

Eva Serup-Hansen

Informeret samtykke til deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt.

Forskningsprojektets titel: ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT samt gentagne DWI-MR og DCE-MR scanninger som prædiktorer for respons på kemoterapi/radioterapi af patienter med analcancer.

Erklæring fra den informerende læge:

Jeg erklærer, at nedenstående forsøgsperson har modtaget mundtlig og skriftlig information om forskningsprojektet. Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information, herunder om fordele og ulemper, til at træffe et informeret valg.

Den informerende læges navn _____

Dato _____ Underskrift _____

Den forsøgsansvarlige læges navn _____

Dato _____ Underskrift _____

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har læst den skriftlige information om forskningsprojektet og fået mundtlig information i et sprog, som jeg forstår. Jeg ved nok om formålet, metoderne, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage. Jeg er informeret om, at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst og uden begrundelse kan trække mit samtykke tilbage og udtræde af forsøget, uden at dette påvirker min ret til behandling eller andre rettigheder. Alle oplysninger bliver behandlet fortroligt.

Hvis der under gennemførelsen af forskningsprojektet fremkommer væsentlige oplysninger om min helbredstilstand ønsker jeg information herom:

Ja (sæt kryds)

Nej (sæt kryds)

Ønsker du efter afslutning af forskningsprojektet oplysning om de generelle resultater af forsøget (angiv e-mail: _____)

Ja (sæt kryds)

Nej (sæt kryds)

Jeg indvilger i at deltage i forskningsprojektet og har modtaget en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information til eget brug.

Forsøgspersonens navn _____

_____ Dato _____ Underskrift

Appendix 5– Lægmandsresumé

LÆGMANDSRESUMÉ af protokollen ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR scanninger som prædiktorer for respons på kemoterapi/radioterapi af patienter med analcancer.

Formål

Vil vi gerne belyse forskellige billedmodaliteters henholdsvis ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR scanninger evne til at forudsige responset på kemoterapien og strålebehandlingen.

Baggrund

Den 1. januar 2010 er jeg påbegyndt ph.d. forløb på onkologisk afdeling, Herlev Hospital. Mit ph.d. projekt omhandler forskning indenfor anal cancer (kræft i endetarmsåbningen). Denne kræfttype er en sjælden kræftform. Hvert år får ca. 80-100 personer i Danmark konstateret sygdommen. Man kender ikke årsagen til anal cancer men følgende faktorer øger risikoen:

- Infektion med HPV (human papillom virus)
- Infektion med HIV-virus og AIDS
- Rygning
- Analt samleje
- > eller = 15 seksual partnere gennem livet
- Høj alder
- Hos kvinder: tidligere in situ eller invasiv cervixcancer (kræft i livmoderhalsen)

De fleste helbredes ved en kombination af kemoterapi og strålebehandling (radioterapi), men ca. 25-30 % får ikke tilfredsstillende effekt. Langt de fleste af disse patienter kan opereres med fjernelse af kræften og under indgrebet anlægges stomi (en åbning af tarmen er ført ud på maven).

Da kræfttypen er sjælden er der ikke udført meget forskning på området.

^{18}F -FMISO-PET er en speciel type hypoxi(iltmangel) PET, hvor der indgives et radioaktivt mærket sporstof ind i en blodåre som binder sig til celler som mangler ilt. Ved denne undersøgelse kan vi således få information om en kræftsvulsts iltniveau. Man mener at iltmangel/lavt iltniveau er en af årsagerne til at strålebehandling i nogle tilfælde ikke virker.

^{18}F -FDG-PET/CT er en anden type PET skanning, her indgives radioaktivt mærket sukkerstof ind i en blodåre, som binder sig til celler som deler sig hurtigt deriblandt kræftceller, bruges oftest som led i udredning af kræft og ved mistanke om tilbagefald af kræft. Nogle undersøgelser har vist, at optagelsen af sukker/FDG muligvis er et surrogat for iltmangel. Ved protokollen håber vi, at kunne bidrage til at be- eller afkræfte dette.

MR skanning er en undersøgelse, der rutinemæssigt anvendes til undersøgelser i bækkenet og er velegnet til at fremstille fine anatomiske detaljer. Ved at supplere med diffusionsvægtede og perfusionsvægtede MR-sekvenser vil vi prøve at identificere/karakterisere de kræftsvulster som responderer/ikke responderer på kemoterapien/strålebehandlingen. I forbindelse med optagelse af de perfusionsvægtede MR-sekvenser injiceres kontraststoffet Gadolinium ind i en blodåre.

Såfremt man ved hjælp af de forskellige billedmodaliteter kunne finde de patienter hvor vores behandling ikke var god nok kunne man forstille sig at behandlingsoplægget undervejs i behandlingsforløbet blev ændret fx øget mængde stråler.

Forsøgsdeltagere

Forsøget omfatter ca. 50 patienter, som vi forventer at have inkluderet i løbet af 1 år.

Inklusionskriterier

1. Histologisk verificeret planocellulær cancer udgået fra analkanalen eller den anale margin.
2. Stadium T1-T4/N0-3/M0-1
3. Umiddelbart egnet til kurativt behandling.
4. Alder > 18 år
5. Mundtlig og skriftlig informeret samtykke og fuldmagt.

Eksklusionskriterier

1. Inficerede sår på benene.
2. Indsat metal/pacemaker som umuliggør MR
3. Klaustrofobi.
4. Svær overvægt.
5. Anden malign sygdom indenfor de sidste 5 år undtagen non-melanom hudkræft.
6. Dårligt reguleret diabetes mellitus trods langsomt virkende insulin.
7. Graviditet. Hos fertile sikres dette med negativ graviditetstest eller anvendelse af sikker antikonception (p-piller, spiral) de sidste 3 måneder før inklusion.
8. Ammende kvinder
9. Kendt allergi overfor kontraststoffer som anvendes i scanningerne.
10. Psykiske lidelser, som umuliggør Kooperation eller informeret samtykke
11. Svært nedsat nyrefunktion med creatinin over 200 eller Cr-EDTA clearance under 30 ml/min.
12. Sprogvanskeligheder som umuliggør Kooperation til scanningerne.

Metode

Før indgang i forsøget:

1. Patienten screenes med hensyn til in- og eksklusionskriterier

2. Journaloptagelse og blodprøver

Efter inklusion:

1. Før start på kemoterapi/strålebehandling foretages ^{18}F -FMISO-PET, ^{18}F -FDG-PET/CT, DWI-MR og DCE-MR.
2. Midtvejs i kemoterapien/strålebehandlingen foretages DWI-MR og DCE-MR.
3. Efter endt kemoterapi/strålebehandling foretages DWI-MR og DCE-MR.

Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital har tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ^{18}F -FDG-PET/CT på patienter. Aktuelt har Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital ikke tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ^{18}F -FMISO-PET på patienter, afdelingen er i gang med at ansøge om tilladelse. Såfremt denne tilladelse ikke foreligger når inklusionen til protokollen starter vil ^{18}F -FMISO-PET scanningen ikke blive udført, kun de øvrige scanninger som beskrevet ovenfor. Så snart tilladelsen fra Lægemiddelstyrelsen foreligger, vil ^{18}F -FMISO-PET scanningen blive udført.

Bivirkninger, risici og ulemper

Der vil blive anlagt iv adgang med henblik på injektion af ^{18}F -FMISO, ^{18}F -FDG, CT kontraststof og kontraststoffet Dotarem som gives i forbindelse med DCE-MR scanningen.

Selve anlæggelsen foregår under almindelig steril teknik og kan være forbundet med lette smerter. Svarende til indstiksstedet er der beskeden risiko for infektion.

CT kontraststoffet kan give forbigående varmekøbsfølelse eller metalsmag i munden. Overfølsomhedsreaktioner fx udslæt eller astmalignende symptomer forekommer hos få procent.

MR kontraststoffet Dotarem kan hos få procent give overfølsomhedsreaktioner som beskrevet ovenfor.

CT og MR kontraststoffet kan i sjældne tilfælde påvirke nyrefunktionen, hvorfor der før indgift af både CT og MR kontraststoffet vil blive målt se-creatinin og kun såfremt denne er tilfredsstillende vil kontraststofferne blive givet. Såfremt nyrefunktionen er normal mener vi, at risikoen for senkomplikationer er minimal.

Der er ved MR-scanningerne ubehag i form af larm. Ved alle scanningerne kan der forekomme ventetid.

I forbindelse med ^{18}F -FMISO-PET scanningen og ^{18}F -FDG-PET/CT modtager patienter ioniserende stråler. Dosis heraf er beregnet til 14.1 mSv

Dette svarer til ca. 5 års baggrundsstråling, da baggrundsstrålingen i Danmark er ca. 3 mSv per år.

Stråledosis ved ^{18}F -FMISO-PET scanningen og ^{18}F -FDG-PET/CT når ikke et niveau, der indebærer risiko for deterministiske skader. Ioniserende stråling er et kendt karcinogen og øger risikoen for cancer dosisafhængigt. Den mængde ioniserende stråler ^{18}F -FMISO-PET scanningen og ^{18}F -FDG-PET/CT skanningen påfører patienten vil for en population af raske forsøgspersoner indebære en risiko for at inducere en uheldelig cancersygdom på 0,075 % svarende til en samlet risiko på 25,075 %, idet den generelle risiko er 25 %.

Den mængde stråler patienten modtager som led i protokollen er meget lille sammenlignet med den mængde stråler patienten skal have som led i selve behandlingen af kræftsvulsten.

Videnskabsetisk redegørelse

Forsøget gennemføres i overensstemmelse med principperne i Helsinki-deklarationen. Det forudsættes at forsøget godkendes af Videnskabsetisk Komité og datatilsynet.

Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital har tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ^{18}F -FDG-PET/CT på patienter. Aktuelt har Klinisk Fysiologisk afdeling Z, Herlev Hospital ikke tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til at udføre ^{18}F -FMISO-PET på patienter, afdelingen er i gang med at ansøge om tilladelse. Såfremt denne tilladelse ikke foreligger når inklusionen til protokollen starter vil ^{18}F -FMISO-PET scanningen ikke blive udført, kun de øvrige scanninger som beskrevet ovenfor. Så snart tilladelsen fra Lægemiddelstyrelsen foreligger, vil ^{18}F -FMISO-PET scanningen blive udført.

Patienten vil såvel mundtligt som skriftligt bliver informeret om forsøgets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele forsøget kan have for forsøgspersonen, for andre patienter og for forskningen. I detaljer vil patienten blive informeret om metoden for forsøget, de praktiske detaljer om scanningerne samt forudsigelige bivirkninger, risici og ulemper.

For mere detaljeret risikovurdering henvises til afsnittet i protokollen omhandlende bivirkninger, risici og ulemper.

For inkluderede patienterne kan fordelene være: Bedre fremstilling af tumor og normalvæv, således at strålebehandlingen kan planlægges mere nøjagtigt og MR scanningerne efter afsluttet kemoterapi/strålebehandling kan evt. påvise resttumor/recidiv og give anledning til yderligere udredning.

For andre patienter kan man forestille sig, at såfremt man allerede tidligt i behandlingsforløbet vha. disse billedmodaliteter kan vise, at den planlagte onkologiske behandling ikke er sufficient kan behandlingsstrategien ændres fx i form af øget dosis af strålebehandling, ændring i fordeling af dosis af strålebehandling, ændringer i konkomitant kemoterapi såvel som brug af ny eksperimentel behandling. Således kunne den onkologiske behandling blive mere individualiseret med det overordnede mål at nedsætte risikoen for recidiv.

Økonomi

Projektet er støttet af The Lundbeck Foundation Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO) med 880.000,- kr. Dette beløb går til løn af investigatør Eva Serup-Hansen i samlet 22 måneder.

Version 1

10. oktober 2010