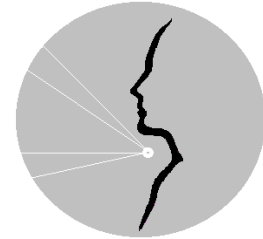


DAHANCA.dk  
Danish Head and Neck Cancer Group



## **DAHANCA 28A**

### **Fase I/II studie af accelereret hyperfraktioneret strålebehandling, konkomitant cisplatin og nimorazol til patienter med stadie III-IV p16 negativt planocellulært carcinom i larynx, pharynx og cavum oris**

Denne protokol og de til den hørende dokumenter kan findes på DAHANCA hjemmesiden:  
[www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)

Godkendt af VEK 15. oktober 2012 journal nummer 1-10-72-501-12  
Anmeldt til clinical trials.gov nummer NCT01733823

Protokol udarbejdet af DAHANCA sekretariatet ved Jens Overgaard, Jesper Grau Eriksen og  
Kenneth Jensen

Afdelingen for Eksperimentel Kliniske Onkologi  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bygning 5  
DK-8000 Århus C, Danmark

Tlf + 45 78462629  
Fax + 45 86197109  
E-mail: jens@oncology.dk

**Final version Oktober 27, 2012**

<b>Titel</b>	DAHANCA 28A: Fase I/II studie af accelereret hyperfraktioneret strålebehandling, konkomitant cisplatin og nimorazol til patienter med stadie III-IV p16 negativt planocellulært carcinom i larynx, pharynx og cavum oris.
<b>Forsøgsansvarlig Investigator</b>	DAHANCA (Den danske hovedhalscancer gruppe) v/Professor Jens Overgaard, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn. 5, 8000 Århus C
<b>Investigatorer fra de onkologiske afdelinger</b>	<p>Århus Universitetshospital Nørrebrogade 44 8000 Århus C Kenneth Jensen, Overlæge Ph.d.</p> <p>Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense Jesper Grau Eriksen, Overlæge Ph.d.</p> <p>Ålborg Sygehus Hobrovej 18-22 9100 Ålborg Lisbeth Juhler Andersen, Overlæge</p> <p>Herlev Hospital Herlev Ringvej 45 2730 Herlev Elo Andersen, Overlæge</p>
<b>Studie type</b>	Fase I/II studie
<b>Antal patienter</b>	10 patienter indgår i hver gruppe – i alt 40 patienter såfremt stopreglerne ikke bringes i brug.
<b>Baggrund</b>	En voksende gruppe af patienter med hoved-halskræft har human papilloma virus (HPV) -associeret cancer og en god prognose med standard behandling (1). Der findes imidlertid en gruppe med avanceret sygdom, først og fremmest lymfeknudemetastaserende p16-negativ (ikke-HPV associeret) cancer der fortsat har en dårlig prognose. Denne gruppe har oftest tobaks- og alkohol relateret cancer og tilsvarende tobaks- og alkohol relateret co-morbiditet, dvs. har svært ved at tåle yderligere behandlings-intensifikation såfremt dette medfører øget toksicitet. Standardbehandlingen til denne gruppe er accelereret normofraktioneret kemo-strålebehandling med konkomitant nimorazol. Vi har imidlertid et ønske om at øge lokal-kontrol og overlevelse for denne gruppe. Der er flere måder at øge effekten af strålebehandling.

**Accelerering** (flere end 1 fraktion dgl). Randomiserede studier fra den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA) og tilsvarende udenlandske studier har vist, at effekten af primær kurativ stråleterapi til hoved-hals karcinomer øges signifikant ved accelereret fraktionering af strålebehandling (2;3).

**Hypoxisk modifikation:** Studier indikerer at konkomitant modifikation af tumor hypoksi med f.eks. nitroimidazoler yderligere øger den loco-regionale kontrol såvel som den cancer-specifikke overlevelse (4;5). På den baggrund er behandling med 6 ugentlige fraktioner og samtidig behandling med nimorazol (Nimoral) i dag dansk standardbehandling til patienter med planocellulært karcinom i hoved-hals regionen.

**Konkomitant kemo-radioterapi:** Udenlandske data tyder dog på at man yderligere kan forbedre strålebehandlingen til denne gruppe patienter ved at tillægge 5FU eller cisplatin-baseret kemoterapi til stråleterapien (6;7), hvor hensigten er at opnå et additivt eller supra-additivt celledrab på de klonogene cancerceller med henblik på at forbedre den loco-regionale tumorkontrol. Teoretisk set kan man endvidere reducere sandsynligheden for fjernmetastasering.

**Hyperfraktionering:** En anden måde at forbedre strålebehandlingen på er hyperfraktioneret behandling (2;7) hvor man reducerer dosis/fraktion og derved øger den terapeutiske ratio mellem tumor og kritisk normalvæv således at det er muligt at øge den totale stråledosis uden at øge risikoen for senbivirkninger. For ikke at øge behandlingstiden (og dermed mindske tumorkontrollen) gives to daglige behandlinger. Den nyligt publicerede meta-analyse baseret på 15 studier med over 6000 patienter viste således en

signifikant bedre tumorkontrol og sygdomsspecifik overlevelse i forhold til konventionel og formentlig også accelereret behandling.

**Accelereret hyperfraktionering:** Flere regimer er blevet testet, der både ønske at øge totaldosis gennem hyperfraktionering og mindske den samlede behandlingstid gennem accelerering. I Danmark har vi anvendt 76 Gy på 56 fraktioner 10 om ugen i protokollen DAHANCA 9 (upubliceret). Regimet er fundet tolerabelt og anvendes i dag til lokal fremskreden sygdom, hvor der ikke findes indikation for kemoterapi.

**Hyperfraktionering og kemoterapi:** Kombinationen af hyperfraktionering og kemoterapi er testet i flere fase I-III studier (se tabel 1). Studierne er noget heterogene og det mest konsistente fund er at kemoterapien giver en gevinst,

	også sammen med hyperfraktionering, men at man samlet set øger graden af bivirkninger. Bivirkningerne er imidlertid fundet tolerable.
<b>Formål med studiet</b>	<p><b>Primært formål:</b></p> <p>a) At vurdere gennemførligheden af accelereret hyperfraktionering med 76 Gy/56 fx 10fx/uge, Nimoral x2 daglig og konkomitant ugentlig lavdosis cisplatin til grupper af patienter med p16 negativt stadie III planocellulært carcinom i larynx, pharynx eller cavum oris og varierende grader af risikofaktorer.</p> <p><b>Sekundært formål:</b></p> <p>a) At evaluere graden af akut toksitet (op til 2 måneder efter behandling) hos ovennævnte patientgrupper:</p> <p>b) Smerter, dysfagi, kvalme, væggtab, behov for sondeernæring, subjektivt høretab, mucositis, slimhindeødem og hudpåvirkning.</p> <p>c) Responsrate (PR og CR ved 2 mdr)</p>
<b>Studie design</b>	Et åbent modificeret fase I/II studie med patienter der opfylder inklusionskriterierne og har stigende grad af risikofaktorer (8) (se figur 1) .
<b>Population</b>	<p>Patienter med p16 negativt planocellulært karcinom i larynx, pharynx eller cavum oris T1-4, N1-N3, M0 og risikofaktorer som beskrevet i figur 1.</p> <p>Patientgrupperne er konstrueret på basis af kendte faktorer for alvorlige komplikationer til strålebehandling:</p> <p><b>Charlsons co-morbiditetsscore:</b> Et valideret instrument, også i hoved-halskræft, til vurdering af patientens andre sygdomme) (9)</p> <p><b>WHO Performancestatus (PS):</b> Vurdering af patientens funktionsniveau. Kendt prognostisk faktor, også ved hoved-halskræft (10).</p>
<b>Inklusions kriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Histologisk påvist p16 negativt planocellulært karcinom (SCC) i cavum oris, larynx, oropharynx eller hypopharynx, klinisk stadium T1-4, N1-N3, M0. Hoved-hals tumorer fra andre områder (f.eks. rhinopharynx) og lymfeknude-metastaser fra ukendt primærtumor kan ikke inkluderes.</li> <li>◆ Tidligere ubehandlede patienter hvor der er planlagt kurativ strålebehandling.</li> <li>◆ Alder over 18 år.</li> <li>◆ WHO performance 0-2.</li> <li>◆ Ingen tidligere eller pågående behandling i hoved-hals området (radikalt tilstræbt eller tumorreducerende kirurgi (undtagen diagnostiske indgreb</li> </ul>

	<p>som tonsillektomier og lymfeknude-eksisioner), neo-adjuverende kemoterapi eller strålebehandling).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kunne påvirke behandlingen, evalueringen og udfaldet af den nuværende sygdom og behandling.</li> <li>◆ Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal drøftes med patienten før registrering i undersøgelsen.</li> <li>◆ Kvinder må ikke være gravide (negativ graviditetstest forud for allokering hos fertile kvinder). Fertile kvinder skal anvende sikker anticonception.</li> <li>◆ Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.</li> <li>◆ Patienten skønnes i stand til at gennemføre behandling, planlagte follow-up besøg og undersøgelser.</li> <li>◆ Strålebehandling planlagt til at starte inden for 3 uger fra inklusion.</li> <li>◆ Cr-EDTA-clearance <math>\geq</math> 50ml/min. Skal om muligt foreligge forud for behandling, men første serie cisplatin kan gives hvis kreatinin er normal og der ikke er kendt nyresygdom eller andre systemiske sygdomme der skønnes at have skadet nyrefunktionen.</li> <li>◆ Ingen moderat til svær neuropati bedømt ved grov klinisk undersøgelse.</li> <li>◆ Normal knoglemarvsfunktion bedømt ud fra blodprøver taget ved inklusion (jvf. kriterierne for behandling med cisplatin – se appendiks 2).</li> </ul>
<b>Behandlingsplan</b>	<p>Konsekutive patienter der opfylder inklusionskriterierne og accepterer indgang i studiet indgår i grupper af 10 patienter med stigende grader af risikofaktorer (se figur 1). Gruppe A og B starter samtidig. Når inklusion er gennemført i gruppe A og B (dvs. 2 måneder efter sidste patient i gruppen har afsluttet strålebehandling) uden at reglerne for stop er taget i brug, starter gruppe C. Når gruppe C er gennemført uden at stopreglerne er taget i brug, påbegyndes gruppe D efter ovenstående kriterier.</p> <p>DAHANCA sekretariatet står for registrering og inklusion il grupperne. Efter analyse af data fra de fulde grupper A og B åbne for indgang i gruppe C. Ved afslutning af inklusion i gruppe C analyseres disse data før studiet åbnes for gruppe D.</p> <p>Hvis behandlingen i defineret patientgruppe (se nedenfor) findes tolerabel vil gruppen kunne inkluderes (hvis patienten accepterer) i en randomiseret kontrolleret undersøgelse (RCT) med konkomitant kemoradioterapi og nimorazol givet som enten accelereret hyperfraktionering (det aktuelle</p>

	<p>regime) eller accelereret strålebehandling (dagens standardbehandling). Patienterne modtager således ikke ny terapi men overføres administrativt til videre follow-up i nævnte undersøgelse. Denne protokol er under udarbejdelse.</p> <p>Ved mere end fem patienter med grad 4 toksicitet eller en patient med definitivt sammenhængende grad 5 toksicitet eller to patienter med mulig sammenhængende grad 5 toksicitet eller to patienter der ikke gennemfører strålebehandlingen lukkes for yderligere inklusion i gruppen og maksimal grad af risikofaktorer er nået.</p> <p>Behandlingen til alle patient grupper er 76Gy/56 fraktioner til CTV-HD, 66Gy til CTV-High-risk og 56Gy til elektive regioner, BID, 10fx/uge. Elektive regioner inkluderes efter DAHANCA's retningslinjer. Behandlingsplan laves som IMRT med integreret boost (Appendiks 1).</p> <p>Cisplatin gives intravenøst efter DAHANCA's guidelines (Appendiks 2) med 40 mg/m<sup>2</sup>, dog maks. 70mg, ugentligt under stråleterapien.</p> <p>Nimoral gives som tablet efter DAHANCA's guidelines (Appendiks 3).</p>
<p><b>Plan for besøg under studiet</b></p>	<p><b>Klinisk evaluering og laboratorieprøver før behandlingsstart</b></p> <p>Besøget ved baseline omfatter evalueringen af patienter med henblik på deres egnethed til deltagelse i undersøgelsen og allokering samt gennemførelse af baseline vurderinger for egnede patienter.</p> <p><u>Følgende udredning er obligatorisk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Informeret samtykke.</li> <li>◆ Undersøge om inklusionskriterier er opfyldt</li> <li>◆ Medicinsk anamnese inkl. udfyldelse af Charlsons Komorbiditets Indeks</li> <li>◆ Ernæringscreening</li> <li>◆ Evaluering af rygevaner</li> <li>◆ Klinisk undersøgelse inkl. blodtryk og puls, legemsvægt (kg) og højde (centimeter).</li> <li>◆ Klinisk undersøgelse af pharynx og larynx samt relaterede lymfeknudeområder med skitse eller foto</li> <li>◆ Biopsi og histopatologisk diagnose.</li> <li>◆ Immunhistokemisk farvning for p16 til vurdering af tumor HPV</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Billeddiagnostisk udredning iht. forløbsprogrammerne.</li> <li>◆ Anden samtidig behandling (fx anlæggelse af tracheostomi eller sonde) registreres.</li> <li>◆ Kliniske laboratorieprøver ved baselinie, herunder hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, LDH, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, albumin, natrium, kalium, kreatinin og magnesium.</li> <li>◆ Cr-EDTA clearance. Cr-EDTA-clearance skal være <math>\geq 50</math>ml/min. Skal om muligt foreligge forud for behandling, men første serie cisplatin kan gives hvis kreatinin er normal og der ikke er kendt nyresygdom eller andre systemiske sygdomme der skønnes at have skadet nyrefunktionen.</li> <li>◆ Er der mistanke om renal afløbshindring suppleres med renografi og evt. aflastning af involverede nyrer.</li> <li>◆ Audiometri anbefales hvis indre øre medbestråles og ved klinisk hørenedsættelse. Audiometri kan gentages på indikation.</li> <li>◆ Ingen moderat til svær neuropati bedømt ved grov klinisk undersøgelse.</li> </ul> <p>Samtidig udfyldes "<u>Onstudy 2012</u>" i DAHANCA webdatabasen (patientnummeret der tildeles ved onstudy registrering skal påføres "<b>Inklusion form</b>"). Patienten kan derfor ikke inkluderes før onstudy basisdata er indtastet.</p> <p><b>Klinisk kontrol under behandling</b>  Patienten ses af læge ugentligt under strålebehandling og skemaerne "<b>Kontrol under behandling</b>" og "<b>kontrol under behandling– cisplatin</b>".</p> <p><b>Kontrol efter behandling</b>  Patienten ses 14 dage (+/- 3 dage) efter afsluttet stråleterapi og 2 måneder (+/- 7 dage) efter afsluttet behandling. Derefter afsluttes de i nærværende studie men følges efter standard DAHANCA retningslinjer med vurdering af senmorbidity i op til 5 år efter afsluttet strålebehandling  ( www.DAHANCA.dk). Dog, ved persisterende grad 4 akut toksicitet følges de til alle bivirkninger er reduceret til grad 3, ved besøg mindst hver 14. dag.</p>
<b>Bivirkninger, ricisi og ulemper</b>	<p>Standardbehandlingen indeholder allerede accelerering og kemoterapi der begge er kendte risikofaktorer for øget toksicitet under behandlingen. Kemoterapi er også kendt for at øge toksicitet efter behandlingen.</p> <p>Hyperfraktionering er en dosisøgning og vil derfor også give mere akut</p>

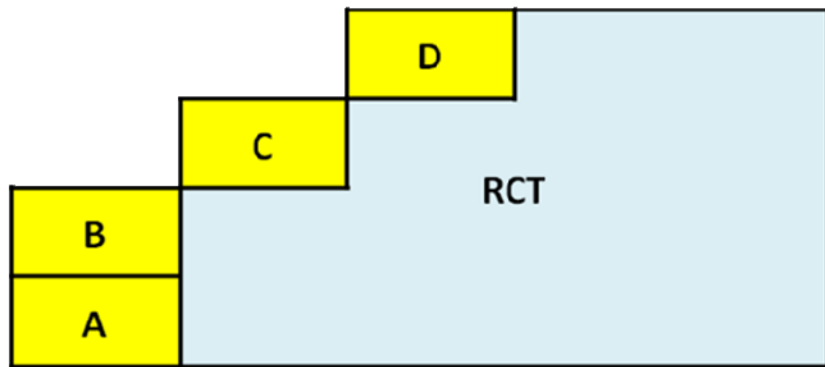
	<p>toksicitet men på grund af dosis/fx ikke mere toksicitet efter behandlingen. Den nævnte øgede toksicitet under behandlingen vil især dreje sig om flere mucositis i mund og svælg (se tabel 1). Det er årsagen til spiseproblemer og smerter, og disse kan i sidste ende give mere alvorlige komplikationer ved underernæring og dehydrering. Der er ingen forventning om kvalitativt anderledes bivirkninger, og der vil derfor ikke opstå bivirkninger som personalet på de behandlende afdelinger ikke håndterer dagligt.</p> <p>Hyperfraktionering er en logistisk tung behandling for patienterne, da det betyder strålebehandling 2 gange hver dag, med mindst 6 timer mellem hver behandling. Normal accelereret behandling har kun én dag om ugen med 2 behandlinger, men derudover også en lang dag med kemoterapi. Så konsekvensen er derfor 5 versus 2 lange dage på afdelingen ved den nye behandling, og dermed behov for indlæggelse eller hotelophold hos en del patienter der bor længere væk.</p>
<b>Data</b>	<p>Data vurderes på journal-materiale og de nævnte dataark, der skal udfyldes for den enkelte patient. Dataark består af de sædvanlige skemaer for behandling i DAHANCA regi. De dækker den morbiditet der er nævnt (<a href="http://www.dahanca.dk/forms">www.dahanca.dk/forms</a>).</p> <p>De deltagende patienter bliver informeret om, at alle studiets fund vil blive arkiveret på computer og håndteret fuldt fortroligt. Deltagerne bliver identificeret i al dokumentation.</p> <p>Investigator er forpligtet til at holde alle studiedata og -informationer fortrolige.</p> <p>Alle studiematerialer og -informationer er strengt fortrolige og må udelukkende videregives til statens repræsentanter – fx regulerende myndigheder.</p> <p>Forsøget vil ikke blive anmeldt til datatilsynet idet data vil indgå i DAHANCA's eksisterende database, hvortil der allerede er tilladelse.</p>
<b>Øvrige formelle/ juridiske aspekter</b>	<p><b>Patientinformationer og informeret samtykke:</b> Patienterne opfordres til at medbringe bisidder ved både indledende og opfølgende samtale. Investigator, eller en person udpeget af denne, giver den enkelte patient både mundtlige og skriftlige informationer om studiet – herunder om studiets formål og eventuelle risici i forbindelse med deltagelse. Det vil blive understreget, at deltagelse er frivillig, og at patienten på et hvilket som helst tidspunkt er berettiget til at afbryde yderligere deltagelse i protokollen. Dette vil ikke få negative indflydelse på patientens efterfølgende behandling.</p>



	<p>Alle patienter skal underskrive informeret samtykke, efter behørig betænkningstid (&gt;24 timer), før de kan registreres som deltagere i studiet.</p> <p><b>Deltagende læger:</b> Investigator (i henhold til relevante krav i regler) – eller en person, der er udpeget af investigator og ansvarsmæssigt hører under denne – bør informere deltagerne fuldt ud om alle relevante aspekter ved registreringen – herunder de skriftlige informationer.</p> <p>De deltagende læger skal udføre studiet i henhold til denne protokol og skal kontrollere og verificere, at de informationer, der rapporteres, er så præcise og nøjagtige som muligt.</p> <p>Det er de deltagende lægers ansvar at udfylde dataark, at registrere alle data, der er relevante for den kliniske undersøgelse, og at indhente skriftligt informeret samtykke fra patienterne forud for deres deltagelse i studiet.</p> <p><b>Underretning af myndighederne:</b> Studiet startes, så snart den relevante etiske komite har givet deres godkendelse.</p> <p><b>Forsikring:</b> Patienter, der deltager i denne undersøgelse, er dækket af de nationale retningslinjer for forsikring.</p> <p><b>Plan for offentliggørelse:</b> Både positive, negative og inkonklusive resultater vil blive publiceret, når studiet er fuldført.</p>
<b>Økonomi</b>	<p>Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA. De ekstra udgifter til strålebehandling og bivirkningshåndtering afholdes af afdelingerne. DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske del af studiet. Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabsetiske Komite /relevante sundhedsmyndigheder. Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation.</p>
<b>Rekruttering</b>	<p>Egnede patienter vil blive informeret om protokollen i forbindelse med information om afdelingens standardbehandling med kemoterapi og strålebehandling</p>
<b>Statistik</b>	<p>Pr. 1/5 2012 var der databaseregistreret 129 patienter i DAHANCA 19 der var p16 negative og behandlet med platin (20% af de inkluderede). Af de 129 patienter var de 124 i PSO-1 (96 %), 2 % PS2 og 2 % med ukendt status.</p> <p>128 patienter gennemførte fuld strålebehandling (99 %), 118 patienter fik tilbudt Nimorazol, hvor 89 gennemførte uden dosismodifikation (75 %). Kemoterapi er registreret for 126 patienter hvor 75 gennemførte 5 eller flere</p>

	<p>serier (60 %), mens 80 % gennemførte 4 eller flere serier.</p> <p>For gruppen af p16 negative patienter der får kurativt anlagt strålebehandling og kemoterapi synes det at være 68 % der gennemfører mindst 5 serier.</p> <p>Vurderet på data fra 2007-2011, skønnes der at være 50 potentielle kandidater til DAHANCA 28A pr år.</p>
<b>Etik</b>	<p>Tilgængelige data peger på at denne gruppe patienter vil have gavn af såvel accelereret hyperfraktioneret behandling, nimorazol såvel som kemoterapi. Formålet med denne undersøgelse er at afklare hvor stor en del af patientgruppen der vil kunne gennemføre behandlingen, herunder især strålebehandlingen som den vigtigste komponent i den anlagte strategi.</p> <p>Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet på de onkologiske afdelinger og fremgår tydeligt af afdelingernes standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.</p> <p>Generelt, vil undersøgelsen herunder information og indhentning af samtykke blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<a href="http://www.wma.net/e/policy/b3.htm">http://www.wma.net/e/policy/b3.htm</a>) og ICH Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<a href="http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482">http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482</a>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundheds-loven. Denne undersøgelse anmeldes til <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> og Datatilsynet. Protokollen indsendes primært til den Regionale Videnskabsetiske komité i Region Midt.</p>
<b>Tidsramme</b>	<p>I DAHANCA 19 opfyldte 22 % af patienterne kriterierne for DAHANCA 28A. Med samme rekruttering og højde for at 4-5 afdelinger deltager forventes der 2-3 patienter i kategorien pr. måned svarende til at DAHANCA 28A forventes at afslutte gruppe I og II indenfor et år. Studiet fortsætter med de øvrige patientgrupper i op til 5 år.</p>
<b>Publikation</b>	<p>Studiet vil blive forsøgt publiceret i et peer reviewed tidsskrift med investigatorene som forfattere, uanset om resultaterne er positive, negative eller inkonklusive</p>

P16 negativ SCC  
Tumor i larynx,  
pharynx eller c. oris  
Opfylder inklusion  
T1-4, N1-N3, M0  
76Gy/56 fx, BID,  
10fx/w  
Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>  
Nimoral e. skema



**Gruppe A: Patienter med PS 0-1, Charlson score = 0**  
**Gruppe B: Patienter med PS 0-1, Charlson score = 1**  
**Gruppe C: Patienter med PS 0-1, Charlson score  $\geq$  2**  
**Gruppe D: Patienter med PS 2, uanset Charlson score**

**Figur 1** Oversigt over inklusionsplan startende med gruppe A og B og herefter start på planlagt randomiseret kontrolleret undersøgelse (RCT)

## Skema 1. Undersøgelser om hyperfraktionering og kemoterapi

### Randomiserede studier

Ref	Behandling	Effekt	Bivirkninger
Bourhis (11) (N=109)	Acc-RT 2x2 Gy/d <b>3W 64 Gy</b>	LRC5y=50,9% OS NS	Muc.gr $\geq$ 3=87 Hosp=87% Tidlig død=2 ptt
	C-RT 2x2 Gy/d m 1 uges pause hver 2. uge <b>5W 64 Gy</b> 100 mg cis hver 2. uge 5FU hver 4. uge 2 serie adj cis-5FU	LRC5y=75%	Muc.gr $\geq$ 3=63 Hosp=100% Tidlig død=9 ptt
Budach (12)(n=384)	HART 2 Gy/fx 7 fx + 1,4 Gy/fx 2/d 1,4 Gy/fx 2/d 44 fx <b>6W 77,6 Gy</b>	LRC5y=37,4 OS5y=23,7	Muc.gr $\geq$ 3=75,7
	C-HART 2 Gy/fx 15 fx + 1,4 Gy/fx 2/d 30 fx <b>6W 70,6 Gy</b> Mitomycin/4. uge+5FUx1	LRC5y=49,9 OS5y=28,6	Muc.gr $\geq$ 3=65,7
Bourhis (13)(n=279)	C-RT 2Gy/fx 35 fx <b>7W 70 Gy</b> Carbo-5Fu hver 4 uge	Sign bedre PFS ml C-RT og Very accRT (OR 0,83) eller ikke sign	Muc.gr $\geq$ 3=69 Sonde=60%
	C-accRT 2Gy/fx 20 fx+1,5 Gy/fx 2/d x 20 <b>6W 70 Gy</b> Carbo-5FU hver 4. uge		Muc.gr $\geq$ 3=76 Sonde=64%
	Very accRT 1,8 Gy/fx x 36 2/d <b>3,5 W 64,8 Gy</b>		Muc.gr $\geq$ 3=84 Sonde=70%
Brizel (14)(n=116)	Acc-Hf-RT 1,25 Gy 2/d 60 fx <b>6W 75 Gy</b>	LRC=44	Muc.gr $\geq$ 3=75 NS Sonde 29 ptt NS
	C-RT 1,25 Gy 2/d 56 fx med 1 uges pause <b>6,5 W 70 Gy</b> Cis 12mg/d og 5FU hver 6. uge + 2 serier	LRC=70	Muc.gr $\geq$ 3=77 Sonde 44 pt

	cis-5FU adj.		
Bensadoun (15)(n=163)	Hf-RT 1,2 Gy 10/W <del>6</del> ½W (75,6-80,4 Gy)	OS 2y=20,1	Muc gr≥3=69,5
	C-Hf-RT 1,2 Gy 10/W ~6½W (75,6-80,4 Gy) Cis 5FU hver 3. uge	OS 2y=37,8	Muc gr≥3=82,6
Katori (16)(n=50)	Hf-C- RT 1,2 Gy x 2/d 64 fx <del>6</del> ½ W 76,8 Gy 2 x TPF	LRC overlegen (estimeret fra figur 95 vs 75%)	Muc.gr≥3 = 68% Late NS
	C-RT 2 Gy 1/d 30 fx 7W 70 Gy 2 x TPF		Muc.gr≥3= 40%
K.Ang (n=721)(17)	C-RT 7W 70 Gy 3 serier cis hver 3. uge	OS 5y =56% NS	Gr 3+4 NS
	Acc-C-RT 42 fx 6 W 72 Gy 2 serier cis hver 3. uge	OS 5y= 59 % NS	
Ghadjar (18) Huguenin (19) (n=224)	HF 1,2 Gy x 10/W 6 W 74,4 Gy	LRC 10y=32%	Muc.gr≥3= 61% NS Dysphagia gr≥3=46% NS
	C-HF 1,2 Gy x 10/W 6 W 74,4 Gy 2 serier cis uge 1+5	LRC 10y=40%	Muc.gr≥3= 59% NS Dysphagia gr≥3=53% NS
Semrau (20)( n=263) Staar (21)	Hf-Acc-RT 1,8 Gy x 351/d + q,5 Gy om aftenen de sidste 13 fx. 5,5 W 69,9 Gy	LRC 11 med OS=16 med	Muc gr≥3=52 Late tox NS
	Hf-Acc-C-RT 1,8 Gy x 351/d + q,5 Gy om aftenen de sidste 13 fx. 5,5 W 69,9 Gy Carbo-5FU hver 4. Uge (2 serier)	LRC=17 med OS= 23 med	Muc gr≥3=68

## Metaanalyse

Ref	Behandling	Effekt	Bivirkninger
Budach (22)(n=1301)	Acc eller HfRT vs same med kemo	$\Delta$ OS 12måneder I median overlevelse	

**Konklusion:** Kemoterapi + modificeret RT kan lade sig gøre og er bedre end modificeret RT alene

## Ikke randomiserede studier

Ref	Behandling	Effekt	Bivirkninger
Nuyts (23)(n=90 +70)	2 Gy 1fx/d x 20 + 1,6 Gy 2/d x 20 <b>6W 72Gy</b> 2 x Cis hver 4. uge	OS 2y=74%	Muc gr $\geq$ 3=75%
	<b>(Hist. Kontrol)</b> 2 Gy 1fx/d x 20 + 1,6 Gy 2/d x 20 <b>6W 72Gy</b>	OS 2y=59%	Muc gr $\geq$ 3=55%
Arcangeli (24)(n=65)	1,5 Gy 2/d x 20 ELLER 3 x1 Gy/d 1 uges pause 2-3 uger med samme rRT <b>60-69 Gy</b> Cis-5FU dagligt i hele RT perioden	DSS 5y=50%	Muc gr $\geq$ 48% 38% mere end 5 dages forlængelse pga. toxicitet
Glicksman (25)(n=74 st III+IV))	1,8 Gy 1/d x 10 + 1,2 Gy bid x 12 x carbo 2 x. 2 ugers pause Enten op (og rt senere) eller 1,2 Gy bid x 12 + dgl carbo bid <b>10w 75,6 Gy</b>	DSS 4y=63% OS 4y=51%	Muc gr $\geq$ 3=20%
Carter (26)(n=52 St III+IV unres.)	1,2 Gy 10/w <b>6W 69,6 Gy</b> Ugtl carbo Paclitaxel	PFS=50%	Muc gr $\geq$ 3=55% Any gr $\geq$ 3=80% 35% >10% væggtab
Welz (27)(ikke rand. N=203 og 112 respektivt	2 Gy 5/w i 3 uger herefter 1,4 Gy 10/w MMC hver 5. uge (x2)+5FU x1 <b>70,2-72 Gy 6 w</b>	OS2y=60 OS4y=42	PEG sonde under rt=15% Parenteral ernæring=31%
	2Gy 5/w MMC hver 5. uge (x2)+5FU x1 <b>70 Gy 7 W</b>	OS2y=59 NS OS4y=42 NS	PEG sonde under rt=20% NS Parenteral ernæring=20% NS

Konklusion: Intensive regimer er mulige

Forkortelser: y=år, w=uge Gy: Gray, NS= ikke signifikant, HF= hyperfraktionering, C-RT kemoradioterapi, HART: Hyperfraktioneret accelereret, RT: radioterapi

## Appendiks 1:

Strålebehandlingen gives efter DAHANCA's retningslinjer der findes på [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk).

DAHANCA's kvalitetssikringsgruppe vil centralt foretage regelmæssige kontroller på alle strålebehandlingsplaner der indgår i DAHANCA 28A med det formål at sikre de lever op til retningslinjerne.



## Appendiks 2:

**Regime:** Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt under strålebehandlingen.

### Udredning før behandlingsstart:

- Hgb, leukocytter, trombocytter, creatinin, bilirubin, PP, LDH, ASAT, ALAT, Basisk fosfatase, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>.
- Cr- EDTA clearance, evt renografi ved mistanke om afløbshindring.
- Højde og vægt
- Audiometri anbefales hvis indre øre medbestråles og ved klinisk hørenedsættelse.

### Kontraindikationer:

- Gravide og ammende kvinder, samt kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender adækvat antikonception.
- Insufficient nyrefunktion (GFR < 50ml/min)
- Moderat til svær neuropati
- knoglemarvsinsufficiens
- Klinisk hørenedsættelse er en relativ kontraindikation.

### Cisplatinbehandling

Relevante patienter skal modtage 5 eller 6 serier cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> med en uges mellemrum under strålebehandlingen. Maksimum dosis per behandling er dog 70 mg. Cisplatininfusionen gives 3-4 timer før strålebehandlingen. Første kemoserie skal, for så vidt det er muligt, gives på første strålebehandlingsdag, men påbegyndelse af cisplatin inden for den første uge accepteres.

Behandlingerne vil normalt blive givet under indlæggelse men kan gives ambulant, hvis den enkelte afdeling er i stand til det. Hydrering gives før og efter cisplatinindgift. f.eks i henhold til omstående hydreringsregime.

Antiemetika: Gives efter afdelingens standardregimer, f.eks. Zofran 8 mg x 2 dgl. i 1½ døgn og Vogalene 30 mg x 4 i 2-3 døgn.

### Dosismodifikation

Ved leukocytter under 2,5 mmol/l eller trombocytter under 50 x 10<sup>9</sup>/l på behandlingsdagen gives dosis 0. Hvis der ved to på hinanden følgende kemobehandlingsdage er givet dosis 0, reduceres dosis næste gang til 75% (max. dosis 60 mg). Ved tilfælde af febril leukopeni reduceres dosis ligeledes til 75% i de følgende behandlinger. Efter tre behandlingsserier anbefales det at gentage Cr-EDTA. Er værdien faldet til under 50 ml/min, skal der ikke gives yderligere cisplatin.

## Toxicitet

Den hyppigste komplikation til behandlingen er akut mucositis, som kan nødvendiggøre gastrostomi-/nasogastrisk sonde. Hørenedsættelse og kronisk dysfagi er de alvorligste senkomplikationer, men synes ikke at være væsentligt øget ved kombinerede kemostrålebehandlingsregimer.

Det indre øre opfattes som risikoorgan og bør som sådan indtegnes på terapiscanningerne, hvis det kommer med i strålefeltet. Med hensyn til cisplatins indflydelse på fertilitet findes der ingen specifikke data for patienter med hoved-halscancer. Fra studier på testiscancer patienter antager man, at kumulerede doser på <400 mg/m<sup>2</sup> næppe giver irreversible skader på fertiliteten. Med de planlagte cisplatindoser i dette studium burde der derfor ikke forekomme fertilitetsproblemer.

### Væskeskema Konkommitant Cisplatin/ strålebehandling

Navn:  
CPR:  
Serie:

Dato:

Medicin/infusioner	ml	Tid	start	sign	slut	sign	vandl	andet
Inf. NaCl iso.+ 4 mmol Mg <sup>+</sup>	1000	1 time						Vægt:
Antiemetika		bolus						
Inf. Manitol 15 %	500	½ time						
Inf. NaCl + <b>Cisplatin</b>	500	½ time				1)		
Inf. NaCl + 4 mmol Mg <sup>+</sup>	1000	1 timer						vægt : 2)

1) Patienten skal strålebehandles 3-4 timer efter indløb af cisplatin

2) Ved en vægtstigning på > 2kg efter behandlingen, da gives tbl. furix 40 mg

Til forebyggelse af hypomagnesiæmi (og obstipation pga. Zofran) medgives Mablet 2 dgl. dag 1-3

og til patienter med tendens til hypokaliæmi: tbl. Kaleorid 2 dgl. dag 1-3.

**NB: Patienten opfordres til at drikke mindst 1 og helst 2 liter væske i løbet af resten af dagen**

## Appendiks 3:

### Nimoral (Nimorazol)

Nimoral (Azanta) skal gives **90 minutter før hver strålebehandlingsfraktion.**

I forbindelse med den første daglige fraktion gives en dosis på ca. 1200 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade, og i forbindelse med en eventuel anden daglig fraktion gives en reduceret dosis på 1.0 g uafhængig af kropsoverflade.

Overfladeareal	Antal tabl. 1 dgl. fraktion	Antal tabl. 2. dgl fraktion
< 1,6 m <sup>2</sup>	3 (1.5 g)	2 (1.0 g)
1,6 - 1,9 m <sup>2</sup>	4 (2.0 g)	2 (1.0 g)
> 1,9 m <sup>2</sup>	5 (2.5 g)	2 (1.0 g)

Sammen med tabletterne eller granulatet udleveres skriftlig instruktion om dosis og forholdsregler i tilfælde af bivirkninger.

Ved hver behandling skal sygeplejersken checke, hvorvidt medicinen er taget og notere dette på patientens kort.

Bivirkninger registreres i journalen eller på skemaet "kontrol under behandling 2012.

#### Særlig opmærksomhed skal gives til:

- (a) Gastrointestinale symptomer. Nogle patienter kan få kvalme og opkastninger. Kvalme-hæmmende midler kan anvendes, ligesom tabletterne evt. kan indtages i forbindelse med et let måltid.
- (b) Flushing. En subjektiv følelse af varme og utilpashed, men normalt uden objektive fund (blodtryks-ændringer, etc.) kan opstå kort tid efter indtagelse af tabletterne og vil normalt forsvinde efter få minutter eller (sjældent) timer. Symptomerne er forbigående, og patienterne bør fortsætte behandlingen om muligt.
- (c) Hududslæt. Nogle patienter kan få hududslæt. Tabletterne bør seponeres, hvis der er mistanke om, at disse er årsagen til udslættet.

#### Afvigelser fra Nimoral behandling

Afvigelser fra den medicinske behandling skal registreres med omhu. Eksempler herpå er:

- (1) Ikke givet strålebehandling efter indtagelse af tabletter. Fortsæt Nimoral behandlingen efter planen.

(2) Glemte indtagelse af tabletter. Fortsæt strålebehandlingen som planlagt.

(3) Opkastning af tabletterne. Gentag ikke før ved næste fraktion.

(4) Ved seponering p.g.a. bivirkninger. Fortsæt med strålebehandling alene. Alle afvigelser fra medicinbehandlingen skal registreres.

**BEMÆRK:** Afvigelser eller afbrydelser af den planlagte behandling medfører **ikke** eksklusion af patienten, men denne skal følge protokollen i det omfang det er muligt. Visse stoffer kan interagere med Nimoral og bør undgås. Det drejer sig især om andre nitroimidazoler (f.eks. Metronidazol og Fluconazol), og aminoglycosider (f.eks. Streptomycin og Gentamycin).

### **Håndtering af bivirkninger**

- Ved kvalme: Forsøg dospaminreceptor-antagonister (metoclopramid). Enten før Nimoral indtag eller fast. (Metoclopramid 20 mg x 4)

- Ved fortsat kvalme: Pauser eftermiddagsdosis og fortsæt med morgendosis

- Ved fortsat kvalme: Pauser Nimoral

### **OBS andre årsager til kvalme hos patienterne:**

- Strålebehandlingen i sig selv (hjernestamme)
- Morfika
- Kemoterapi
- Obstipation
- Dehydrering
- Elektrolytforstyrrelser
- Smagsforstyrrelser
- Slim i halsen
- Sondemad
- Angst, uro, træthed, smerter

## Appendix 4:

### Utsigtede hændelser

#### Definitioner

**Hændelse:** Enhver uønsket hændelse hos en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse. Det inkluderer hændelser som optræder fra første studie relaterede aktiviteter, efter at deltager har underskrevet informeret samtykke og indtil gennemført follow-up periode, som defineret i protokollen. Følgende skal dog ikke registreres, hvis det allerede er registreret som en del af den medicinske historie/ledsagende sygdom ved screening:

- Procedure planlagt i forvejen, medmindre proceduren må fremskyndes efter indtræden i forsøget.
- Anden sygdom.
- 

**Bivirkning:** Enhver skadelig, generende eller uønsket reaktion på et lægemiddel/strålebehandling uanset dosis.

**Uventet bivirkning:** En bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne.

**Alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning:** En hændelse eller bivirkning, som uanset dosis, resulterer i død, er livstruende\*, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller misdannelse.

\*En livstruende tilstand i definitionen af alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning referer til en event, hvor deltageren risikerer at dø. Det indeholder ikke en event, som hypotetisk kunne have resulteret i død, hvis den havde været alvorlig nok.

#### Klassifikation

##### Sværhedsgrad:

- Mild: Forbigående symptomer. Ingen indflydelse på forsøgspersonens daglige gøremål.
- Moderat: Mere udtalte symptomer. Moderat indflydelse på forsøgspersonens daglige gøremål.
- Svær: Udtalte symptomer. Betydelig indflydelse på forsøgspersonens daglige gøremål. I en grad som er uacceptabelt.

### **Årsagssammenhæng:**

- Sandsynlig: God grund til og tilstrækkelig dokumentation for en årsagssammenhæng.
- Mulig: Tænkelig og kan ikke udelukke en årsagssammenhæng.
- Usandsynlig: Mest sandsynligt at hændelsen er relateret til en anden ætiologi end behandlingen.

### **Hændelsesudfald:**

- Helbredt: Fuldt helbredt eller efter medicinsk og/eller kirurgisk indgreb vendt tilbage til den tilstand, der blev observeret ved indtrædelse i forsøget på screeningstidspunktet.
- Endnu ikke helbredt: Tilstanden er forbedret og deltager forventes helbredt. Denne kategori bør kun anvendes, når deltager er færdig med studiet.
- Bedring med følgevirkninger: Bedret, men som følge af den utilsigtede hændelse får forsøgspersonen en signifikant og vedvarende legemlig skavank/uarbejdsdygtighed (f.eks. blindhed, døvhed, paralyse). En utilsigtet hændelse som bedres med følgevirkning skal rapporteres som en alvorlig utilsigtet hændelse.
- Stabiliseret: Denne kategori bør kun anvendes ved cancer-tilfælde og kroniske tilstande, som ikke kan normaliseres ved hjælp af medicinsk og/eller kirurgisk behandling. Stabilisering anvendes kun, når forsøgspersonen har gennemført studiet ifølge protokollen.
  - Død.
  - Ukendt.

### **Hvilke hændelser/bivirkninger skal registreres:**

#### **Relateret til strålebehandling**

**Under behandling** registreres ugentligt: Brug af analgetika, dysfagi, sondeernæring, tracheostomi, slimhindeødem, mucosareaktion, hudreaktion og evt. anden reaktion.

I **follow-up** perioden registreres ca. 5, 8 og 12 måneder efter behandlingsafslutning samt efterfølgende hver 4 måned det andet år og hver 6. måned det tredje og fjerde år og én gang om året derefter: Dysfagi, tørhed af mund/hals, hæshed, ødem af larynx, slimhindeatrofi, fibrose på hals, perikondrit, markant øget karies, neurologiske symptomer, osteoradionekrose samt tracheostomi, laryngektomi eller sonde på baggrund af morbiditet. Intervallerne kan variere lidt mellem de enkelte afdelinger, hvilket er tilladt i nærværende protokol.

#### **Relateret til cisplatinbehandling**

En del bivirkninger til cisplatinbehandling kan ikke adskilles fra bivirkningerne til strålebehandling og registreres derfor under dette. Tillige registreres specifikt for cisplatinbehandling: hæmatologisk toksicitet, høretab (subjektivt eller objektivt), kvalme, diarre og neurologisk toksicitet vurderet ved grov klinisk undersøgelse samt nedsat nyrefunktion vurderet ud fra blodprøver eller GFR. Registreringsintervallerne er de samme som beskrevet for strålebehandling.

### **Hvad skal rapporteres til sponsor og hvornår:**

Alle akutte alvorlige hændelser/bivirkninger skal rapporteres til DAHANCA sekretariatet, hvad enten de menes at være relateret til kemoterapi eller strålebehandling.

Uventede systemiske reaktioner, som muligvis er stof-relaterede, skal registreres ved hjælp af CTCAE v3.0 der kan findes på [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk), og **hændelser der medfører seponering af stråleterapien eller formodet behandlings-relateret død skal uden unødigt forsinkelse indberettes til DAHANCA sekretariatet.** Disse hændelser er studiet primære endepunkt.

**Undtaget** herfra er dog indlæggelser der forlænges på grund af **forlænget hydrering** i forbindelse med cisplatin eller andre indlæggelser der finder sted pga.

- Praktiske/socialt årsager
- Ernæringsproblemer/ anlæggelse af gastrostomisonde eller tracheostomi
- Obstipation, diarre
- Smertebehandling
- Infektioner inkl. febril leukopeni eller andre cisplatin-relaterede bivirkninger
- kvalme og opkastning
- knoglemarvssuppression
- anæmi inkl. transfusion med blodprodukter
- elektrolytforstyrrelser inklusive hypomagnesiæmi.
- uro/angst

Hændelserne registreres på skemaerne kontrol under behandling eller follow-up, men medfører ikke registrering som SAE.

### **Hvad skal rapporteres til myndighederne:**

**VEK:** Alle alvorlige hændelser og alvorlige bivirkninger (SAE = serious adverse event) skal af investigator/sponsor indberettes én gang årligt til Videnskabsetisk komité i hele forsøgsperioden sammen med en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed.

### **Follow-up på utilsigtede hændelser**

Alle relevante utilsigtede hændelser, der ikke er afsluttet under forsøget, vil have en maksimal opfølgingsperiode svarende til en periode på maksimalt 5 års follow-up.

## Reference liste

1. Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother.Oncol.* 2010;95:371-80.
2. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-54.
3. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;20;362:933-40.
4. Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jorgensen K, Sandberg E et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.* 1989;16:1065-8.
5. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother.Oncol* 1998;46:135-46.
6. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC.Cancer* 2006;6:28.



7. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-55.
8. Extermann, M., ., and Muss HB. Conducting Clinical Trials for Patients Who Are Frail or Elderly. (ASCO educational Book 2009), 289-293. 2009.  
Ref Type: Generic
9. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997;107:1469-75.
10. Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, Therkildsen MH, Ulhoi BP, Overgaard M et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother.Oncol.* 2011;100:49-55.
11. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Lusinchi A, Etessami A, Ducourtieux M et al. Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: results of a GORTEC randomized trial. *Radiother.Oncol.* 2011;100:56-61.
12. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative

clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.  
*J.Clin.Oncol.* 2005;% 20;23:1125-35.

13. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:145-53.
14. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998;338:1798-804.
15. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, Magne N, Poissonnet G, Ramaioli A et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC).  
*Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2006;64:983-94.
16. Katori H, Tsukuda M, Watai K. Comparison of hyperfractionation and conventional fractionation radiotherapy with concurrent docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Cancer Chemother.Pharmacol.* 2007;60:399-406.
17. Ang, K., Pajak T., Wheeler R., Rosenthal D, Nguyen-Tan F., Lu C., Axelrod, R., Silverman C., and Weber, R. A phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas (RTOG 0129): Report of efficacy and toxicity. 77(1). 2010.

Ref Type: Generic

18. Ghadjar P, Simcock M, Studer G, Allal AS, Ozsahin M, Bernier J et al. Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2012;82:524-31.
19. Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J.Clin.Oncol.* 2004;22:4665-73.
20. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2006;64:1308-16.
21. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;50:1161-71.
22. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC.Cancer.* 2006;6:28.:28.
23. Nuyts S, Dirix P, Clement PM, Poorten VV, Delaere P, Schoenaers J et al. Impact of adding concomitant chemotherapy to hyperfractionated accelerated radiotherapy for

- advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2009;73:1088-95.
24. Arcangeli G, Saracino B, Danesi DT, De CE, Giovinazzo G, Cognetti F et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concurrent protracted venous infusion chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Am.J.Clin.Oncol.* 2002;25:431-7.
25. Glicksman AS, Wanebo HJ, Slotman G, Liu L, Landmann C, Clark J et al. Concurrent platinum-based chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with late intensification in advanced head and neck cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1997;39:721-9.
26. Carter DL, Asmar L, Barrera D, Caracandas J, Dakhil JS, McCracken D et al. Favorable survival observed after carboplatin, paclitaxel, and concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck carcinoma. *Invest New Drugs.* 2008;26:473-81.
27. Welz H, Pottgen C, Abu JJ, Wierlemann A, Wittig A, Stuben G et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy versus conventional fractionation both combined with chemotherapy in patients with locally advanced head and neck carcinomas: a retrospective analysis of a monoinstitutional series. *Oncology.* 2009;76:405-12.

## Protokolresumé/Lægmandsinformation

**Projekt titel:** DAHANCA 28A. Fase I/II studie af accelereret hyperfraktioneret strålebehandling, konkomitant cisplatin og nimorazol til patienter med stadie III-IV p16 negativt planocellulært carcinom i larynx, pharynx og cavum oris

**Forsøgsansvarliges og sponsors navn og forsøgssted:** DAHANCA (Den danske hovedhalscancer gruppe) v/Professor Jens Overgaard, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn. 5, 8000 Århus C

### Formål

Standardbehandlingen for fremskreden kræft i hoved-halsområdet er strålebehandling 6 gange om ugen i 5½ uge med samtidig kemoterapi og nimorazol (som forstærker virkningen af strålebehandlingen).

Primært formål:

- At vurdere gennemførligheden af intensiv strålebehandling med 2 daglige behandlinger og samtidig nimorazol og kemoterapi til patienter med fremskreden kræft i hoved-halsområdet og tiltagende grad af samtidig anden sygdom og dårlige almentilstand

Sekundært formål:

- At evaluere graden af akutte bivirkninger op til 2 måneder efter behandling: Smerter, spiseproblemer, kvalme, vægttab, behov for sondeernæring, subjektivt høretab, slimhindeforbrændinger, slimhindeødem og hudpåvirkning.
- Effekt af strålebehandlingen

**Forsøgets metode, herunder oplysning om evt. forskningsbiobank.** Patienterne behandles i fire grupper med stigende grader af dårlighed i form af nedsat almentilstand og tilstedeværelsen af konkurrerende sygdomme. Patienterne følges tæt med graden af bivirkninger og behandling af disse i op til 2 måneder efter kemo-strålebehandling: Smerter, spisebesvær, kvalme, vægttab, behov for sondeernæring, oplevet høretab, slimhindeforandringer, slimhindeødem og hudpåvirkning. Målet er at finde ud af hvilken gruppe af patienter der kan tåle denne behandling og i hvor høj grad at påvirket almentilstand og graden af følgesygdomme spiller ind på gennemførligheden af behandlingen.

**Statistiske overvejelser (herunder omkring antallet af forsøgspersoner):** Der vurderes at være 50 egnede patienter om året i Danmark. De fleste i god almen tilstand.

Afbrydelse af strålebehandlingen, der er studiets primære stoppe-regel, er overordentligt sjælden og det vurderes derfor at det er nødvendig med 10 patienter i hver gruppe for ikke at risikere at give mange fremtidige patienter en behandling de ikke kan gennemføre.

### **Forsøgspersoner, herunder in- og eksklusionskriterier.**

- Fremskreden kræft i svælg, mund eller strube.
- Alder over 18 år.
- Almentilstand der tillader behandlingen defineret ved WHO performance status 0-2 (fra ingen begrænsninger til behov for hvile <50% af dagtiden)
- Ingen tidligere eller pågående behandling i hoved-hals området
- Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal drøftes med patienten før registrering i undersøgelsen.
- Kvinder må ikke være gravide (negativ graviditetstest forud for allokering hos fertile kvinder). Fertile kvinder skal anvende sikker anticonception.
- Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
- Patienten skønnes i stand til at gennemføre behandling, planlagte follow-up besøg og undersøgelser.
- Strålebehandling planlagt til at starte inden for 3 uger.
- Normal nyrefunktion, ingen nervebetændelse, ingen knoglemarvspåvirkning.

### **Bivirkninger, risici og ulemper.**

Standardbehandlingen indeholder allerede sammenpresning af strålebehandlingen fra de tidligere anvendte 6½ uge til 5½ uge og kemoterapi der begge er kendte risikofaktorer for øgede bivirkninger. Kemoterapi er også kendt for at øge bivirkningerne til strålebehandlingen.

To daglige behandlinger (hyperfraktionering) er en måde at øge dosis på uden at risikerer flere sene bivirkninger (ofte vedvarende bivirkninger) men give også flere akutte bivirkninger.

De forventede akutte bivirkninger vil især dreje sig om mere intense stråleskader i mund og svælg. Det er årsagen til spiseproblemer og smerter, og disse kan i sidste ende give mere alvorlige komplikationer som underernæring og dehydrering. Der er ingen forventning om kvalitativt anderledes bivirkninger end normalt, og der vil derfor ikke opstå bivirkninger som personalet på de behandlende afdelinger ikke håndterer dagligt.

Hyperfraktionering er en logistisk tung behandling for patienterne, da det betyder strålebehandling 2 gange hver dag, med mindst 6 timer mellem hver behandling. Normal accelereret behandling har kun én dag om ugen med 2 behandlinger, men derudover også en lang dag med kemoterapi. Så konsekvensen er derfor 5 versus 2 lange dage på afdelingen ved den nye behandling, og dermed behov for indlæggelse eller hotelophold hos en del patienter der bor længere væk.

### **Økonomiske forhold.**

Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA. De ekstra udgifter til strålebehandling og bivirkningshåndtering afholdes af afdelingerne. DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske

del af studiet. Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabsetiske Komite /relevante sundheds-myndigheder. Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation.

**Offentliggørelse af forsøgsresultater.** Studiet vil blive forsøgt publiceret i et peer reviewed tidsskrift med investigatorene som forfattere, uanset om resultaterne er positive, negative eller inkonklusive

#### **Videnskabsetisk redegørelse.**

Tilgængelige data peger på at denne gruppe patienter vil have gavn af såvel accelereret hyperfraktioneret behandling, nimorazol såvel som kemoterapi. Formålet med denne undersøgelse er at afklare hvor stor en del af patientgruppen der vil kunne gennemføre behandlingen, herunder især strålebehandlingen som den vigtigste komponent i den anlagte strategi.

Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet på de onkologiske afdelinger og fremgår tydeligt af afdelingernes standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.

Generelt, vil undersøgelsen herunder information og indhentning af samtykke blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) og ICH Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundheds-loven. Denne undersøgelse anmeldes til [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) og Datatilsynet. Protokollen indsendes primært til den Regionale Videnskabsetiske komité i Region Midt.

#### **Hvervning af deltagere.**

Egnede patienter vil blive informeret om protokollen i forbindelse med information om afdelingens standardbehandling med kemoterapi og strålebehandling.

## **Patientinformation**

*Tekst trykkes som særskilt brochure*

*Til patient*

# **Information til patienter om deltagelse i et forskningsprojekt**

**(indeholder samtykkeerklæring/fuldmagt)**

**Intensiv strålebehandling sammen med Nimoral og  
ugentlig kemoterapi ved udbredt kræft i hals og mund**

**Onkologisk Afdeling XX**



## Indledning.

Ved de undersøgelser du har fået foretaget, har vi konstateret en kræftsvulst i halsregionen. Vi vil spørge dig om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af din kræftsygdom. Den bedste måde at behandle denne sygdom på, er at give en kombination af strålebehandling og kemoterapi sammen med nimoral, som er medicin der gør kræftcellerne mere følsom overfor strålebehandling.

I det følgende er beskrevet, hvad forsøget går ud på, og hvad det indebærer for dig.

Først når du er blevet informeret af en læge og har læst og forstået denne information, samt folderen "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt". kan du afgøre, om du vil deltage i forsøget.

Du er velkommen til at tage et familiemedlem eller en ven med til samtalen i afdelingen. Her vil det være muligt at stille spørgsmål til behandlingen og forsøget. Du har ret til betænkningstid, inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget.

Undersøgelsen finder sted på de fleste danske afdelinger, der behandler kræft i halsregionen med strålebehandling. Undersøgelsen ledes af den danske hoved-hals kræft gruppe DAHANCA.

## Formål med forsøget

Undersøgelsen skal vise om intensiv strålebehandling med 10 ugentlige behandlinger i stedet for seks kan forbedre behandlingen. På nuværende tidspunkt er der rapporter fra udlandet, der tyder på at 10 ugentlige behandlinger øger overlevelsen.

Forsøget omfatter 40 patienter i Danmark. Alle får tilbudt 10 strålebehandlinger per uge. Der er således ikke tale om et lodtrækningsforsøg.

## Nytte ved forsøget

Ud fra udenlandske forsøgsresultater, formoder vi at kunne øge overlevelsen efter intensiv stråleterapi med 10 ugentlige behandlinger. Vi ved at det kan forværre bivirkningerne under strålebehandling, men mener ikke at de permanente bivirkninger, der opstår efter strålebehandlingen bliver værre. På grund af de flere bivirkninger kan det være at ulemperne overstiger fordelene specielt, hvis man har en dårlig almentilstand eller lider af andre sygdomme. Vi kan derfor ikke love, at du får mere glæde af projekt-behandlingen end af standard-behandlingen.

Endelig information om resultaterne af forsøget forventes tilgængelige 1 år efter forsøgets afslutning.

## Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få tilbudt afdelingens standardbehandling.

## Behandlingen

Selve behandlingen består af intensiv strålebehandling 2 gange dagligt 5 dage om ugen i 6 uger. Der gives tablet nimoral inden hver strålebehandling. Æn dag om ugen får du kemoterapi med stoffet cisplatin, som gives i en blodåre. Det er den mere intensive strålebehandling som er forsøgsbehandling. Kemoterapi og tablet nimoral gives som ved standardbehandling.

De 2 daglige strålebehandlinger gives med ca. 6-7 timers mellemrum. Det betyder at du skal regne med indlæggelse evt. på vores patienthotel, hvis du bor længere væk.

Efter selve behandlingen vil du komme til kontrolbesøg.

## **Afbrydelse af forsøget**

I tilfælde af alvorlig sikkerhedsrisiko eller krav fra myndighederne kan forsøget stoppes før forventet afslutning. Du vil straks blive informeret om dette, og vi vil drøfte mulighederne for den fremtidige behandling med dig.

## **Forberedelse og bivirkninger til behandling**

Forberedelse og planlægning af strålebehandlingen adskiller sig ikke fra standardbehandling som beskrevet i afdelingens standard patientinformation.

Bivirkningerne er de samme som kendes fra standardbehandlingen og er derfor ikke ukendte for personalet der kan hjælpe dig bedst muligt igennem strålebehandlingen. Eksempler på disse er: Smerter, spisebesvær, kvalme, vægttab, behov for sondeernæring, oplevet høretab, slimhindeforandringer, slimhindeødem og hudpåvirkning. Samtidig betyder de hyppige strålebehandlinger at såfremt du ikke bor tæt på hospitalet, må forventes at skulle opholde dig på afdelingen eller tilhørende patienthotel, idet de to daglige behandlinger gives med 6-7 timers mellemrum.

Som i ethvert projekt kan der forekomme uforudsigelige bivirkninger, men risikoen for dette er meget lille.

## **Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre**

Det er vores håb, at resultater af undersøgelsen kan medvirke til at forbedre behandlingen af den sygdom, som du lider af. Dette har vi først svar på, når resultaterne er gjort op. Du får således ikke selv direkte gavn af undersøgelsen, men bidrager til, at vi opnår en viden, der vil komme patienter til gode i fremtiden.

## **Registrering og brug af oplysninger i undersøgelsen**

Alle oplysninger bliver registreret og anvendt i en videnskabelig opgørelse. Særligt bemyndigede personer vil få adgang til oplysninger i din journal og din strålebehandling. Dine personlige data vil blive behandlet strengt fortroligt, og ingen oplysninger som kan henføres til dig personligt vil blive udleveret til personer uden for den videnskabelige undersøgelsesgruppe. Alle personer involveret i forsøget har tavshedspligt. Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage, vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen, at data indsamlet, inden du trækker dit samtykke tilbage, stadig indgår i forsøgets datamateriale. Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

## Økonomi

Forsøget udføres af den danske hoved-hals kræft gruppe DAHANCA.

De ekstra udgifter til strålebehandling og bivirkningsregistrering afholdes af afdelingerne. DAHANCA sekretariatet står for den praktiske del af studiet. Ingen af de involverede læger har nogen økonomisk gevinst af undersøgelsen, der udelukkende er videnskabelig med henblik på at forbedre behandlingsmulighederne.

Du får som forsøgsperson intet vederlag. Eventuelle ekstra besøg i afdelingen, som forsøget måtte kræve, honoreres efter regler for offentlig transport.

## Erstatning og klageadgang

Som ved al hospitalsbehandling er du under den videnskabelige undersøgelse dækket af Patientforsikringen, og du har mulighed for at søge erstatning, hvis der opstår skader i forbindelse med den videnskabelige undersøgelse. Skulle der opstå en skade, beder vi dig hurtigst muligt henvende dig til den behandlende læge. Hvis du ønsker at klage over behandlingen, kan dette ske ved henvendelse til Patientombuddet. Du kan få yderligere information og de nødvendige blanketter hos personalet i Onkologisk Afdeling.

## Det er frivilligt at deltage i forsøget

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

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Vælger du at deltage, kan du når som helst og uden begrundelse trække dig ud af forsøget.. Uanset om du siger ja, nej eller fortryder senere, vil vi give dig den bedst mulige behandling af din sygdom.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under på samtykke og fuldmagt.

Efter forsøgets afslutning kan du kontakte din læge, hvis du ønsker at få informationer om resultaterne.

Med venlig hilsen

Onkologisk Afdeling X

## Kontaktperson:

Hvis du har spørgsmål vedrørende forsøget, er du naturligvis velkommen til at kontakte:

Overlæge  
YY

## Samtykkeerklæring

### Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg har fået kopi af dette samtykke og af den skriftlige information til eget brug. Jeg giver tilladelse til at data, der er indsamlet i forbindelse med forsøget, kan anvendes til det beskrevne formål.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

## Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

## DET VIDENSKABSETISKE KOMITÉSYSTEM

### Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide at:

- Din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen
- Du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- Du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- Du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- Oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- Opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- Der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- Der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet

*Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabsetiske komitésystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet.*