

# Protokol

Daglig tilpasset strålebehandling af blærekræft: Et fase II forsøg

Version 9  
28. januar 2014

## Indholdsfortegnelse

1	Forsøgscenter	3
2	Mål	4
3	Baggrund	4
4	Formål	4
4.1	<i>Endepunkter:</i>	4
5	Studiepopulation	5
5.1	<i>Inklusionskriterier:</i>	5
5.2	<i>Eksklusionskriterier:</i>	5
5.3	<i>Antal patienter og statistiske betragtninger:</i>	5
6	Intervention	5
6.1	<i>Før strålebehandlingen:</i>	5
6.2	<i>Under strålebehandling:</i>	6
7	Behandlingsoversigt	7
8	Metode	8
8.1	<i>MR-skanning:</i>	8
8.2	<i>Planlægnings CT:</i>	8
8.3	<i>Indtegning – Target:</i>	8
8.4	<i>Indtegning – Risikoorganer:</i>	9
9	Dosisplanlægning	9
9.1	<i>Standard ikke adaptive dosisplan:</i>	9
9.2	<i>Dosisplanlægning ved ART:</i>	9
9.3	<i>Procedure ved ART:</i>	10
10	Kvalitetssikring	10
10.1	<i>QA-procedure:</i>	10
11	Kontrol under og opfølgning efter behandling	11
12	Rapportering til myndigheder	11
13	Videnskabetiske betragtninger og konsekvens af deltagelse i forsøget	11
13.1	<i>Strålebehandling:</i>	12
13.2	<i>Ekstra CBCT:</i>	12
13.3	<i>Fordele og ulemper ved deltagelse i dette forsøg:</i>	12
13.4	<i>Generelt:</i>	12
14	Offentliggørelse	12
15	Tilgængeligheden af oplysninger for forsøgspersoner	13
16	Økonomi	13
17	Referencer	14

# 1 Forsøgscenter

## **Aarhus Universitetshospital**

Nørrebrogade 44, byg. 5  
8000 Århus C

Hovedinvestigator: Professor Morten Høyer  
Onkologisk afdeling, Århus Universitets hospital  
Telefon: 7846 2529

Dato/underskrift:

Forsøgsansvarlig: Hospitalsfysiker, ph.d stud. Anne Vestergaard

Dato/underskrift:

Øvrige forsøgsansvarlige:  
Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital:  
Overlæge Mads Agerbæk  
Læge ph.d. Jimmi Søndergaard  
Hospitalsfysiker ph.d. Ludvig Paul Muren  
Hospitalsfysiker Jørgen B. Petersen  
Hospitalsfysiker ph.d. Ulrik Vindelev Elstrøm

Radiologisk afdeling, Århus Universitetshospital  
Overlæge dr. med. Erik Morre Pedersen

## **Herlev Sygehus**

Onkologisk afdeling, 54B1  
Herlev Ringvej  
2700 Herlev

Lokal investigator: Overlæge Henriette Lindberg

Dato/underskrift

Øvrige forsøgsansvarlige  
Onkologisk afdeling, Herlev Sygehus:  
Hospitalsfysiker Kirsten Legård Jakobsen

## **Odense Universitetshospital**

Onkologisk afdeling

Sdr. Boulevard 29

5000 Odense

Lokal investigator: Overlæge Lars Dysager

Dato/underskrift

Øvrige forsøgsansvarlige

Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital:

Hospitalsfysiker Henrik Robenhagen Jensen

## **2 Mål**

Forsøgets primære mål er at undersøge toksicitet ved adaptiv billedvejledt strålebehandling, hvor man dagligt vælger mellem tre mulige stråleplaner ud fra blærens form og størrelse. Denne bestemmes ved daglig cone beam CT-skanning (CBCT) udført umiddelbart før strålebehandlingen med henblik på at behandle det mindst mulige volumen.

## **3 Baggrund**

Strålebehandling af blærekræft er forbundet med moderate til svære bivirkninger. Bivirkninger, som udvikler sig under behandlingsforløbet er diaré, kvalme samt hyppig smertefuld vandladning og smertefuld vandladning med urgency-karakter og de er oftest reversible. Blandt sent opståede skadevirkninger ses diaré, rektal urgency og smerte og inkontinens samt hyppig bydende vandladning og inkontinens for urin, som oftest er irreversible og kroniske<sup>1-3</sup>. I strålebehandling af blærekræft stråler man mod et stort volumen, der inkluderer størstedelen af det lille bækken. Dette skyldes at blæren er et meget fleksibelt organ, der ændrer form og størrelse fra dag til dag. Dette er indtil nu blevet kompenseret af meget store sikkerhedsmarginer for intern bevægelse (op til 2 cm)<sup>4-7</sup>. På Aarhus Universitets Hospital optages CBCT dagligt før strålebehandling for at minimere margin og samtidig sikre at strålefeltet og patienten er placeret korrekt i forhold til hinanden. Disse skanninger kan anvendes til at vurdere blærens størrelse, og anvende det mindst mulige behandlings volumen, der stadig dækker blæren. Adaptiv strålebehandling er en proces, hvor der systematisk anvendes billeder til at ændre strålebehandlingen undervejs i behandlingsforløbet<sup>8</sup>. Studier af adaptiv stråleterapi ved blærekræft har vist, at volumen af højdosis stråling til normal væv kan reduceres væsentligt<sup>9-11</sup>, for dette forsøg forventes en reduktion på 30 - 40 %<sup>12-13</sup>. Denne strategi adskiller sig fra øvrige strategier ved at den udover blærefyldning også tager hensyn til variationen i position og fyldning af rektum og tyndtarm. Denne reduktion af bestrålet volumen forventes at få væsentlig betydning for bivirkningerne forbundet med strålebehandlingen<sup>14</sup>. For at sikre at blære bevægelsen under strålebehandling ikke resulterer i underdosering af dele af blære væggen, lægges der en margin til for intra-fraktionel bevægelse.

## 4 Formål

Projektet undersøger i et åbent ikke randomiseret fase II forsøg hyppigheden af bivirkninger ved behandlingen. Det undersøges også hvor stort volumen af normalvæv, der kan spares ved brug af billedvejledt adaptiv teknik baseret på plan selektion ved strålebehandling af muskelinvasiv blærekræft.

### 4.1 Endepunkter:

Primære endepunkt:

1. Akut grad 2 eller mere gastrointestinal (GI) morbiditet.

Sekundære endepunkter:

2. Intra-fractionelle ændringer af blære volumen og form
3. Forskel i akkumuleret dosis til kroppen udenfor blæren for ART versus standard stråleterapi.
4. 1- eller 2-års sygdomsfri overlevelse
5. Frekvens af de tre stråleplaner
6. Hospitalisering på grund af bivirkninger til strålebehandling

## 5 Studiepopulation

### 5.1 Inklusionskriterier

1. Histologisk påvist blærecancer
2. Alder over 18 år
3. Urotheliale eller planocellulærtcarcinom
4. Stadium T2-T4A
5. Stadium N0M0
6. Velegnet til strålebehandling
7. ECOG/WHO performance status 0-2

### 5.2 Eksklusionskriterier

1. Mistanke eller påvist fjernmetastaser (ved mistanke om knoglemetastaser skal der foretages knoglescintigrafi eller MR)
2. Tidligere opereret i det lille bækken (f.eks. rektumektomi)
3. Inflammatorisk tarmsygdom
4. Tidligere strålebehandlet i det lille bækken
5. Anden kræftdiagnose indenfor de sidste 5 år fraregnet non-melanom hudkræft

### 5.3 Antal patienter og statistiske betragtninger:

Forsøget formodes at reducere hyppigheden af grad 2 GI morbiditet fra 45 % (upublicerede data, Jimmi Søndergaard) til 22 %. For at påvise effekten kræves 65 patienter, ved en power på 0.80 og en signifikans på 0.05. I forhold til det sekundære endepunkt forskel i akkumuleret dosis kræves der 18 patienter når det antages at volumen af bestrålet normalvæv reduceres med 34 % med en power på 0.8 og en signifikans på 0.05. Data vil blive opgjort efter 18 patienter i forhold til sekundære endepunkt og endelig opgørelse foretages efter 65 patienter.

Aarhus Universitetshospital modtager ca. 25 patienter om året til kurativ intenderet strålebehandling for blære kræft, mens Herlev Sygehus og Odense Universitetshospital hver behandler ca. 40 patienter årligt. Det forventes at deltagelsesprocenten bliver stor, da der ikke er risiko for øget

morbiditet og at antallet af ekstra undersøgelser i forbindelse med deltagelse i forsøget er begrænset.

## **6 Intervention**

Som led i rutinemæssig planlægning og udførelse af strålebehandling udføres en række procedurer. Dertil kommer procedurer, som led i deltagelse i dette forsøg. I efterfølgende afsnit angives begge typer procedurer, idet ekstra procedurer som led i forsøget er markeret med **fede typer**.

### **6.1 Før strålebehandlingen:**

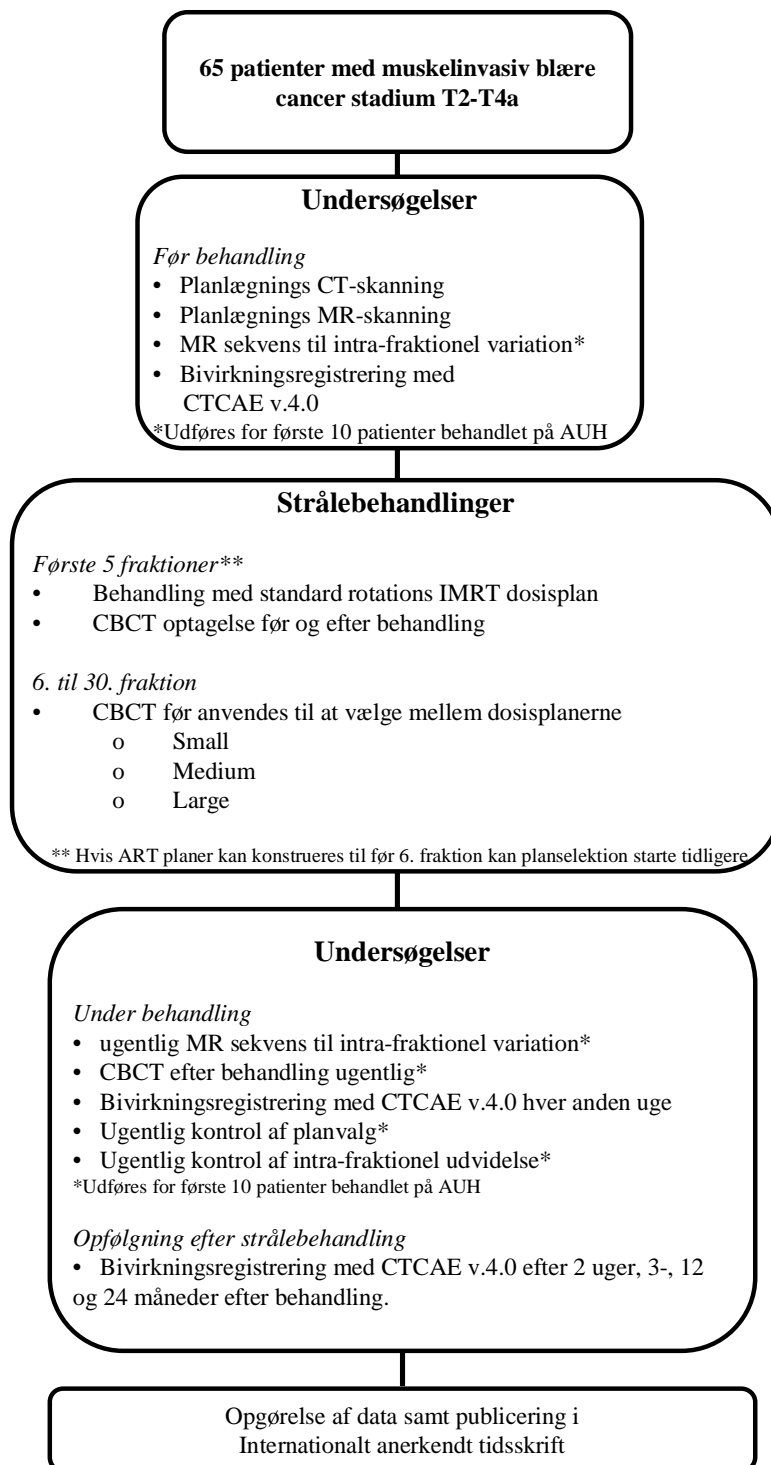
1. Samtale med information om behandling og bivirkninger
2. Planlægnings CT-skanning
3. MR-skanning af pelvis. **Cine MR af blære området (forsøgsprocedure for de første 10 patienter behandlet på AUH).**

### **6.2 Under strålebehandling:**

1. De første 5 fraktioner behandles med standard, ikke adaptiv IGRT. Der optages en CBCT efter behandling.
2. **De første 10 patienter (behandlet på AUH): En gang om ugen foretages CBCT og cine MR efter strålebehandlingen. Optagelserne skal ske på samme dag.**

Endvidere foretages vurdering af patientens bivirkninger med toksicitetsevaluering før, hver 2 uge under og ved efterfølgende kontrolbesøg eller ved telefoninterview 14 dage, 3-, 12- og 24 mdr. efter afsluttet strålebehandling. Der anvendes CTCAE v.4.0 ved alle undersøgelser.

## Daglig tilpasset strålebehandling af blærekræft



## 8 Metode

Efter primær samtale og underskrift af samtykkeerklæring, udføres de anførte procedurer.

### 8.1 *MR-skanning:*

Som rutine får alle patienter henvist til strålebehandling foretaget en MR-skanning med henblik på vurdering af eventuel gennemvækst af blærevæggen. Tumor på MR kan overføres til terapi CT-skanningen og bidrage til definitionen af CTV. Som et led i dette forsøg tilføjes en cine sekvens (for de første 10 patienter behandlet på AUH), der skal vise blærebevægelsen på en tidsskala a ca.10 minutter svarende til den tid, der går fra CBCT optagelse til afsluttet strålebehandling. Denne sekvens gentages ugentlig i behandlingsforløbet.

### 8.2 *Planlægnings CT:*

Planlægnings CT-skanning med maksimalt 3 mm snittykkelse optages på samme dag som MR-skanningen. Denne udføres med tømt blære og oral eller iv-kontrast kan anvendes. Patienter med kraftig udfyldning af rektum pga. fæces eller luft skal have optaget en ny planlægnings CT-skanning før dosisplanlægning.

### 8.3 *Indtegning – Target:*

PTV<sub>Small</sub>: CTV60/30 defineres som blære og evt. synlig tumor; i tilfælde af T4a inkluderes prostata i CTV60/30. Blæren indtegnes på CBCT fra de første 4 fraktioner og navngives CTV1, CTV2, CTV3 og CTV4. De 4 CTV'er kopieres over på planlægningsskanningen ved brug af det match, der er foretaget ved den daglige behandling. Sammen med CTV60/30 bruges disse til ved mængdeberegning (boolean) til at danne det volumen V, der er dækket af mindst to af de 5 blære konturer.

$$V = (CTV1 \cap CTV2) \cup (CTV1 \cap CTV3) \cup (CTV1 \cap CTV4) \cup (CTV1 \cap CTV60/30) \cup (CTV2 \cap CTV3) \cup (CTV2 \cap CTV4) \cup (CTV2 \cap CTV60/30) \cup (CTV3 \cap CTV4) \cup (CTV3 \cap CTV60/30) \cup (CTV4 \cap CTV60/30)$$

Dette volumen tillægges en isotropisk margin på 3 mm og kaldes PSV<sub>Small</sub> (Plan Selektions Volumen). PTV<sub>Small</sub> dannes ved at lægge 5 mm isotropisk margin til PSV<sub>Small</sub>. Denne margin skal sikre at blæren ikke under behandlingen bevæger sig ud af det bestrålede område. PTV<sub>Small</sub> udvides så den kaudale grænse følger PTV<sub>Large</sub> dog indskrænkes voluminet bagtil mod rektum. Ved medbestråling af prostata (T4a) skal PTV<sub>Small</sub> være identisk med PTV<sub>Large</sub> på prostata niveau.

PTV<sub>Medium</sub>: Foreningsmængden af de førnævnte 5 blærer konturer med 3 mm isotropisk margin danner PSV<sub>Medium</sub>. PTV<sub>Medium</sub> dannes ved 5 mm isotropisk margin til PSV<sub>Medium</sub>. PTV<sub>Medium</sub> udvides så den kaudale grænse følger PTV<sub>Large</sub> dog indskrænkes voluminet bagtil mod rektum. Ved medbestråling af prostata (T4a) skal PTV<sub>Medium</sub> være identisk med PTV<sub>Large</sub> på prostata niveau.

PTV<sub>Large</sub>: Blære inklusiv blære væggen og indhold (og prostata ved indvækst i prostata T4a) indtegnes på alle CT snit på planlægnings CT, dette volumen repræsenterer CTV60/30. ITV dannes ved anisotropisk margin på 20 mm i superior og anterior retninger, 10 mm i inferior og lateral retninger og 15 mm i posterior retning. ITV korrigeres, så knogle udelades af voluminet. Herefter tillægges margin for



opsætningsusikkerhed (5 mm anterior, posterior og lateralt, samt 8 mm superior inferior) og PTV<sub>Large</sub> dannes. Disse marginer svarer til dem, der anvendes til standard ikke adaptiv strålebehandling af blæren. Dette PTV anvendes til de første 5 fraktioner.

PTV 48/30: Består af elektive lymfeknuder: Iliacacommunis lymfeknuder under promontoriet, iliacainterna lymfeknuder ned til fossaobturatoria, hvor a. obtoratoria forlader det lille bækken gennem canalis obtoratorius. Iliacæksterna lymfeknuder ned til acetabularloftet. Pararektale og præsakrale lymfeknuder under sacroiliacaleddet ned til S2 niveau. Til kar og synlige lymfeknuder lægges isotropisk margin på 7 mm, dog ingen margin ind mod knogler og muskulatur.<sup>16</sup> Dette volumen ITV48/30 tillægges margin for opsætningsusikkerhed til PTV 48/30 (5 mm anterior, posterior og lateralt, samt 8 mm superior inferior). PTV 48/30 kan ekskluderes i tilfælde af høj alder og/eller alvorlig co-morbiditet.

#### 8.4 Indtegnning – Risikoorganer:

Rektum: Indtegnes inklusiv rektums væg og indhold fra den rekto-sigmoide overgang eller sacroiliacaleddet nedre afgrænsning (den mest caudale af de to) til og med analkanalen.

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

Tarm kavitet: Tarm kavitet Indtegnes fra overkanten af L5 og inferiort til sidste CT snit med tarm eksklusiv Rektum (defineret som ovenfor). Anterior indtegnes til bækken henholdsvis abdomens væg og lateralt til bækkenvæggen eksklusiv psoas.

Caput femori: Caput femori indtegnes bilateralt til trochanter minors øverste kant.

## 9 Dosisplanlægning

Strålebehandlingen består enten af integreret behandling til hele blæren og regionale lymfeknuder, eller kun behandling af hele blæren. Ved T4a medbestråles prostata.

### 9.1 Standard ikke adaptive dosisplan:

Dosisplan planlægges til 60 Gy (2 Gy/fraktion, 5 fraktioner/uge) middel dosis til PTV<sub>Large</sub>.

Simultant integreret med 48 Gy (1.6 Gy/fraktion, 5 fraktioner/uge) til PTV 48/30. Stråleteknik:

Rotations IMRT (Volumetric Arc Therapy; VMAT) med røntgen energi større eller lig med 6MV.

Krav til dosisplan: Standard ikke adaptiv plan

Prioritet	Volumen	Krav
1	CTV 60/30	$D_{\min} \geq 57 \text{ Gy}$
1	ITV 48/30	$D_{\min} \geq 45.6 \text{ Gy}$
2	PTV <sub>Large</sub>	$D_{99\%} \geq 57 \text{ Gy}$
2	PTV 48/30	$D_{99\%} \geq 45.6 \text{ Gy}$
3	Rektum	$V_{40\text{Gy}} \leq 50 \%$
4	Tarm kavitet	$V_{35\text{Gy}} \leq 40 \%$
5	Caput femori	$D_{\max} < 52 \text{ Gy}$

Der tilstræbes god dosiskonformitet. Global dosis maksimum for dosisplanen skal ligge inden for  $PTV_{Large}$  og må ikke overstige 107 % af ordineret dosis.

### **9.2 Dosisplanlægning ved ART:**

Dosisplanen godkendt til standard ikke adaptive plan bruges som grundlag for optimering af ART planer – svarende til  $PTV_{Small}$  og  $PTV_{Medium}$ .  $PTV$  dækningen skal opfylde samme krav, som for standard ikke adaptiv dosisplan. De relevante optimerings volumina og  $PTV$ 'er ændres. Ved dosisplanlægning skal doser over 51.4 Gy (svarende til 107 % af 48 Gy) i det elektive volumen ( $PTV_{48/30}$  fraregnet aktuelt  $PTV$  ( $PTV_{Small}$  eller  $PTV_{Medium}$ )) minimeres. Dosis til tarmkavitet og rektum minimeres. For patienter, der ikke får medbestrålet lymfeknuder forventes det at mindre end  $200\text{ cm}^3$  får mere end 75 % af total dosis på 60 Gy. Svarende til at QUANTEC kravet på omkring  $200\text{ cm}^3$  får under 45 Gy ville være overholdt, hvis planen kunne benyttes til samtlige fraktioner<sup>15</sup>.

### **9.3 Procedure ved ART:**

ART procedure:

1. uge: Daglig CBCT før strålebehandlingen. Efter knogle match mellem dagens CBCT og planlægnings-skanningen kontrolleres det, at blæren er inkluderet i  $PTV_{large}$  inden der behandles med standard ikke adaptive marginer. Dækkes blæren ikke af  $PTV_{large}$ , skal patienten prøve at tømme blæren og ny lejring og CBCT foretages. Der optages en CBCT-skanning efter behandlingen.
- 2.-6. uge: Daglig CBCT og knoglematch, derefter valg af plan fra bibliotek af 3 dosisplaner. Der vælges den mindste plan, der samtidig har PSV der dækker hele blæren. Valget af plan skal udføres af en person uddannet i planselektion og bekræftes af en anden uddannet person. Dækkes blæren ikke af  $PTV_{large}$ , skal patienten prøve at tømme blæren og ny lejring og CBCT foretages. Patienten informeres om dagens valg af plan. Tiden fra CBCT-scanningen er optaget til sidste felt er givet forventes at være 4-8 minutter og må ikke overstige 12 minutter – overskrides tiden kræves en ny CBCT-skanning og nyt planvalg på baggrund af denne. Det skal sikres at patientens stråleterapi data indeholder pålidelige tidsstempler.

## **10 Kvalitetssikring**

Formål med kvalitetssikring i denne protokol er at sikre en ensartethed af alle radioterapidata for hver enkelt patient - det vil sige at etablere en ensartet procedure for alle dele i planselektions- og stråleterapiforløbet, samt sikre korrekt anvendelse af disse.

### **10.1 QA-procedure:**

*Før inklusion af patienter*

- Skema til tjek af at proceduren kan implementeres i afdelingen udfyldes.
- Særskilt CBCT-test med henblik på billedkvalitet, dosis til patienten, tidsstempling samt elektrontæthed til HU-kalibrering.
- Upload/download til og fra database tjekkes.
- Udførelse af planselektionsprocedure for modtaget test patient, samt retrospektivt på egen patient behandlet med sammenlignelig CBCT billedkvalitet som patienterne, der senere inkluderes i protokollen. For begge patienter sendes alle relevante stråleterapidata til database.

*Første 2 patienter*

- Upload af ART planer til fælles database i forbindelse med opstart af planselektionsdelen.

- Upload af tilhørende CBCT-skanninger optaget før og efter behandling i den første behandlings uge sendes ligeledes i forbindelse med opstart af planselektionsdelen.
- Efter endt behandling sendes alle strålebehandlingsdata til databasen for evaluering af planvalgene.

#### *Efterfølgende patienter*

Efter endt behandling sendes alle strålebehandlingsdata til databasen.

## **11 Kontrol under og opfølgning efter behandling**

Før ART: Kontrolleres de første 4-5 behandlingsdage for intra-fraktionel udvidelse af blæren vha. CBCT optaget efter behandlingen samt evt. primære cine MR. Det er muligt efter klinisk vurdering at patienten overgår til behandling med standardplan.

Under ART: Hver uge kontrolleres valg af plan størrelse af lokal protokolansvarlig eller person udpeget af denne. Det er muligt efter klinisk vurdering at patienten overgår til behandling med standardplan.

For de første 10 patienter kontrolleres intra-fraktionel udvidelse på CBCT-skanninger optaget efter behandling samt den ugentlige cine MR.

Akutte bivirkninger registreres ved lægeadministreret spørgeskema CTCAE v.4.0 ved primær samtale, derefter hver anden uge under behandlingen. Herefter registreres akutte bivirkninger jævnfør afsnit 6. Forsøget pågår indtil patienten når frem til sidste kontrolbesøg iht. protokollen, eller til progression.

## **12 Rapportering til myndigheder**

Rapportering af forsøgets resultater til videnskabsetisk komité vil ske senest 3 måneder efter forsøgets afslutning. Rapporteringen vil indeholde opgørelser af bivirkninger samt alvorlige bivirkninger årligt og ved afslutning. Alvorlig hændelse defineret som Serious Adverse Events (SAE) vil blive rapporteret til hovedinvestigator indtil 3 måneder efter strålebehandling. Alvorlig hændelse, hvor behandlingen må mistænkes for at være årsag, defineret som Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SASAR) skal rapporteres til investigator indtil 3 år efter strålebehandlingens afslutning. Investigator har ansvaret for at rapportere videre til Videnskabsetisk Komité og sørge for at tage konsekvens af de pågældende reaktioner.

## **13 Videnskabsetiske betragtninger og konsekvens af deltagelse i forsøget**

Patienternes egnethed til deltagelse i forsøget vil blive vurderet ved første samtale på Onkologisk afdeling. Egnethed vil fremgå af journal fra den henvisende urologiske afdeling og samtale og undersøgelse af patienten.

Der gives information om forsøget ved første fremmøde på Onkologisk afdeling. Informationen gives af en læge og en sygeplejerske under samtale med patient og pårørende. Patienten og pårørende vil blive informeret om standardbehandlingen og om forsøget med adaptiv strålebehandling, herunder fordele og ulemper ved deltagelse i forsøget. Der informeres om principperne i et fase II forsøg, hvor hovedformålet er, at undersøge om den adaptive behandling opfylder sit formål: At reducere det faktiske strålevolumen, og undersøge om dette reducerer bivirkningerne. Frivillighedsprincippet og mulighed for at trække sig ud af forsøget understreges.

Der vil blive udleveret patientinformation, som er ledsaget af "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt". Der udleveres telefonnummer til lægen og sygeplejersken, der giver informationen. Endvidere udleveres ny tid til nyt besøg (tidligst efterfølgende dag) til yderligere information og evt. samtykke til indgåelse i forsøget. Det tilbydes, at informationen kan blive gentaget til patienten og/eller tredjemand, hvis der er behov for dette. Ved andet fremmøde er der mulighed for gentagelse af information om forsøget, og ved patientens accept underskrives samtykkerklæring. Først herefter er der mulighed for at foretage forsøgsrelaterede undersøgelser.

### **13.1 Strålebehandling:**

Adaptiv strålebehandling vil kunne medføre den samme type bivirkninger som almindelig strålebehandling for blærekræft (se Baggrund).

### **13.2 Ekstra CBCT:**

Forsøget er forbundet med 5 ekstra CBCT-skanninger i forhold til standard strålebehandling af blærekræft på onkologisk afdeling (dog for de første 10 patienter 10 ekstra). Effektiv stråledosis ved CBCT-skanning er ca. 10 mSv. I alt får patienten ca. 50 mSv (100 mSv for de første 10 patienter) ekstra under behandlingen, fortrinsvis i behandlingsområdet. I den raske befolkning ville denne ekstra stråledosis øge risikoen for at inducere uheldelig kræft med 4 ‰ (8 ‰ for de første 10 patienter), svarende til en øgning på 5 % pr. Sv<sup>17</sup>.

### **13.3 Fordele og ulemper ved deltagelse i dette forsøg:**

Fordele:

1. Adaptiv strålebehandling giver mulighed for at reducere det strålebehandlede volumen af normalt væv, og derved forventer vi at strålebivirkningerne reduceres.
2. Den hyppige billedoptagelse og omhyggelige analyse af billeder optaget i forbindelse med behandlingerne øger sikkerheden for at tumor rammes hver dag.
3. Ved deltagelse i forsøget følges patienten nøje af dedikerede læger og sygeplejersker.
4. Patienten følges efter afsluttet behandling med ekstra ambulante kontrolbesøg eller telefonkonsultationer efter behov.

Ulemper:

1. Deltagelse i forsøget medfører øgning af varighed af den enkelte behandling på 3-5 minutter.
2. Medfører ugentlig MR-skanning for de første 10 patienter.
3. Medfører en ekstra stråledosis, svarende til 0.014 Gy (0.028 Gy for de første 10 patienter). Sammenholdt med de 60 Gy, som gives i strålebehandlingen, så udgør den ekstra stråling dog kun 0.2 ‰ (0.4 ‰ for de første 10 patienter), og anses for at være uvæsentlig mht. øget risiko for stråleinduceret kræft.

### **13.4 Generelt:**

Der indgår ikke forskningsbiobank i forsøget. Forsøgspersonernes stråleplaner vil blive arkiveret i database på Onkologisk Afdeling, AUH. Patientdata vil være registreret med CPR-nummer indtil studiet er opgjort.

Forsøget vil blive anmeldt via regionens fællesanmeldelse til Datatilsynet. Love og regler om behandling af personoplysninger vil blive overholdt. Forsøget vil blive udført iht. indholdet af Helsinki-deklarationen II.

Hvis der hos en patient, der deltager i forsøget opstår en alvorlig sundhedstruende tilstand, vil investigator vurdere om patienten bør fortsætte sin behandling ifølge forsøget. Vurderes det, at patienten bør stoppe forsøget, vil han/hun blive taget ud af forsøget og modtage den til enhver tid bedste behandling udenfor forsøget.

## **14 Offentliggørelse**

Resultaterne fra forsøget vil blive offentliggjort uanset om de er positive eller negative. Endelige forsøgsresultater forventes at blive publiceret i internationalt videnskabeligt tidsskrift i henhold til Vancouver reglerne. Forsøget vil desuden indgå i en offentlig tilgængelig ph.d. afhandling. Forfattere til videnskabelige artikler vedrørende dette forsøg vil være investigatorene og forsøgsansvarlige, der har deltaget aktivt i udførelsen af forsøget. De vil optræde i forfatterrækken i en rækkefølge, som afspejler deres deltagelse i projektet.

## **15 Tilgængeligheden af oplysninger for forsøgspersoner**

Patienten får ved første samtale udleveret skriftlig information om forsøget. I dette materiale oplyses telefonnummer til kontaktlæge og kontaktsygeplejerske. Patienten oplyses ligeledes om navn på sponsor og investigator på forsøget. Derved sikres at forsøgspersonen har mulighed for at indhente yderligere oplysninger om projektet.

## **16 Økonomi**

Der ydes ikke økonomisk godtgørelse til patienter, der deltager i forsøget, men udgifter til patientbefordring og patienternes udgifter til transport dækkes efter sygehusets almindelige regler. Forsøgsansvarlige lønnes via stipendium fra Aarhus Universitet.

## 17 Referencer

- (1) Søndergaard J, Høyer M, Petersen JB, Wright P, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing obtained with simultaneous treatment of pelvic lymph nodes and bladder using intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol* 2009;48:238 – 44.
- (2) Fokdal L, Hoyer M, von der Maase H. Treatment outcome and prognostic variables for local control and survival in patients receiving radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2004;43:749-57.
- (3) Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004;72(2):139-45.
- (4) Lotz HT, Pos FJ, Hulshof M, van Herk M, Lebesque JV, Duppen JC, et al. Tumor motion and deformation during external radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1551 – 8.
- (5) McBain C, Khoo V, Buckley L, Sykes JS, Green MM, Cowan RA, et al. Assessment of bladder motion for clinical radiotherapy practice using cine-MRI resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:664 – 71.
- (6) Redpath AT, Muren LP. CT-guided intensity-modulated radiotherapy for bladder cancer: Isocenter shifts, margins and their impact on target dose. *Radiother Oncol* 2006;81:276 – 83.
- (7) Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;69(3):291-304.
- (8) Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 1997;42:123 – 32.
- (9) Pos F, Hulshof M, Lebesque J, Lotz H, Van Tienhoven G, Moonen L, et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:862 – 8.
- (10) Pos F, Remeijer P. Adaptive management of bladder cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:116 – 20.
- (11) Lalondrelle S, Huddart R, Warren-Oseni K, Hansen V N, McNair H, Thomas K, Dearnaley D, Horwich A and Khoo V. Adaptive-predictive organ localization using cone-beam computed tomography for improved accuracy in external beam radiotherapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:705–12.
- (12) Wright P, Redpath AT, Høyer M, Muren LP. A method to individualize adaptive planning target volumes for deformable targets. *Phys Med Biol* 2009;54:7121 – 33.
- (13) Vestergaard A, Søndergaard J, Petersen JB, Høyer M, Muren LP. A comparison of three different adaptive strategies in image-guided radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncol* 2010;49(7) 1069-1076.

- (14) Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiother Oncol* 2009;93:153 – 67.
- (15) Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li A, Ten Haken RK, Miften M. Radioation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3):101–107.
- (16) Taylor A, Rockall A, Reznick RH and Powell M: Mapping Pelvic lymph nodes: Guidelines for delineation in Intensity Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1604–1612
- (17) International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 60. *Recommendations of the international commission on radiological protection* 199