

**Fase III studie om
hypofraktioneret stråleterapi til patienter med
prostatacancer i intermediær risikogruppe – Hypo-RT-PC**

Version 4.0

(engelsk version 10. jan 2009;
dansk oversættelse 20. oktober 2009)

Studiekoordinatorer

Professor Lars Franzen, Onkologisk Afdeling, Sundsvall Hospital, SE-85 186
Sundsvall, Sverige – email: lars.franzen@lvn.se

Professor Anders Widmark, Onkologisk Afdeling, Umeå Universitetshospital, SE-901
85 Umeå, Sverige – fax: +46 90 78 52 031 – email:
anders.widmark@oncology.umu.se

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	1
1. Signatures coordinating investigators.....	3
2. Synopsis.....	4
2.1 Rationale.....	4
2.2 Formålet med studiet.....	4
2.3 Design.....	4
2.4 Inklusionskriterier.....	4
3. Baggrund.....	5
4. Rationale.....	6
5. Studiets opbygning.....	6
5.1. Studiedesign.....	6
5.2. Formålet med studiet.....	6
5.2.1. Primære endepunkt.....	6
5.2.2.....	7
6. Studiepopulation.....	7
6.1. Patientantal.....	7
6.2. Undersøgelse før inklusion i studiet.....	7
6.3. Inklusionskriterier.....	8
6.4. Eksklusionskriterier.....	8
7. Strålebehandling.....	8
7.1. Lejring og fiksatoren af patienten.....	8
7.2. Terapiskanning.....	8
7.3. Targetvolumen og risikoorganer (OAR).....	8
7.3.1. Targetvolumina.....	9
7.3.2. Risikoorganer (OAR).....	9
7.3.3. Strukturnavne i behandlingsplanlægningssystemet (TPS).....	9
7.4. Behandlingsteknik.....	9
7.5. Behandlingsplanlægning.....	10
7.6. Fotonenergi.....	10
7.7. Fotonkalibrering.....	10
7.8. Dosispecification.....	10
7.9. Fraktionering.....	10
7.10. Dosisvolumen constraints.....	10
7.11. Kvalitetssikring.....	11
7.11.1. Formål.....	11
7.11.2. Elementer af metoden for QA-proceduren.....	11
8. Kliniske og laboratoriemæssige undersøgelser af effekt, tolerabilitet og sikkerhed – follow-up.....	12
8.1. Klinisk follow-up (se separat flow-skema).....	12
8.2. Patient quality-of-life spørgeskema.....	13
8.3. Procedurer forud for inklusion.....	13
8.3.1. Information til patienten.....	13
8.3.2. Patient log.....	13
8.3.3. Ved behandlingsstart.....	13
8.3.4. Vækstfaktorer og proteinbestemmelse som en korrelation til tumorbyrden.....	14
8.4. Behandling ved progression.....	14
8.5. Patienten ønsker at trække sig ud af studiet.....	14
9. Flow charts.....	15

10. Effekt evaluering.....	15
10.1. Respons.....	15
10.1.1. PSA respons.....	15
10.2. Progression.....	15
10.2.1. Mistanke om progression.....	16
10.2.2. Progression.....	16
10.2.3. PSA-progression.....	16
10.3. Bivirkninger.....	16
10.3.1. Adverse events (AE).....	16
10.3.2. Serious adverse events.....	17
11. Definition af endepunkter.....	17
11.1. Død.....	17
12. Behandling af data og statistisk bearbejdning.....	17
12.1 CRF.....	17
12.2. Livskvalitet.....	17
12.3. Monitorering.....	18
12.4. Databehandling.....	18
12.5. Antal patienter og styrkeberegning.....	18
12.5.1 Bestemmelse af patientantal.....	18
12.6 Løbende safety-analyse.....	18
12.7 Statistisk analyse.....	19
12.8 Randomisering.....	19
12.8.1 Stratificering.....	19
14. Ethiske overvejelser.....	19
15. Finansiering.....	20
16. Ejerskab og publikation af forsøget resultater.....	20
16.1. Ejerskab af data.....	20
16.2. Publikation.....	20
17.0 Reference liste.....	21
18.0 Signature.....	23
Appendix I.....	24
TNM-CLASSIFICATION.....	24
Appendix II.....	25
WHO GRAD – definition.....	25
Appendix III.....	26
PATIENTS MED MULIGHED FOR INKLUSION I HYPO-STUDY.....	26
Appendix IV.....	27
Guldmarkører.....	27
Appendix V.....	28
Instruktion for rapportering af radioterapi QA-data i HYPO-RT-prostata studiet.....	28

1. Signatures coordinating investigators

Study: Phase III study of HYPO-fractionated Radiotherapy (HYPO-RT) of Intermediate risk Localised Prostate cancer

Prof Anders Widmark MD PhD
Department of Oncology
Umeå University Hospital
SE-901 85 Umeå
Phone: +46 90 785 00 00
E-mail: anders.widmark@onkologi.umu.se

Date: _____ Signature: _____

Prof. Lars Franzén MD PhD
Department of Oncology
Sundsvall Hospital
SE-85186 SUNDSVALL, Sweden
Phone: +46 60 18 10 00
E-mail: Lars.Franzen@lvn.se

Date: _____ Signature: _____

2. Synopsis

2.1 Rationale

Tidligere studier har vist at alfa/beta for prostatacancer er lav (1,5-3,0 Gy), hvilket antyder at HYPO-fraktioneret radioterapi (RT) sammenlignet med konventionel fraktioneret RT. Denne hypotese testes i HYPO-RT-studiet.

2.2 Formålet med studiet

Primære: At demonstrere en 10% forøgelse (70% til 80%) *freedom from failure* (PSA eller klinisk) i HYPO-RT-arm 5 år efter behandling. Hertil kræves 296 patienter i hver randomiseringsarm (80% styrke $p=0,05$ i 2-sidet test).

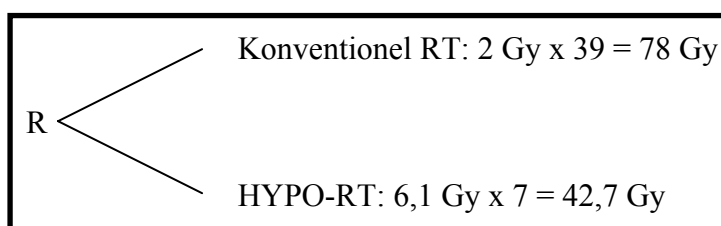
Sekundære: PSA respons rate, tid til symptomer relateret til lokal progression, tid til symptomer relateret til metastatisk progression, cancerspecifik overlevelse, total overlevelse, livskvalitet og *safety*.

2.3 Design

Studiet er et åbent randomiseret multicenter fase III studie. Patienter med intermediær risikogruppe prostatacancer indgår i studiet. Man vil sammenligne konventionel fraktioneret strålebehandling med 2 Gy x 39 til en totaldosis på 78,0 Gy versus HYPO-arm med 6,1 Gy x 7 til en totaldosis på 42,7 Gy. Alle fraktioner gives med 3 D-CRT eller IMRT ved hjælp af billedvejledning baseret på implanterede guldmarkører. For detaljeret information og definition af volumer og doser, se afsnit 7.

Den biologiske analyse er baseret på en beregning der skulle give den samme rektale toxicitet i begge randomiseringsarme under en formodning om at $\alpha/\beta=3$ Gy for rektum. En uafhængig komité vil foretage en *safety*-analyse af PSA respons og rektal toxicitet 1 og 2 år efter de første 100 patienter er behandlet. Absolut forskel i PSA respons skulle ikke blive større end 20%. Sen rektal toxicitet, evalueret ved den procentvise andel af patienter med rektalblødning er estimeret til at være 13% i den konventionelle arm og må ikke være mere end 25% i HYPO-armen.

Patienterne vil ikke modtage behandling med hormoner.



2.4 Inklusionskriterier

Mænd med lokaliseret intermediær risiko prostatacancer, T1c-T3a, $PSA \leq 20$, med 1-2 af disse risikofaktorer: T3a eller Gleason ≥ 7 eller $PSA > 10$, N0/pN0, M0, alder ≤ 75 år. Bedømt af den behandlende læge, skal den forventede levetid minimum være 10 år (kræftsygdommen ikke omfattet af beregningen) på tidspunktet for randomisering. Performance status (WHO) skal være 0-2. Patienter vil stratificeret sv.t. behandlingscenter, T-stadie, Gleason og PSA.

3. Baggrund

I midten af 90-erne viste flere studier at en dosiseskalation af den eksterne strålebehandling kunne forlænge tid til PSA recidiv (ref. 1-3). Hanks foretog en sammenlignende analyse med 357 patienter der fik højdosis strålebehandling med 76 Gy med 300 matchede patienter som fik konventionel bestråling med 71 Gy. Undersøgelsen viste en 15% forbedring (fra 56% til 71%) i sygdomskontrol 5 år efter behandling. Denne forbedrede lokalkontrol transformerendes til en reduktion i metastasefri-, cancerspecifik, og total overlevelse, sidstnævnte på 9%. Der foreligger nu resultater fra 6 randomiserede studier der sammenligner lav dosis (64-70 Gy) med høj dosis (74-80 Gy). I et studie fra M.D. Andersson publiceret af Pollack (ref. 5-6) er PSA recidivfri overlevelsen 5 år efter behandlingen forbedret med 25% fra 45% til 70% i intermediær risiko gruppen (PSA > 10). Man fandt en forbedring af den metastasefri overlevelse på 10%. En nylig opdatering af databasen fra Cleveland Clinic blev publiceret af Potters (ref. 7). Den viste dosiseskalation helt op til 80 Gy var lige så effektiv som operation.

Unøjagtigheder pga. lejring af patienten og indre bevægelse af prostata inde i bækkenet er væsentlige problemer ved bestemmelse af margener omkring target i den eksterne strålebehandling af prostatacancer. Hvis man vælger små margener med konventionel bestråling er der høj risiko for at man ikke dækker prostata med den planlagte stråledosis (ref. 8-9). For at sikre tilstrækkelig sikker dækning af hele prostata er det nødvendigt at tilføje margener som medfører en vis bestråling af rektum og blæren. Risiko for stråleskade på disse organer sætter begrænsninger for muligheden for at øge stråledosis til prostata yderligere. Selv med den mest optimale patientfiksering og med IMRT-teknik er der fortsat en risiko for at prostata bevæger sig uafhængigt af patientens omkringliggende anatomi. Ved at bestemme prostatas lokalisering umiddelbart før behandlingen og justere patientens og prostatas lokalisering er det muligt at begrænse margenen til prostata væsentligt. Det giver mulighed for at øge stråledosis til prostata uden at få en tilsvarende forøget risiko for komplikationer på rektum og blære. Der er udviklet forskellige teknikker til at forbedre præcisionen og bestemmelse af prostatas lokalisering. BeamCath-teknikken har været brugt siden 1997 i Skandinavien til at visualisere positionen af prostata før og under dosiseskaleret strålebehandling (ref. 15). Patientrapporterede bivirkninger 3 og 5 år efter dosiseskaleret stråleterapi med brug af BeamCath-teknikken har vist at toxiciteten ikke blev øget af den øgede stråledosis. Det synes derfor sikkert at udføre en dosiseskaleret strålebehandling for prostatacancer (ref. 16, 17). I randomiseret studie fra M.D. Andersson Hospital er der en fordobling af den rektale toxicitet i den dosiseskalerede arm, hvor man brugte en *shrinking field* og boost-teknik uden brug af guldmarkører til positionering af prostata (ref. 18). Guldmarkører er nu testet på skandinaviske centre

Radiobiologiske forudsætninger for hypofraktioneret RT af prostatacancer.

I studier af Brenner et al. 1999 (ref. 19) antyder man at en lav α/β for prostatacancer baseret på PSA-data for patienter behandlet med forskellige former for stråleterapi. Disse data er støttet af in vitro data. Fowler, Chappell og Ritter (ref. 20) opdaterede disse resultater i 2001 med flere patienter, og denne analyse bekræfter en lav α/β på omkring 1,5 for prostatacancer. Brenner et al. (2002) (ref. 21) har også publiceret resultater fra en enkelt institution med patienter behandlet med ekstern strålebehandling og dosiseskaleret HDR-brachyterapi med 2 fraktioner (8,25 Gy til 10,5 Gy) og 3 fraktioner (5,5 Gy til 6,5 Gy). Denne analyse bekræfter også en lav α/β

på 2,1 Gy. Mohan et al. har også rapporteret tidligere data, hvor han sammenligner en kortvarig IMRT med 2,5 Gy/fraktion til en samlet dosis på 70 Gy med 2,0 Gy til 78 Gy (ref. 22). De viser en sammenlignelig biokemisk recidivfrihed og lav rektal skadevirkning der er til fordel for den hypofraktionerede strålebehandling. Fowler et al. har også diskuteret om den lave α/β for rektum kunne være lidt højere end 3 Gy (ref. 23). Hvis α/β for prostatacancer er mindre end den er for det sent reagerende væv som f.eks. rektum, så vil hypofraktioneret strålebehandling kunne gives med få store fraktioner i doser som ekvivalerer til senskade på rektum og samtidig forbedre tumorkontrol. I et arbejde med titlen "What hypofractionated protocol should be tested for prostate cancer?" har Fowler et al. beregnet, at et hypofraktioneret regime medfører positiv terapeutisk vækst såvel som en økonomisk og en logistisk fordel for det hypofraktionerede regime (ref. 23). Der synes at være en lav risiko for øget rektal og blæreskade, så længe den samlede behandlingsvarighed er på mindst 5 uger og så længe mindst 5-10 fraktioner bliver brugt. Efter Dahsu et al. (2007) (ref. 24) er α/β for prostata så lav, at man sikkert kan bruge den i klinisk hypofraktionerede forsøg.

Det aktuelle studie er designet til at have ens forventet sen rektal skade i de to behandlingsarme med hhv. konventionel RT (2 Gy x 39 = 78,0 Gy) og hypofraktioneret RT (6,1 Gy x 7 = 42,7 Gy).

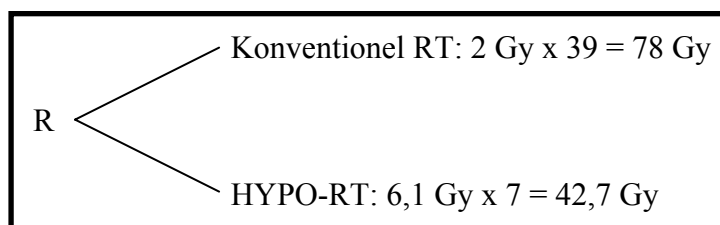
4. Rationale

Tidligere publikationer tyder på at α/β for prostatacancer er lav (1,5-3 Gy), hvilket antyder at hypofraktioneret strålebehandling kan være en fordel med en forbedring af den terapeutiske ratio og en afkorting af behandlingsvarigheden. Hypotesen testes i et randomiseret studie som sammenligner konventionel RT med hypofraktioneret RT.

5. Studiets opbygning

5.1. Studiedesign

Studiet er et åbent randomiseret multicenter fase III studie. Den radiobiologiske analyse er baseret på ensartet forventet rektal toxicitet i begge behandlingsarme beregnet med en α/β på 3 for rektum. Formålet er dels at vise at α/β er <3 Gy for prostatacancer, dels at vise at hypofraktioneret RT kan forbedre effekten på strålebehandling uden at øge toxiciteten. En uafhængig sikkerhedskomite vil udføre en sammenlignende sikkerhedsanalyse under studiet.



5.2. Formålet med studiet

5.2.1. Primære endepunkt

PSA- og klinisk relaps.

Det er studiets formål at demonstrere en 10% points forbedret sygdomsfri overlevelse (70-80%; PSA-relaps eller klinisk relaps) i hypo-RT-armen 5 år efter endt strålebehandling. Dertil kræves 296 patienter i hver arm (80% power, P=0,05, 2-sidet test).

5.2.2.

Sekundære endepunkt

- PSA-response rate
- Tid til symptomer relateret til lokal progression
- Tid til symptomer relateret til metastatisk progression
- Cancerspecifik overlevelse
- Samlet (total) overlevelse
- Livskvalitet og toxicitet med speciel fokus på seksuel funktion, vandladning og gastrointestinal morbiditet

6. Studiepopulation

6.1. Patientantal

Den statistiske kalkulation viser at 296 patienter er nødvendig i hver arm, for at vise en 10% forbedrelse i sygdomsfri overlevelse.

6.2. Undersøgelse før inklusion i studiet

Klinisk undersøgelse med anamnese og klinisk undersøgelse.

Følgende blodprøver skal tages: hæmoglobin, creatinin, PSA, optionelle blodprøver til senere analyse (se 8.3.4).

T-stadium: Dette skal bestemmes ved rektal palpation efter TNM-klassifikation UICC 2002 (se Appendix 1).

Biopsi: Prostatacancer skal være histologisk påvist.

M-stadium: Knoglescintigrafi skal være uden metastaser. Konventionel knogleskanning og røntgenundersøgelser må max. være 2 måneder gamle. Patienter som har gode prognostiske parametre, og derfor anses for at være uden lymfeknudemetastaser, behøver ikke at få foretaget knoglescintigrafi.

N-stadium: stadieprocedurer:

- Patient med T1c – T2, PSA \leq 20 μ /l, Gleason \leq 6, anses for at være lymfeknudenegative. De behøver ikke at få foretaget lymfeknudestaging operation eller knoglescintigrafi
- Patienter med T1c – T2, PSA \leq 10 μ g/l, Gleason 7, anses for at være lymfeknude-negative og behøver ikke at få foretaget lymfeknudestaging operation eller knoglescintigrafi.
- Hos alle andre patienter anbefales det at man foretager en lymfeknudestaging operation iht. praksis på det pågældende behandlingscenter. Den kan foretages laparoskopisk eller åben og skal inkludere lymfeknuder i opturatoriusregionen. Stagingoperation kan udføres på alle patienter, hvis det er rutine i det pågældende center. Hvor der ikke foretages lymfeknudestaging operation er moderne imagingteknik nødvendig, mindst i form af CT.

6.3. Inklusionskriterier

- 1) Mænd ≤ 75 år som har mere end 10 års forventet levetid (uafhængig af canceren) og på tidspunktet for randomisering har en performance status som er WHO 0-2 (appendix II).
- 2) Patienten har histologisk verificeret prostatacancer
- 3) Patienten har intermediær risiko prostatacancer med klinisk kategori T1c – T3a med 1 eller 2 af de følgende risikofaktorer:
T3a eller Gleason ≥ 7 eller PSA > 10 (appendix III) ifølge TNM-klassifikation UICC 2002 (appendix I)
- 4) PSA ≤ 20 $\mu\text{g/l}$
- 5) Patienten må ikke have tegn til metastaser iht. ovennævnte.
- 6) Patienter skal være uden tegn til lymfeknudemetastaser iht. ovennævnte stagingprocedure
- 7) Patienten skal være velegnet til stråleterapi
- 8) Patienten skal have afgivet skriftlig og mundtlig samtykke.

6.4. Eksklusionskriterier

- 1) Patienter som tidligere har fået nogen form for behandling for prostatacancer.
- 2) Patienter som ikke er i stand til at samarbejde tilstrækkeligt, eller patienter som lider af en sygdom som kan få betydning for den planlagte behandling (eks. cholitis eller proctitis eller mb. Crohn).
- 3) Patienter med tidligere malign sygdom. Undtagelsen herfra er basalcellecarcinom i huden eller en progressionsfri overlevelse på mindst 10 år efter en anden cancerform.
- 4) Tidligere hormonbehandling (kastration eller antiandrogen).
- 5) Enhver tilstand som forhindrer implantation af markører i prostata (f.eks. analfissur eller fistel)

7. Strålebehandling

7.1. Lejring og fiksatation af patienten.

Patienten kan blive behandlet enten i rygleje eller i bugleje. Lejringen skal være den samme under planlægning, simulering og behandling.

Patienten skal lejres og immobiliseres i henhold til standard retningslinier for hvert af de deltagende centre. Typen af fiksatationsudstyr/teknik skal rapporteres i RTQA-rapport (se nedenfor).

7.2. Terapiskanning

CT-skanning skal udføres med patienten i behandlingspositionen på en flad lejetop og med patienten i fiksatationsudstyret. CT-skanning skal udføres med en snittykkelse på max. 3 mm. Hos patienter med kraftig udfyldning af rektum pga. fæces eller luft skal en ny CT-skanning udføres før dosisplanlægning.

7.3. Targetvolumen og risikoorganer (OAR)

Definitionen af targetvolumener følger rekommandationer i ICRU-rapport 50 og i den supplerende ICRU-rapport 62 for foton-bestråling (ref. 25. 26).

Indtegning af volumina skal baseres på CT-skanning og med fordel suppleret med MR-skanning.

7.3.1. Targetvolumina

Gross tumour volume (GTV)

Det er almindeligvis ikke muligt at definere GTV.

Clinical target volume (CTV)

CTV er prostata indtegnet på CT-skanning (MR-vejledning anbefales).

Vesiculae seminalis er ikke en del af CTV.

Planning target volume (PTV)

PTV inkluderer prostata (CTV) med en margin på 7 mm i alle retninger sv.t. unøjagtighed i indtegnings, intern bevægelse og opsætningsusikkerhed.

OBS! Hvis der bruges automatisk ekspansion af volumina fra CTV til PTV skal man sikre at margin er mindst 7 mm i kraniokaudal (CC) retning (det kan være nødvendigt at fastsætte CC-margin højere i TPS for at sikre at man reelt opnår 7 mm i den retning).

7.3.2. Risikoorganer (OAR)

Rektum og analkanal

Rektumvolumen skal indtegnes som den ydre kontur af rektum, dvs. inkluderende rektumvæggen. Konturen indtegnes om muligt fra et niveau 5 cm kranielt fra prostatas center ned til anus' kaudale afgrænsning.

Analkanalen skal indtegnes som et separat volumen fra samme nedre afgrænsning og vil i kraniokaudal retning være 4 cm.

Urinblære

Volumen af blæren indtegnes på hvert CT-snit som den ydre kontur af blæren, dvs. inklusiv blærevæggen.

Caput femori

Caput femori aftegnes uden margin.

Bulbus penis (valgfri)

Bulbus penis indtegnes på CT-snit (MR-vejledning anbefales).

7.3.3 Strukturnavne i behandlingsplanlægningssystemet (TPS)

For at undgå forveksling skal disse navne anføres:

"CTV", "PTV", "Rectum", "Anal canal", "Bladder", "Penile bulb", "FH sin", "FH dx".

7.4 Behandlingsteknik

Strålebehandlingen skal gives med ekstern foton-bestråling med 3D-konventionel teknik eller med IMRT-teknik. Det er op til det enkelte center at bestemme den optimale teknik (antal felter, feltvinkler, vægtning af felter og feltform m.v.).

Den samme teknik skal bruges i behandling af patienter i begge arme indenfor hvert center.

Positionen af prostata skal verificeres før hver enkelt fraktion med elektronisk kV eller MV imaging eller røntgenvolumetrisk billedvejledning (cone beam CT) med hjælp af markører (se appendix IV). Behandlingen skal starte hurtigst muligt efter verifikation/korrektion af isocentre.

Monitorunit (dosis) som bruges til verifikation af positionen skal inkorporeres og kompenseres hvis MV portal imaging benyttes.

Hvert center skal behandle mindst 2 patienter med deres specifikke markører og billedvejledningsteknik før de kan deltage i studiet.

7.5. Behandlingsplanlægning

CT-baseret 3D-behandlingsplanlægning er nødvendig. Korrektion for heterogenitet skal udføres.

Den maksimum tilladte voxelstørrelse for dosisberegningsgrid er 3 mm i transversalplanet. En tilsvarende CT-snittykkelse anbefales.

7.6. Fotonenergi

3D-CRT skal leveres med minimum fotonenergi på 10 MV. Hvis der benyttes IMRT, skal energien være 6 MV eller højere.

7.7. Fotonkalibrering

Det anbefales at det deltagende center deltager i en ekstern dosimetrisk audit mhp. at sikre den absolutte dosimetri i acceleratorer der benyttes til behandling af patienter i studiet.

7.8. Dosisspecifikation

Dosisspecifikation og afrapportering

Den specificerede dosis, fx 78 Gy i den konventionelle arm og 42,7 Gy i den hypofraktionerede arm skal være = mean dosis i PTV ($D_{\text{mean, PTV}}$). Alle relative dosisværdier i procentangivelse skal angives i forhold til mean, PTV dosis.

Dosis rapporteres som specificeret nedenfor i QA-sektion (se appendix 5).

7.9. Fraktionering

Den konventionelle arm

Radioterapi gives dagligt (5 dage/uge) med 39 fraktioner á 2 Gy pr. fraktion, dvs. i alt 78,0 Gy. Den totale varighed af strålebehandlingen er 53-55 dage, max. tilladt varighed er 65 dage.

Hypofraktioneret arm

Radioterapi gives på arbejdsdage med 7 fraktioner á 6,1 Gy, dvs. en totaldosis på 42,7 Gy. Den totale behandlingsvarighed er 15-19 Gy. Behandlingen gives på hver 2. arbejdsdag, og behandlingsvarigheden inkluderer altid 2 weekender.

7.10. Dosisvolumen constraints

Dosisvolumen constraints til targetvolumina og OAR er anført i tabellen nedenfor

Dosisvolumen constraints

Priority	Volume	Conventional arm	Hypofractionated arm	
1	CTV	$D_{min} \geq 95\%$ $D_{min} \geq 74$ Gy	$D_{min} \geq 95\%$ $D_{min} \geq 40.6$ Gy	The minimum dose to CTV shall be greater than or equal to 95% of the prescribed dose, i.e. $D_{near,PTV}$.
2	PTV	$V_{95\%} \geq 95\%$ $V_{74Gy} \geq 95\%$	$V_{95\%} \geq 95\%$ $V_{40.6Gy} \geq 95\%$	The 95% isodose shall cover at least 95% of PTV.
3	Rectum	$V_{90\%} \leq 15\%$ $V_{70Gy} \leq 15\%$	$V_{90\%} \leq 15\%$ $V_{38.4Gy} \leq 15\%$	Less than 15 % of the outlined rectal volume should receive doses greater than 90% of the prescribed dose.
4	PTV	$D_{90\%} \geq 90\%$ $D_{90\%} \geq 70$ Gy	$D_{90\%} \geq 90\%$ $D_{90\%} \geq 38.4$ Gy	The "near minimum dose" to PTV should be greater than or equal to 90% of the prescribed dose.
5	Femoral heads	$D_{max} \leq 70\%$ $D_{max} \leq 55$ Gy	$D_{max} \leq 70\%$ $D_{max} \leq 29.9$ Gy	The maximum dose to the femoral heads should be less than or equal to 70% of the prescribed dose
6	Body	$D_{max} \leq 105\%$ $D_{max} \leq 82$ Gy	$D_{max} \leq 105\%$ $D_{max} \leq 45.7$ Gy	The maximum global dose should be less than or equal to 105% of the prescribed dose

7.11. Kvalitetssikring

En arbejdsgruppe vil stå for indhentning af behandlings- og verifikationsdata for at sikre at den fysiske kvalitet af behandlingen lever op til studieprotokollen.

Radioterapi-relateret behandlingsinformation og anden relevant dokumentation for hver enkelt patient skal sendes til QA-gruppen ved afslutning af strålebehandlingen. Kvalitetsaudit kan udføres af QA-gruppen under udførelse af studiet.

7.11.1. Formål

Formål med QA-protokollen er at sikre en ensartethed af alle radioterapidata for hver enkelt patient mhp. at svare på spørgsmålene i studiet. Specifikt betyder dette at:

- At etablere en ensartet instruktion for elementer i radioterapien
- At evaluere compliance for alle patienter mhp. radioterapi-parametre
- At tillade en korrekt evaluering af endepunkter i studiet

7.11.2. Elementer af metoden for QA-proceduren

QA-proceduren har 2 dele:

- *Dummy-run*
- Individuel patientevaluering

Dummy-run procedure

En *dummy-run* vil blive udført før studiestart.

Dummy-run proceduren består af 2 separate dele:

1. Indtegnning af strukturer (target og OAR)
2. Behandlingsplanlægning af prædefinerede targetvolumina

Den første del af dedikeret til definition af volumina. CT-snit af prostata vil blive sendt ud til de enkelte studier fra RTQA-sekretariatet. Targetvolumina (CTV og PTV) og UAR (rektum, analkanal, blære, bulbus penis og caput femori) skal indtegnes på transversale CT-snit i henhold til studieprotokollen. CT-billeder og strukturer skal sendes tilbage til RTQA-sekretariatet mhp. evaluering.

Den næste del er dedikeret til behandlingsplanlægning. Hver institution skal lave en behandlingsplan for begge arme af studiet. CT-billeder, strukturer, plan og dosisdata sammen med dosisvolumenhistogrammer (DVH) for alle strukturer skal sendes tilbage til RTQA-sekretariatet mhp. evaluering.

Dummy-run skal udføres og evalueres af RTQA-team før centret kan starte med at inkludere patienter i studiet.

En detaljeret praktisk information for *dummy-run* proceduren vil blive sendt ud separat til hvert enkelt deltagende center.

Individuel patientevalueringstjek af stråleterapien

En endelig behandlingsevaluering af enkelte patienter skal udføres efter afslutning af patientens behandling. Tilsvarende data skal sendes for patienter i begge arme. De følgende parametre skal tjekkes og evalueres af RTQA-sekretariatet:

- Patientimmobilisering
- CT-skanning (antal snit og snittykkelse)
- Targetvolumina (CTV og PTV) og OAR (rektum, analkanal, blære, bulbus penis og caput femori)
- 3D-dosisplanlægning (feltarrangement, feltform og fotonenergi osv.)
- Specificeret dosis
- Fraktionering og tidslig interval mellem fraktioner
- Samlet behandlingsvarighed
- Dosisvolumenhistogrammer (DVH)

En detaljeret beskrivelse af hvilke og hvordan data til QA skal præsenteres og sendes er anført i appendix V. Resultatet af review af hver enkelt patient vil blive sendt tilbage til den deltagende institution indenfor en måned efter patientens data er modtaget i RTQA-sekretariatet

8. Kliniske og laboratoriemæssige undersøgelser af effekt, tolerabilitet og sikkerhed – follow-up

8.1. Klinisk follow-up (se separat flow-skema).

Patienten skal ses af læge (urolog eller onkolog) mhp. klinisk evaluering hver 3. måned (+/- 14 dage), fortrinsvis af en onkolog i det første år, og hver 6. måned (+/- 28 dage) og derefter indtil metastaser er verificeret eller maksimalt i 15 år.

Herefter skal patienten alene følges mhp. registrering af død.

Lokal modifikation af follow-up kan accepteres.

Ved hvert follow-up besøg skal PSA, hgb., crea., anamnese og kliniske fund registreres. Alkalisk fosfatase (ALP) vil blive målt ved hvert besøg fra 2. år og fremad. Yderligere undersøgelser skal udføres hvis indiceret af medicinske årsager

eller hvis der er tegn til progression (smerter, stigende PSA, forhøjet ALP osv.). Enhver ændring i behandling af prostatacanceren skal registreres. Cystoskopi eller anden kirurgisk intervention som foretages pga. en formodet progression eller en bivirkning til strålebehandling skal rapporteres i CRF.

CRF skal godkendes af den ansvarlige investigator på hvert center. Det betyder at den ansvarlige investigator skal sikre indsamling af kildedata fra klinikken (urologisk/kirurgisk), hvor patienten bliver set. For hvert enkelt patient vil et specifikt follow-up skema blive sendt ud efter randomisering. Patienten skal ses hver 3. måned det første år og hver 6. måned indtil metastatisk progression eller død eller indtil 15 år efter behandling.

CRF på de første 200 patienter i studiet skal sendes til APlus-Science, Umeå, indenfor 1 måned efter hvert follow-up besøg.

8.2. Patient quality-of-life spørgeskema

QOL-skemaer vil regelmæssigt blive sendt til patienterne (med undtagelse af 1. gang og ved afslutning af strålebehandlingen). Han skal så sende skemaet tilbage til sekretariatet i en frankeret, adresseret kuvert. Spørgeskemaet skal udfyldes ved indgang i studiet (ved start af radioterapi), ved afsluttet strålebehandling (i den sidste uge afleveres til onkologen). Yderligere QOL follow-up er kalkuleret fra dato for start af RT og QOL-skemaet skal udfyldes ved 3 og 6 måneder, 1, 2, 4, 6, 8, 10 og 15 år.

8.3. Procedurer forud for inklusion

8.3.1. Information til patienten

Patienten informeres om forsøget af behandlende læge på det tidspunkt, hvor diagnosen lokaliseret prostatakræft er stillet. Det anbefales overfor patienten, at denne medbringer pårørende eller anden bisidder til informationen, og gentagelse af informationen tilbydes.

Patienten får såvel mundtlig som skriftlig information om studiet, om behandlingerne i de to mulige behandlinger og om principper i randomisering i forsøget. Patienten skal også informeres om at deltagelse i studiet er frivillig, og at han med regelmæssige mellemrum vil modtage QOL-skemaer, og at han kan trække sig ud af studiet til enhver tid. Der skal gives information om registrering af data som led i studiet og om blodprøve til biologisk studie (Vækstfaktorer og proteinbestemmelser, se afsnit 8.3.4). Hver enkelt patient skal give sin underskrift på patientinformation før indgang i studiet (Appendix VII).

Patienten har altid minimum 24 timers betænkningstid om at indgå i forsøget. Der udleveres altid navn og telefonnummer på kontaktperson som kan kontaktes mhp. uddybende spørgsmål vedrørende protokollen.

8.3.2. Patient log.

Hvert center skal have en log over patienter som screenes til dette studie og som ikke inkluderes på trods af at de opfylder inklusionskriterierne.

8.3.3. Ved behandlingsstart

Når patienten har accepteret at deltage i studiet, vil han få udleveret det første QOL-skema. Lægens evaluering af seksualfunktionen, vandladnings- og tarmfunktion registreres i CRF forud for start af behandlingen.

8.3.4. Vækstfaktorer og proteinbestemmelse som en korrelation til tumorbyrden (Dette er en optionel undersøgelse, som ikke kræves som led i protokollen)

Separat glas (10 ml) med EDTA-plasma (lilla) og heparin-plasma (grøn) og serum indhentes fra hver patient før start af behandlingen og 1 og 4 år for proteinbestemmelse (proteommix), basal FGF, VEGF og EGF og andre mulige prædiktive faktorer for respons og effekt.

Materialet fryses ned og transporteres i frosset tilstand til Umeå, hvor undersøgelse af ovennævnte vækstfaktorer og proteiner foregår. Overskydende biologisk materiale destrueres.

8.4. Behandling ved progression

Ensartede behandlingsrutiner skal bruges til patienter der progredierer efter behandling i begge de to behandlingsarme.

Biokemisk progression

Der anbefales ingen ændring i behandling. Hvis hormonterapi opstartes, så anbefales det at man afventer at PSA stiger til over 10. Knogleskanning skal altid udføres før opstart af hormonbehandling. Hormonbehandling bør ikke startes før PSA progression er verificeret. Efter biokemisk progression er behandlingen optionel, men patienten skal fortsat følges iht. protokollen (hver 6. måned).

Lokal progression

Behandlingen er optionel. Efter lokal progression skal patienten fortsat følges iht. Protokollen (hver 6. måned).

Metastatisk progression

Efter metastatisk progression bør alle patienter behandles med medicinsk eller kirurgisk kastration. De skal herefter alene følges mhp. død og dødsårsag.

8.5. Patienten ønsker at trække sig ud af studiet

Patienten kan til enhver tid trække sig ud af studiet. Dato og årsag til at patienten trækker sig ud skal rapporteres i CRF. Hvis patienten tabes af follow-up skal dato og årsag for dette rapporteres i CRF. Dette betyder ikke at patienten udgår af studiet. Alle patienter der randomiseres skal følges indtil endepunktet er nået, uanset han modtager anden behandling. Analyser af studiet vil følge *intension-to-treat* princippet.

9. Flow charts

Time point (from start of treatment)	RT-patient ^b	Patients questionnaire QoL
Visit window: Year 1: ± 14 days Thereafter: ± 28 days		
Entrance	Dr	X ^a
End of radiotherapy	Dr	X ^a
3 months	Dr	X
6 months	Dr	X
9 months	Dr	
1 year	Dr	X
Every 6 months until distant progression	Dr	
2 years		X
4 years		X
6 years		X
8 years		X
10 years		X
15 years		X
a) QoL form is given to the patient by the doctor		
b) The patient should be seen by a physician (oncologist/urologist/surgeon) at follow up		

10. Effekt evaluering

10.1. Respons

10.1.1. PSA respons

PSA-respons er defineret som PSA < 1,0 µg/l.

10.2. Progression

Tid til progression af den maligne sygdom regnes fra start af behandlingen til den dag hvor progressionen først mistænkes. Denne mistanke skal verificeres af yderligere forværring af efterfølgende målinger eller ved undersøgelser som verificerer progressionen. Kun i ganske specielle situationer, hvor der fremkommer meget klar forværring, kan progressionen erklæres ud fra én evaluering, og i så fald kan en ny behandling starte med det samme.

10.2.1. Mistanke om progression

1. Progression af PSA
2. Stigende se-creatinin.
3. Forværring af vandladningsgener eller urinretention
4. Stigende ALP (alkalisk fosfatase)
5. Cancerrelateret fald i hgb.
6. Lymfødem.
7. Hydronefrose

10.2.2. Progression

”Progression” er almindeligvis bestemt, når tidligere mistænkt symptom eller klinisk tegn forværres og dermed konfirmerer ”progression”. Det foretrækkes at progression verificeres af flere symptomer eller af objektive undersøgelsesmetoder. Hvis der er nogen form for mistanke om at symptomerne kan skyldes andre årsager, anbefales det at man afventer mindst 1 måned før man erklærer progressionen og anfører det i CRF og opstarter en terapi.

10.2.3. PSA-progression

PSA-progression defineres efter ASTRO/Phoenix definitionen som en stigning på PSA på +2,0 ng/ml over nadir (på 3 efter hinanden følgende målinger med mindst 1 måned mellem hver). Bouncing PSA anses ikke som udtryk for progression. CRF udfyldes ved progression.

Lokal progression

Lokal progression defineres som tumor-induceret ændring i vandladning (hyppighed, urgency eller obstruktion) af en størrelsesorden som gør en behandlingsændring nødvendig (TUR-P eller kastration). Hvis TUR-P foretages pga. en striktur som ikke skyldes tumorobstruktion, skal obstruktionen angives som en bivirkning til strålebehandlingen i CRF.

CRF skal udfyldes ved lokal progression.

Metastatisk progression

Metastatisk progression evalueres ved retrospektiv metode. Dette betyder at cancerrelaterede smerter eller andre symptomer på metastaser skal verificeres med røntgen, knoglescintigrafi, CT-skanning, MR-skanning eller UL-skanning. Hvis det er nødvendigt for verifikation af metastaser, så anbefales det at der tages en biopsi.

Progressionen kan verificeres øjeblikkeligt

- hvis det er nødvendigt at bruge opioid-analgeticum for cancerrelaterede smerter.

- hvis der er hot-spots på knoglescintigrafi eller synlige metastaser på røntgenundersøgelser.

10.3. Bivirkninger

Bivirkningerne skal rapporteres iht. de nationale retningslinier og skal anføres i CRF. Symptomer relateret til tumorprogression anses ikke for at være bivirkninger.

10.3.1. Adverse events (AE)

Bivirkninger som er relateret til behandlingen under studiet skal rapporteres i CRF. Graderingen foretages iht. RTHG/EORTC. For AE (undtagen blære- og tynd-

/tyktarm) benyttes common terminology criteria for adverse events (CTC-AE) version 3.0.

10.3.2. Serious adverse events

Alvorlige bivirkninger som under studiet skal rapporteres til A+-Science, Umeå. Indlæggelse pga. en alvorlig bivirkning relateret til behandlingen skal rapporteres indenfor 10 dage til A+-Science, Umeå, på fax +46 90 154967.

Symptomer og død som anses relateret til progression af kræft anses ikke for at være en bivirkning.

Alvorlige bivirkninger er dem som er livstruende eller kan give alvorlige, vedvarende skadevirkning eller dysfunktion i en grad som gør hospitalsbehandling nødvendig.

Gradering af toxicitet foretages i henhold til RTOG/EORTC. For bivirkninger (undtagen blære samt tynd- og tyktarm) benyttes common terminology criteria for adverse events (CTC-AE) version 3.0.

11. Definition af endepunkter

1. PSA-progression iht. ASTRO-definitionen eller klinisk progression.
2. Biokemisk sygdomsfri overlevelse, PSA-progression Er ikke sket i henhold til ASTRO-definitionen.
3. Klinisk sygdomsfri overlevelse defineres som tiden uden symptomer på lokal progression eller metastaser.
4. Cancerspecifik overlevelser for prostatakræft som defineret nedenfor.
5. Livskvalitet 2 og 4 år efter behandlingen, specielt seksualfunktion, vandladnings- og tarmrelaterede effekter.

11.1. Død

CRF skal udfyldes.

Død skal klassificeres efter

1. Død af prostatacancer.
2. Død af andre sygdomme, hvor prostatacancer er en væsentlig medvirkende årsag. Dette betyder at mindst tegn på progression, dissemineret sygdom eller betydelig anæmi er tilstede.
3. Død som alene skyldes anden sygdom. Sygdommen som er årsag til død skal defineres.
4. Død af ukendt årsag.

12. Behandling af data og statistisk bearbejdning.

Forsøget vil i Danmark via fællesanmeldelse i Regionerne blive anmeldt til Datatilsynet, og lov om behandling af personlige oplysninger vil blive overholdt.

12.1 CRF

For hvert besøg skal CRF udfyldes. Investigator på det lokale center er ansvarlig for at indhente kildedata, hvis patientens kontrol foregår i en anden klinik.

12.2. Livskvalitet

Prostate cancer symptom scale (PCSS) vil blive brugt til livskvalitetsundersøgelsen. Patienterne vil regelmæssigt (med undtagelse af 1. og 2. gang) modtage

livskvalitetsskema med posten. Han skal returnere livskvalitetsskemaet i en frankeret og adresseret kuvert. Skemaet sendes til det nationale datacenter.

12.3. Monitorering

Monitoreringsfunktionen indenfor studiet vil foregå ved et Clinical Research Organisation (CRO) (A+Science, Umeå) eller af en lokal monitor. Monitorerne vil arbejde i henhold til CRO's monitorerings SOP. Monitorerne vil etablere og vedligeholde kontakten mellem studiekoordinatorene og investigatorene. Monitoreringsbesøg vil blive foretaget på hvert enkelt center med en hyppighed sv.t. inklusion af patienter, men gennemsnitligt 2 x pr. år.

12.4. Databehandling

Afdeling for Onkologi, Umeå Universitetshospital vil varetage randomisering og datasekretariat (appendix VIII). De signerede, originale CRF skal faxes til A+Science, Umeå (fax +46 9015 4967) indenfor en måned. Originalen skal beholdes indtil monitorering er gennemført. CRF vil blive udfyldt manuelt.

12.5. Antal patienter og styrkeberegning

12.5.1 Bestemmelse af patientantal

En forventet sandsynlighed for recidivfrihed (PSA- eller klinisk) for patienter som modtager konventionel fraktionering af den samme population som inkluderes i studiet anses for at være 70% 5 år efter behandling, og efter hypotesen forventes sandsynligheden for recidivfrihed i patienter som randomiseres i den HYPO-fraktionerede RT-arm at være 80% 5 år efter behandling. Ved brug af log-rank-tests vil behov for antal udfald med signifikansniveau på 0,05 og en styrke på 80% til testning af forbedret recidivfrihed blive beregnet til 148. Med en forventet rekrutteringshastighed på 20 patienter pr. måned og en follow-up periode på 3 år efter den sidst randomiserede patient, er det nødvendigt med 296 patienter i hver randomiseringsarm. Der forventes en samlet rekruttering over 4 år og en samlet varighed af forsøget (rekruttering og follow-up) på 7 år.

12.6 Løbende safety-analyse

Safety-analysen er planlagt til udførelse efter de første 100 patienter er fulgt i 12 måneder (estimeret til at foregå 40 måneder efter start af behandling af den første patient).

Formålet med denne interimanalyse er at gennemføre en *safety*-analyse med hensyn til PSA-respons og akutte/sene rektale bivirkninger.

Indtil data er tilstede for de første 100 patienter er det tilladt at rekruttere 300 patienter til studiet.

Analysen skal gentages efter 200 og 300 patienter som er fulgt i 12 måneder.

- PSA-respons efter 1 og 2 år vil blive defineret som fraktionen af patienter med PSA < 1,0 µg/liter efter 1 og < 2,0µg/liter efter 2 år. Der bør ikke være mere end 20% forskel i de to arme
- Rektal toxicitet vil blive evalueret ved at antallet af rektalblødninger i den konventionelle arm er max. 13% og i hypoarmen er max. 25%.
- Erektiv dysfunktion, inkontinens og vandladning vil blive evalueret efter 1 og 2 år

12.7 Statistisk analyse

Studiet vil blive evalueret i henhold til *intention to treat*-metoden. Disse patienter vil blive evalueret i behandlingsgruppe (patienter som findes at have fejldiagnosticeret cancer eller som allerede har fået behandling for en anden malign sygdom) vil blive ekskluderet ved den endelige evaluering.

Årsagsspecifik- og sygdomsfri overlevelse vil blive analyseret med stratificeret *Cox proportional hazards model*. I analyse af årsagsspecifik overlevelse vil udfald blive defineret som død pga. prostatacancer, hvorimod sygdomsfri overlevelse, lokal progression, metastatisk progression og prostatacancer-død blive anset for udfald.

12.8 Randomisering

Patienter som kan indgå i projektet vil blive randomiseret til én af de to behandlinger. Når den ansvarlige læge har modtaget underskrevet, informeret samtykke fra patienten og fundet patienten egnet til studiet, skal lægen ringe til randomiseringscentret i Umeå (+46 90 785 19 90), hvor randomiseringen vil blive foretaget. Spørgsmål vil blive stillet ud fra en tjekliste for at verificere at patienten er egnet. Herpå skal patientens initialer og fødselsdag (i nogle tilfælde navn og adresse) blive noteret på centret, og patienten vil få tildelt det næstfølgende kodenummer iht. stratificeringskategori. Den tildelte behandling til den pågældende patient vil blive meddelt lægen, og herefter kan patienten ikke blive ekskluderet fra evaluering i studiet. En skriftlig bekræftelse af randomiseringen vil blive sendt til investigator sammen med det anbefalede follow-up program for patienten, som skal opbevares sammen med CRF.

Proceduren kan også foregå på hjemmesiden <https://studies.oc.umu.se/hypo/> eller med fax (+46 90 12 74 64).

12.8.1 Stratificering

- Center
- T-stadie T1c-T3a (T1c-T2;T3a)
- Gleason score G1 2-6; G17; G18-10
- PSA ≤ 10 ; > 10

13. Adgang til kilddata/dokumenter

Investigatoren må sikre adækvat og præcis registrering for at muliggøre gennemførelse af studiet således at fuld dokumentation af studiedata kan verificeres. Disse dokumenter skal klassificeres ind i separate kategorier (1) *investigators file* (2) patienternes kliniske kilddata.

Investigator må sikre at disse to kategorier af kilddata arkiveres i mindst 10 år efter afslutning eller afbrydelse af studiet.

Investigator skal på anmodning fremvise studiedokumenter og journaler til monitor.

Hvis der opstår specielle problemer og situationer, hvor der kræves statslige audits/inspektioner vil det også være nødvendigt at kunne få adgang til det komplette studiemateriale, under forudsætning af at patienten er beskyttet af tavshedspligt.

14. Ethiske overvejelser

Studiet bliver udført i henhold til de etiske rekommandationer i Helsinki-deklarationen II.

15. Finansiering

Studiet er initieret af en kollaborativ gruppe, som består af investigator og deltagende centre. Studiet modtager støtte fra Nordisk Cancerunion. Ansøgning om økonomisk støtte vil blive sendt til lokale og nationale cancerfonde. Den kollaborative gruppe har ingen tilknytning til Nordisk Cancerunion eller de lokale nationale cancerfonde, der ansøges om økonomiske midler.

Den økonomiske støtte dækker udgifter til indsamling af data og til monitorering af studiet. Der ydes ikke økonomisk støtte til de deltagende afdelinger eller til personale tilknyttet disse som led i udførelse af forsøget. Der ydes ikke vederlag til forsøgspersoner.

16. Ejerskab og publikation af forsøget resultater

16.1. Ejerskab af data

Data ejes af den kollaborative gruppe som består af investigator og deltagende centre.

16.2. Publikation

Alle præsentationer af data fra dette studie i form af foredrag og publikationer kan kun foregå efter enighed med studiekoordinatorerne og *The Scientific Committee*, som vil blive udpeget senere. Resultaterne af studiet vil blive indsendt til et internationalt anerkendt medicinsk tidsskrift.

Det er intentionen med dette studie at analyse af de primære endepunkter ikke skal foretages før det nødvendige antal events er opnået. Hvis en anden exceptionel omstændighed opstår, kan studiet dog publiceres tidligere efter godkendelse af *The Scientific Committee*. Det forudses at manuskriptet skrives af deltagerne i studiet. En *writing committee* vil blive udpeget. Alle deltagende klinikere og deres afdelinger vil blive omtalt i manuskript eller på poster eller vist på et billede ved en mundtlig fremstilling af data. Det er tilladt enhver kliniker – efter kontakt med studiekoordinatorerne – at tage del i det arbejde som er nødvendigt for at evaluere data og forberede manuskriptet. Enhver deltager i studiet må bruge dele af data til en mere specialiseret analyse efter godkendelse af studiekoordinatorerne, og publikationen skal foregå i henhold til de ovenstående regler.

17.0 Reference liste

- [1]. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, Hunt M, Kaplan E, Epstein BE et al. Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen > or = 10 NG/ML :see comments:. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**:861-8.
- [2]. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(5):1011-8.
- [3]. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(3):491-500.
- [4]. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1999;**5**(3):152-8.
- [5]. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 G with 78 Gy for Prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;**18**(23):3904-11.
- [6]. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(5):1097-105.
- [7]. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;**71**(1):29-33.
- [8]. Sandler HM, McShan DL, Lichter AS. Potential improvement in the results of irradiation for prostate carcinoma using improved dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**22**:361-7.
- [9]. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, McShan DL, Fraass BA. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;**16**:193-200.
- [10]. Balter JM, Chen GT, Pelizzari CA, Krishnasamy S, Rubin S. Online repositioning during treatment of the prostate: a study of potential limits and gains. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**27**:137-43.
- [11]. Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Littles JF, Bree RL, Ten Haken RK. Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers: technical feasibility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**:1281-6.
- [12]. Sandler HM, Bree RL, McLaughlin PW, Grossman HB, Lichter AS. Localization of the prostatic apex for radiation therapy using implanted markers :see comments:. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**27**:915-9.
- [13]. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, van Os M, Janssen M, de Boer HC et al. Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol* 1999;**51**(3):237-48.
- [14]. Ploeger LS, Frenay M, Betgen A, de Bois JA, Gilhuijs KG, van Herk M. Application of video imaging for improvement of patient set-up. *Radiother Oncol* 2003;**68**(3):277-84.

- [15]. Bergstrom P, Lofroth PO, Widmark A. High-precision conformal radiotherapy (HPCRT) of prostate cancer--a new technique for exact positioning of the prostate at the time of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**(2):305-11.
- [16]. Fransson P, Löfroth PO, Franzén L, Henriksson R, Bergström P, Widmark A. Acute side effects after dose-escalation treatment of prostate cancer using the new urethral catheter BeamCath technique. *Acta Oncol* 2001;**40**(6):756-65.
- [17]. Fransson P, Bergström P, Löfroth PO, Widmark A. Prospective evaluation of urinary and intestinal side effects after BeamCath stereotactic dose-escalated radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002;**63**(3):239-48.
- [18]. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(3):635-42.
- [19]. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**(5):1095-101.
- [20]. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**50**(4):1021-31.
- [21]. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**(1):6-13.
- [22]. Mohan DS, Kupelian PA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(3):575-80.
- [23]. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**56**(84):1093-104.
- [24]. Dasu S. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Jun;**19**(5):289-301
- [25]. ICRU Report 50: "Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy". International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, D.C. 1993.
- [26]. ICRU Report 62, "Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy", International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, D.C.1996
- [27]. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in med with clinically localized prostate cancer : Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006: **65**(4):965-74.

18.0 Signature

I agree to conduct the study in accordance with the protocol described in this document and in compliance with ethical principals that have their origin in the Declaration of Helsinki and applicable regulatory requirements.

Study: Phase III study of HYPO-fractionated Radiotherapy of Intermediate risk Localised Prostate cancer (HYPO-RT-PC)

Name, Academic Degree: _____

Centre: _____

Function: _____

Institution: _____

Address: _____

E-mail: _____

Date: _____ Signature: _____

Appendix I

TNM-CLASSIFICATION

UICC 2002 Sixth Edition (modified version)

T- Primary Tumour

TX primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

T1 - Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging.

T1a – Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected

T1b - Tumour incidental finding in more than 5% of tissue resected.

T1c - Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA).

T2 – Tumour confined within prostate¹

T2a - Tumour involves ½ or less of a lobe

T2b - Tumour involves more than ½ of a lobe, but not both lobes

T2c - Tumour involves both lobes

T3 - Tumour extends through the prostatic capsule².

T3a - Extracapsular extension (unilateral or bilateral)

T3b - Tumour invades seminal vesicle(s)

T4 – Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles;

bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, or pelvic wall

Notes: 1. Tumour found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or visible by imaging, is classified as T1c.

2. Invasion into the prostatic apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.

Appendix II

WHO GRAD – definition

Points	Performance status (WHO) – Engelsk
0	Able to carry out all normal activity without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair

Appendix III

PATIENTS MED MULIGHED FOR INKLUSION I HYPO-STUDY

1. Patienter med **intermediær risiko prostata cancer** med klinisk stadium T1c- T3a med 1 eller 2 af følgende risiko-faktorer; T2c-T3a eller Gleason ≥ 7 eller PSA > 10 ; i henhold til TNM klassifikation system UICC 2002 (Appendix I).

2. Alle patienter skal være N0.

Stadieinddelings-procedure.

- Patienter med T1c-T2b, PSA ≤ 20 $\mu\text{g/L}$, Gleason ≤ 6 anses for at være lymfeknude-negative.
- Patienter med T1c-T2b, PSA ≤ 10 $\mu\text{g/L}$, Gleason 7 anses for at være lymfeknude-negative.
- Hos alle andre patienter skal der foretages lymfeknudestaging operation, som mindst omfatter bilaterale obturatorius-regioner, svarende til almindelig praksis på det pågældende center. Staging operation kan foretages hos alle patienter, hvis det er rutine på det pågældende center

3. All Patients M0

4. PSA ≤ 20 $\mu\text{g/L}$

Intermediær risiko prostata cancer (1-2 risiko faktorer)

1 Risiko faktorer

T-stadium	Gleason	PSA
T1c-T2	2-6	> 10
T1c-T2	7-10	≤ 10
T3a	2-6	≤ 10

2 Risiko faktorer

<i>T1c-T2</i>	7-10	$>10 \leq 20$
T3a	7-10	≤ 10
T3a	2-6	$>10 \leq 20$

Appendix IV

Guldmarkører

Guldmarkøerne er typisk ca. 5 mm lange og ca. 1 mm i diameter. Almindeligvis implanteres 3 guldmarkører for at undgå unøjagtighed i form af migration eller rotation af kirtlen. Markøren implanteres ofte under vejledning af transrektal UL-skanning. Man anbefaler at implantationen sker mindst 3 uger før der foretages dosisplanlægnings CT-skanning for at undgå at patienten skannes med ødem af kirtlen. Guldmarkøerne placeres med fordel således at én lægges til venstre side i basis, én lateralt i højre side og en tredje placeres ved apex i venstre side.

Ved hjælp af elektronisk portial imaging (EPID) kan der tages to ortogonale billeder med brug af ca. 5 monitor-units. Registrering af markøerne kan gøres i forhold til et referencebillede (referencebilledet kan foretages efter simulering eller en digital rekonstruktion af CT-skanning (DRR)). Positionen af behandlingslejet kan så korrigeres for at opnå optimal match af markøerne fra portbillede og DRR.

Alternativt kan verifikation af markøerne blive udført med kV-billeder eller kV/mV-røntgenbilleder eller i form af volumetrisk imaging (cone beam CT).

Verifikation og korrektionsprocedurerne skal udføres forud for behandling af hver fraktion af patienter i begge arme.

Strålebehandlingen skal starte umiddelbart og så hurtigt efter registrering og korrektion som muligt for at minimere en yderligere bevægelse af prostata.

Appendix V

Instruktion for rapportering af radioterapi QA-data i HYPO-RT-prostata studiet.

Radioterapi-relaterede data skal samles og registreres af sygehuset for hver enkelt patient.

Alle data skal kopieres til CD. For hver CD skal der laves et *directory* med navnet "xxx", hvor xxx er patientens randomiseringsnummer (altid 3 cifre; start med 0 hvis nødvendigt).

- Ved eksport fra TPS skal alle CT-billeder, strukturer (CDV, PTV, rektum, anal kanal, blære, caput femoris, (bulbus penis), body outline), plan og dosisfordelinger foreligge i DICOM-RT-format. Man skal inkludere antal fraktioner og dosis pr. fraktion (i Gy), når man foretager en DICOM-eksport.
- Gem alle DICOM-filer i et sub-directory som får navnet DICOM under directory "xxx".
- Eksport DVH for hver struktur og samlet for alle indtegnede strukturer inkl. Body-outline i ASCII-format. DVH skal eksporteres med dosis fortrinsvis angivet i relative værdier (procent) med en *dose-bin-width* $\leq 0,5\%$. Tilsvarende volumina skal angives i procent af det totale strukturvolumen. Navngiv hvert og de samlede DVH-filer xxx_dif.txt og xxx_com.txt og gem dem i et sub-directory som navngives "DVH".
- "Radioterapi QA" udfyldes. Navngiv filen xxx_QAform.doc. Gem det komplette skema på CD-R under directory xxx.
- Data til RT-QA sekretariat. Marker venligst CD-R med "HYPO-RT-PC", randomiseringsnummer på patienten og hospitalsnavnet, send CD til Eva Englund, Radiofysik, Klinikgatan 7, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85, Lund.