

Forstudium til vurdering af metode i "Feasibility studium med
henblik på indtroduktion af ^{64}Cu -ATSM som hypoksi tracer hos
patienter med cervixcancer"

24. august 2011
Henrik Hansen

Journalnummer: H-2-2011-076

Indholdsfortegnelse	
FORSØGSCENTRE	3
BAGGRUND	4
CERVIXCANCER	4
HYPOXI	4
CU-ATSM	5
PIMONIDAZOL	6
ENDEPUNKTER	7
PATIENTUDVÆLGELSE	7
INKLUSION	7
EKSKLUSION	7
PATIENTUNDERSØGELSER	8
FØR INDGANG I PROTOKOLLEN	8
FØR KIRURGI	8
UNDER KIRURGI	8
METODE	8
PIMONIDAZOL MARKERING	9
OPERATION	9
FIKSERING AF OPERATIONSPRÆPARAT	9
CT SKANNING AF PRÆPARAT	9
PATOLOGI	9
VOLUMENSAMMENLIGNING	10
OPFØLGNING	11
STATISTIK	11
BIVIRKNINGER	11
PIMONIDAZOL	11
ALVORLIGE HÆNDELSER (SERIOUS ADVERSE EFFECT SAE)	11
ALVORLIG HÆNDELSE ELLER ALVORLIG BIVIRKNING	11
RAPPORTERING TIL MYNDIGHEDER	12
VIDENSKABSETISKE OVERVEJELSER	12
GENERELT	12
HVERVNING AF PATIENTER	12
INFORMATION OM FORSØGET	12
RISIKOVURDERING	13
FORVENTEDE FORDELE FOR INKLUDEREDE PATIENTER, ANDRE PATIENTER OG FORSKNING GENERELT	13
OFFENTLIGGØRELSE	15
TILGÆNGLIGHEDEN AF OPLYSNINGER FOR FORSØGSPERSONER	15
ØKONOMI	15
VEDERLAG ELLER UDGIFTSGODTGØRELSE	15
REFERENCER	16
APPENDIX	18
DELTAGERINFORMATION	18

Forsøgscentre

Radioterapiklinikken
Finsenscentret afsnit 3994
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Sponsor: Professor, Klinikchef, Overlæge,
Dr. Med. Svend Aage Engelholm
Telefon: 35454088
Forsøgsansvarlig: Klinisk Assistent, Læge
Henrik Hansen
Telefon: 35459512
Forskningsansvarlig fysiker, Per Munck af
Rosenschöld

Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk
Afdeling
PET Sektion, afsnit 3982
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Overlæge, Ph.D. Annika Loft
Overlæge, Ph.D. Ian Law
Overlæge Anne Kiil Berthelsen
Professor, Overlæge, Dr. Med. Andreas
Kjær

Gynækologisk Afdeling, Rigshospitalet
Juliane Marie Centret, afsnit 4032
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Professor, Overlæge, Dr. Med. Professor
Claus Høgdall

Patologiafdelingen
Juliane Marie Team, afsnit 5444
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Overlæge, Ph.D. Lotte Nedergaard

Baggrund

Cervixcancer

Cervixcancer (cancer colli uteri, livmoderhalskræft) udgår fra epitelet på portio og/eller i cervicalkanalen, og adskiller sig fra corpuscancer både i symptomatologi, ætiologi og behandling.

På Rigshospitalet får alle patienter, som henvises under diagnosen cervixcancer, foretaget Positron emissions tomografi (PET)/CT skanning med radioaktivt mærket flour-deoxyglukose (FDG) inden indlæggelse (1). Herefter indlægges de i gynækologisk klinik Y til stadietdeling i samarbejde med onkologisk klinik. Efter PET/CT-skanning og evaluering i universel anæstesi, visiteres patienterne til enten kirurgi eller strålebehandling med konkomitant kemoterapi (2).

Patienter med sygdom i stadium IB1 har klinisk tumor begrænset til cervix uteri eller præklinisk tumor > pT1A2, d.v.s. tumor har infiltrationsdybde > 5 mm, udbredning > 7 mm, men tumor måler ikke mere end 4 cm i diameter.

Patienter uden tegn på spredning til lymfeknuder bliver tilbudt kurativt intenderet kirurgisk behandling i form af radikal hysterectomi, og overgår herefter til fem års follow-up i gynækologisk afdeling. Overordnet for gruppen går det patienterne godt (3), men ved opfølgelse ses det at ca. 15% får recidiv af deres sygdom, oftest i form af lokalrecidiv. For denne gruppe tilbyder man kurativt intenderet strålebehandling med konkomitant kemoterapi. Denne gruppe har på trods af denne behandling en dårligere prognose end de øvrige patienter i stadium IB1, og kombinationen af kirurgi og strålebehandling er forbundet med forøget morbiditet for patienten.

Hypoxi

Hypoxi (lavt iltniveau) er et kendt problem i tumorer. Hypoxien opstår, fordi tumoren vokser hurtigere end kroppen kan nå at danne ny karforsyning ind i tumor. Den tilgængelige ilt i karrene må derfor diffundere længere i vævet, hvorved koncentrationen falder (diffusionsbetinget hypoxi/kronisk hypoxi). Samtidig er den karforsyning, der dannes, af en væsentlig ringere kvalitet, hvorfor der hyppigere opstår blodpropper i karrene, ligesom de også hyppigere kollapser. Herved ophører forsyningen pludseligt til et område af tumor (perfusionsbetinget hypoxi/akut hypoxi). De okklusioner, der skaber akut hypoxi, løser sig ofte hurtigt igen af sig selv, og den akutte hypoxi bliver derfor plastisk (4).

En væsentlig del af den antitumorale effekt af strålebehandling medieres af ilt via dannelse af skadelige frie iltradikaler. Der er således en direkte sammenhæng mellem

mængden af ilt til rådighed i tumoren og effekten af strålebehandlingen. Jo mere ilt der er til rådighed i vævet, desto bedre effekt af behandlingen. Omvendt ses det, at hypoxiske celler i høj grad udviser resistens over for stråler (5). Ligeledes udvikler disse celler alternative overlevelsesmekanismer for at kompensere for lav ilttension.

Hypoxi er blevet associeret til en forhøjet risiko for lokalrecidiv efter behandling, samt øget risiko fjernmetastaser. Således er forekomsten af hypoxi i tumorer ofte for en negativ prognostisk markør. Dette er gældende uanset terapivalg, og forekomsten af hypoxi anses derfor for at være associeret med en mere aggressiv tumorfenotype (6), hvor man molekylærbiologisk kan observere opregulering af gener, der er til gavn for tumor i form af bl.a. overlevelse og metastasering. Man har arbejdet med forskellige metoder til at detektere hypoxiske områder i tumor.

Den mest veletablerede metode er brugen af ilt-elektroder (Eppendorf PO₂ Histogram). Denne metode anvender invasive elektroder og er derfor ikke praktisk i en klinisk hverdag. Ligeledes er flere hypoximarkører testet op imod resultater fra iltelektroder med god korrelation (7-9), men fælles for disse er, at de kræver væv fra tumor til undersøgelsen, hvilket heller ikke er foreneligt med den kliniske situation. Man har derfor søgt efter alternative non-invasive teknikker, og flere PET markører (tracere) er udviklet. (10). Af disse er nitroimidazolerne koblet til radioaktive isotoper de mest velafprøvede. Fælles for denne gruppe er dog, at der kun er en relativ beskedent overvægt af optagelse i hypoxisk væv, hvorfor kvaliteten af undersøgelserne ofte er lav.

Cu-ATSM

Siden 1997 har et stigende antal undersøgelser anvendt Cu(II)-diacetyl-bis(A/4-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM) som PET tracer, hvor forskellige radioaktive isotoper af kobber (⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu samt ⁶⁴Cu) har været anvendt (11-15). Den endelige mekanisme for optagelsen af Cu-ATSM ind i cellen samt "trapping"-mekanismen er stadig ikke afklaret (6), men fælles for de fleste studier er, at anvendelsen af Cu-ATSM giver fine resultater af væsentlig højere kvalitet end nitroimidazolerne. Teorien er, at Cu-ATSM optages i alle celler. I hypoxiske celler reduceres Cu(II) til Cu(I), der dissocierer fra komplekset. Den frie Cu(I) kan binde til intracellulære proteiner, hvorved det fanges i cellen irreversibelt. Denne proces kræver velfungerende mitochondrier, og der vil derfor ikke ske en akkumulering i nekrotiske områder (6,14). I normoxisk væv vil der være en overvægt af oxidering af Cu(I) til Cu(II), der igen kan forlade cellen, ligesom frit Cu(I) og Cu(II) aktivt kan transporteres ud af cellen under forbrug af ATP (14).

Pimonidazol

En anden metode til at undersøge graden af hypoxi er ved hjælp af stoffet Pimonidazol. Pimonidazol tilhører gruppen af nitroimidazoler og er alment accepteret som en god immunohistokemisk hypoximarkør. Stoffet injiceres i en vene og vil herefter optages i hypoxiske celler. Stoffet kan genfindes ved efterfølgende immunhistokemisk farvning af mikroskopi præparater fra fjernet væv.

Formål

Formålet er at undersøge metode til sammenligning af volumina fundet ved henholdsvis ^{64}Cu -ATSM baseret PET/CT og operations præparater immunohistokemisk farvet for Pimonidazol. I pilotprojektet arbejdes der udelukkende med metoden til denne sammenligning.

For at undgå unødige stråledosis til forsøgspersonerne, foretages der ikke ^{64}Cu -ATSM PET/CT skanning, men i stedet sammenlignes den immunhistokemiske undersøgelser af bortopereret tumorvæv farvet for pimonidazol, med den FDG-baserede PET/CT skanning, som indgår i den vanlige udredning af livmoderhalskræft.

Metoden skal efterfølgende bruges i protokol, hvor det undersøges om det med PET er muligt at kortlægge og mappe hypoksiske tumorområder. Her vil ^{64}Cu -ATSM-baseret PET/CT indgå på lige fod med blandt andet FDG-baseret PET/CT, alle sammenlignet i forhold til Pimonidazol markerede operationspræparater.

Forsøget er et pilot studie med 3 patienter.

Endepunkter

Det er muligt at udvikle metode til at sammenligne volumetrisk velafgrænsede områder påvist ved pimonidazolbaseret immunohistokemi i operationspræparater med volumina fundet ved FDG-baseret PET/CT fra patienter med cancer cervicis uteri stadium IB1

Patientudvælgelse

Patienter med lokal avanceret cervix cancer henvist til Gynækologisk Afdeling Y, RH, med henblik på kurativt intenderet kirurgisk behandling af stadium IB1 i form af hysterektomi.

Inklusion

1. Kvinde alder > 18 år
2. Histologisk verificeret planocellulært carcinom i cervix uteri
3. Sygdomsstadie IB1 vurderet ved undersøgelse i universel anæstesi i samarbejde mellem gynækolog og onkolog, jvf. FIGO stadietinddeling
4. FDG-optagende tumor ved den initiale PET/CT skanning
5. Vurderet operabel i form af hysterektomi.
6. Mundtligt og skriftligt samtykke samt fuldmagt
7. Normal S-Creatinin

Eksklusion

1. Neoadjuverende kemoterapeutisk behandling

2. Diabetes.
3. Allergier over for kontraststoffer
4. Graviditet
5. Amning
6. WHO Performancestatus > 2
7. Patienter, der er frihedsberøvede i henhold til lov om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien.
8. FDG-optagende lymfeknuder ved den initiale PET/CT skanning.
9. Tilstande der udelukker patienten fra skanning, både CT og MR

Patientundersøgelser

Før indgang i protokollen

1. Patienten skal være vurderet i onko-gynækologisk regi med henblik på stadietildeling og mulighed for kirurgisk behandling.
2. Anamneseoptagelse, aktuel medicin, komorbiditet samt objektiv undersøgelse inklusiv vurdering af WHO performance status (Journaloptagelse).
3. Undersøgelse for dissemineret sygdom ved helkrops PET/CT skanning.
4. Blodprøver: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase.
5. Screening i henhold til inklusion og eksklusionskriterier

Før kirurgi

1. Pimonidazol injektion (se metode afsnit)
2. Anæsthesitilsyn
3. Vanlig præoperativ setup

Under kirurgi

1. Operationspræparat sendes til patologi og skanning

Efter kirurgi overgår patienten til vanligt follow-up program i henhold til DGC's guidelines

Metode

Efter primær samtale med journaloptag samt underskrift af samtykkeerklæring udføres følgende procedurer:

Pimonidazol markering

For at sikre god fordeling af Pimonidazol, udføres injektionen på indlæggelsesdagen for operation. Pimonidazol injiceres i dosis svarende til 0,5 mg/kg.

Pimonidazol er en velkendt hypoximarkør og er efterprøvet i flere studier (7,16). Ved den patologiske undersøgelse af operationspræparatet vil Pimonidazol farvning således danne reference for de ovenfor beskrevne målinger målinger.

Operation

Udføres på Gynækologisk Afdeling Y, Rigshospitalet efter gældende retningslinjer. Operationspræparatet markeres for tredimensionel orientering, således at det efterfølgende er muligt at orientere præparatet som in situ. Sendes herefter til skanning og patologi. Præparatet transporteres i beholder med Ringer-Lactat på is

Fiksering af operationspræparat

Operationspræparatet fikseres i 10% formalin og kan efterfølgende parafinindstøbes til videre patologiundersøgelser.

CT skanning af præparat

Før og efter fiksering og indstøbning foretages der CT skanning af præparatet. Skanningsbilleder indgår i beregningerne af deformation i forbindelse med volumensammenligning.

Patologi

Der foretages immunohistokemisk farvning af snit for:

1. Pimonidazol
2. Molekylære markører:
 - I. HIF1 α
 - II. HIF2 α
 - III. GLUT1
 - IV. VEGF

Resultater indtegnes, uploades til Velocity AI og indgår i volumensammenligningen

Herudover foretages der vanlig patologisk undersøgelse for at sikre radikalitet af operationen

Alle antistofferne er kommercielt tilgængelige.

Som en del af standard udredningen, udfører patologisk afdeling mikropi undersøgelse af patientens tumor. Der skæres blokke af ca 3 millimeters tykkelse. Fra hver af disse blokke skæres mikrometer snit til mikroskopi. I dette forsøg udtages yderligere et snit fra hver blok for hver markør, altså maksimalt 70 snit pr patient.

Efter endt undersøgelse opbevares patientens cervixpræparat på Patologisk Afdeling, Rigshospitalet i henhold til gældende guidelines for behandling af cervixcancer samt nationale guidelines om vævsbanker.

Objektglas med de for forsøget relevante snit vil efter affotografering blive opbevaret aflåst hos den forsøgsansvarlige i afdelingen i regi af Dansk Cancer biobank og deres gældende regler. Efter 10 år vil det derfor blive vurderet om vævet skal destrueres eller om der skal ansøges om forlængelse af opbevaring. Dette gøres såfremt der opstår behov for revision af forsøgsresultaterne. Resterende cervixmateriale opvares af Patologisk Afdeling som ovenfor anført.

Volumensammenligning

Alle voluminae indtages i multi-modality registration programmet Velocity AI. Her kan billederne coregistreres ved hjælp af deformable image registration (B-spline/demons algorithm) og man kan således sammenligne de optegnede voluminae. Korrelation mellem de enkelte voluminae udføres med Pimonidazol markeringerne som standard, og afvigelse beregnes ud fra dette.

Opfølgning

Udover at indgå i projektet følger patienterne deres vanlige udrednings-, behandlings- og kontrolforløb jvf. DGC's guidelines.

Statistik

Resultaterne fra volumensammenligningen vil blive testet statistisk. Der udføres non-parametrisk statistik til brug på kontinuerte data.

Bivirkninger

Pimonidazol

Pimonidazol er beslægtet med misonidazol og nimorazol, stoffer der enten er afprøvet eller fast anvendes i farmakologiske doser i den daglige strålebehandling af hoved-halscancere. I den forbindelse er der observeret lette forbigående CNS symptomer og polyneuropati. Da Pimonidazol i dette forsøg anvendes i sporstof koncentrationer, forventes der ikke bivirkninger.

Alvorlige hændelser (Serious Adverse Effect SAE)

Hændelser, bivirkninger, uventede bivirkninger og alvorlige bivirkninger ved forsøget registreres som beskrevet under opfølgningsafsnittet og noteres i patientens journal og CRF. Desuden underretter den forsøgsansvarlige (læge Henrik Hansen) omgående den videnskabetiske komite. Indberetningen ledsages af kommentarer om eventuelle konsekvenser for forsøget.

Alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning

En hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Undtagelse er indlæggelse på grund af praktiske/socialt årsager. Uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes hurtigst muligt til den forsøgsansvarlige.

Rapportering til myndigheder

Senest 90 dage efter forsøgets afslutning underrettes Videnskabsetisk komite at forsøget er afsluttet, og snarest muligt indsendes oplysninger om forsøgets resultater og bivirkninger til komiteen. Desuden indsendes liste over alle alvorlige bivirkninger og alvorlige hændelser en gang årligt i hele forsøgsperioden. Indberetningen vil være ledsaget af en vurdering af forsøgspersonernes sikkerhed.

Videnskabsetiske overvejelser

Generelt

Projektet gennemføres i overensstemmelse med den godkendte protokol og gældende lovgivning på området, desuden overholdes principperne i Helsinki-deklarationen. Oplysningerne vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven, afsnit 3 vedrørende patienters retsstilling. Projektet forudsætter godkendelse af den videnskabsetiske komité og Datatilsynet. Håndtering, bearbejdning og arkivering af data foregår på Radioterapiklinikken, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet i aflåste lokaler. Data fra forsøget opbevares i 15 år efter forsøgets afslutning. Data vil være lagret på lukket sikret drev hvor der udelukkende er adgang for de involverede medarbejdere.

Hvervning af patienter

I forbindelse med information om videre behandlingsplan efter staging universel anæstesi, informeres patienten om muligheden for deltagelse i igangværende forsøg på afdelingen. (er vedlagt protokollen som appendiks).

Informationssamtale og screening af patienten ud fra inklusion og eksklusions kriterierne og indhentning af informeret samtykke foretages af den forsøgsansvarlige.

Information om forsøget

Ved informationssamtale tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation, og en skriftlig patientinformation indeholdende samtykkeerklæring og fuldmagt udleveres til patienten (er vedlagt protokollen som appendiks). Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring og fuldmagt er udarbejdet i overensstemmelse med alle gældende myndighedskrav. Patienterne vil få både mundtlig og skriftlig information om projektet, og de oplyses om deres mulighed for at have en bisidder med ved samtalerne. Patienten informeres om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt. Det vil blive understreget mundtligt og i den skriftlige

patientinformation, at deltagelse er fuldstændigt frivillig og at et eventuelt tilsagn om deltagelse til hver en tid og uden begrundelse vil kunne trækkes tilbage. Dette vil ikke påvirke patientens efterfølgende behandling.

Der redegøres for projektets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen, for andre patienter og for forskningen. I detaljer beskrives de praktiske omstændigheder omkring skanninger og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici. Patienten gøres opmærksom på muligheden for betænkningstid og indhentning af supplerende information eventuelt ved fornyet samtale. Informationen tilstræbes givet i et for forsøgspersonen let forståeligt sprog. ”Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt” udleveres til forsøgspersonen ved informations-samtalen, hvor der også gøres opmærksom på muligheder for at finde oplysninger fra de videnskabsetiske komitéer om deltagelse i lægevidenskabelige forsøg. Hvis patienten ønsker at deltage i forsøget, skal denne efter nødvendig og passende betænkningstid (mindst 24 timer) afgive skriftligt informeret samtykke, inden inklusion i forsøget og inden eventuelle forsøgsspecifikke procedurer.

Den skriftlige patientinformation er udformet på dansk, og derfor indhentes kun informeret samtykke fra patienter, der forstår dansk.

Patienten og inkluderende læge skal underskrive og personligt datere samtykkeerklæringen. Patienten underskriver herudover en fuldmagt, der tillader direkte adgang til kildedata/dokumenter ved monitorering, auditering og inspektion. Original underskrevet samtykkeerklæring opbevares af investigator og en kopi lægges i journal. Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper, vil investigator eller anden læge med indsigt i forsøget informere patienterne derom. Informations samtale afholdes i aflukket samtalerum, således at forstyrrelser kan undgås.

Risikovurdering

Er beskrevet i detaljer i ovenstående afsnit om bivirkninger. Samlet vurderes risiko, ulempe, bivirkninger at være acceptable i forhold til potentielle fordele for patienten, projektets formål og fremtidige forskning.

Forventede fordele for inkluderede patienter, andre patienter og forskning generelt

Hypoxi er blevet associeret til en forhøjet risiko for lokal recidiv efter behandling ligesom der også findes øget forekomst af fjern metastaser. Således er forekomsten af hypoxi i tumorer ofte anset for en negativ prognostisk markør uanset behandlingsvalg. Det er derfor af væsentlig betydning at afsøge og optimere muligheder for påvisning af hypoxiske områder i tumorer med færrest mulige patientbivirkninger. Kommende forsøg med Cu-ATSM baseret PET/CT vil være med til dette.

På trods af radikal kirurgisk behandling af patienter med stadium IB1 cervix cancer ved man, at op mod 15 % af disse patienter risikerer at udvikle recidiv af sygdommen, en situation der meget vel kan relateres til en mere aggressiv cancerform associeret til hypoxi. Internationale forsøg har vist sammenhæng mellem højt Cu-ATSM optag og dårlig prognose hos patienter med stadium IB2-IVA cervix cancer.

På sigt er det forhåbningen, at information om hypoxigraden hos netop denne type patienter kan danne grundlag for en bedre selektering af patienterne, således at patienter med øget risiko for recidiv kan undgå operation med deraf følgende risiko og morbiditet, og i stedet gå direkte til strålebehandling.

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 offentlig tilgængelig ph.d. afhandling af klinisk assistent, læge Henrik Hansen. Klinisk assistent, læge Henrik Hansen vil være førsteforfatter, mens vejledere og samarbejdspartnere indgår som forfattere i et omfang og en rækkefølge, som afspejler deres deltagelse i projektet.

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.

Økonomi

Projektet initieres og udføres af klinisk assistent læge Henrik Hansen (investigator). Investigatoren har ingen personlig økonomisk interesse forbundet med udførelsen af forsøget. Investigatoren aflønnes af sygehusejerne og af forskningsfonde. Til forskning i implementering af ^{64}Cu -ATSM i behandlingen af cervix cancer, herunder aktuelle protokol, har investigator modtaget et legat på 500.000 kroner fra Dansk Center for Interventionel Radioterapi (CIRRO) til afholdelse af forsøgs- og lønudgifter til investigator.

Vederlag eller udgiftsgodtgørelse

Der ydes ikke honorar til forsøgspersonerne. Såfremt deltagelse i forsøget påfører patienterne yderligere transport udgifter, kan disse refunderes i henhold til gældende retningslinier. Patienten er forsikringsmæssigt dækket af vanlig patientforsikring under forsøget.

Referencer

1. A. Loft, A.K. Berthelsen, H. Roed, C. Ottosen, L. Lundvall, J. Knudsen, L. Nedergaard, L. Højgaard, and S.A. Engelholm, "The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study.," *Gynecologic oncology*, vol. 106, Jul. 2007, pp. 29-34.
2. Jacob Chr. Lindegaard, H. Roed, C. Palle, O. Mathiesen, and K. Kock, "Retningslinier for visitation , diagnostik , behandling og kontrol af cervix cancer," 2009, pp. 1-44.
3. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe, "Dansk Gynækologisk Cancer Database," 2008.
4. A.W. Fyles, M. Milosevic, R. Wong, M.-claire Kavanagh, M. Pintilie, A. Sun, W. Chapman, W. Levin, L. Manchul, T.J. Keane, and R.P. Hill, "Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer," *Distribution*, vol. 48, 1998, pp. 149-156.
5. A.R. Padhani, K. a Krohn, J.S. Lewis, and M. Alber, "Imaging oxygenation of human tumours.," *European radiology*, vol. 17, Apr. 2007, pp. 861-72.
6. P. Burgman, J. O'Donoghue, J.S. Lewis, M.J. Welch, J.L. Humm, and C.C. Ling, "Cell line-dependent differences in uptake and retention of the hypoxia-selective nuclear imaging agent Cu-ATSM.," *Nuclear medicine and biology*, vol. 32, Aug. 2005, pp. 623-30.
7. M. Nordmark, "Measurements of hypoxia using pimonidazole and polarographic oxygen-sensitive electrodes in human cervix carcinomas," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 67, Apr. 2003, pp. 35-44.
8. K. Dellas, M. Bache, S.U. Pigorsch, H. Taubert, M. Kappler, D. Holzapfel, E. Zorn, H.-J. Holzhausen, and G. Haensgen, "Prognostic impact of HIF-1alpha expression in patients with definitive radiotherapy for cervical cancer.," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 184, Mar. 2008, pp. 169-74.
9. D. Vordermark and J.M. Brown, "Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance?," *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, vol. 179, Dec. 2003, pp. 801-11.
10. S.K. Imam, "Review of positron emission tomography tracers for imaging of tumor hypoxia.," *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, vol. 25, Jun. 2010, pp. 365-74.
11. Y. Fujibayashi, H. Taniuchi, Y. Yonekura, H. Ohtani, J. Konishi, and a Yokoyama, "Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential.," *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 38, Jul. 1997, pp. 1155-60.
12. R. Laforest, F. Dehdashti, J.S. Lewis, and S.W. Schwarz, "Dosimetry of 60/61/62/64Cu-ATSM: a hypoxia imaging agent for PET.," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 32, Jul. 2005, pp. 764-70.
13. K.S. Chao, W.R. Bosch, S. Mutic, J.S. Lewis, F. Dehdashti, M. a Mintun, J.F. Dempsey, C. a Perez, J. a Purdy, and M.J. Welch, "A novel approach to overcome

- hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy.” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 49, Mar. 2001, pp. 1171-82
14. J.P. Holland, J.S. Lewis, and F. Dehdashti, “Assessing tumor hypoxia by positron emission tomography with Cu-ATSM,” *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, 2009, pp. 193-200.,
 15. F. Dehdashti, P.W. Grigsby, J.S. Lewis, R. Laforest, B. a Siegel, and M.J. Welch, “Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by PET with ⁶⁰Cu-labeled diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone).” *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 49, Feb. 2008, pp. 201-5.
 16. J.H.A.M. Kaanders, K.I.E.M. Wijffels, H.A.M. Marres, J.A. Raleigh, and A.J.V.D. Kogel, “Pimonidazole Binding and Tumor Vascularity Predict for Treatment Outcome in Head and Neck Cancer Pimonidazole Binding and Tumor Vascularity Predict for Treatment Outcome in,” *Cancer Research*, 2002, pp. 7066-7074.

Appendix

Deltagerinformation

Forstudium til vurdering af metode i "Feasibility studium med henblik på indtroduktion af ^{64}Cu -ATSM som hypoksi tracer hos patienter med cervixcancer"

I forbindelse med din behandling vil vi spørge, om du er interesseret i at deltage i et forsøg, som skal kaste lys over forskellige egenskaber ved din sygdom.

Du har i dag fået foretaget gynækologisk undersøgelse som led i udredningen af din sygdom. Undersøgelsen laves, for at den gynækologiske og onkologiske læge i fællesskab kan planlægge den bedste behandling til dig.

Vi har ved undersøgelsen konstateret, at din sygdom fremstår så velafgrænset, at den bedste behandling vurderes at være en operation med fjernelse af livmoderen og livmoderhalsen. Gynækologerne vil forklare dig mere om dette.

En kræftknude er som regel lang tid undervejs i sin udvikling, nogen gange mere end ti år. Undervejs har knuden behov for mere energi i form af ilt og sukker - den øgede sukkeroptagelse i knuden er i øvrigt grundlaget for den PET/CT skanning du har fået foretaget som led i din udredning. Når kroppens forsyning ikke kan følge med knudens krav, opstår der lokal iltmangel i knuden, også kaldet hypoxi. Nogen iltfattige områder dør mens andre bliver bedre til at klare forholdene. Desværre bevirker denne tilpasning også at kræftcellerne i disse områder udvikler andre, for knuden, mere hensigtsmæssige karakterer, således at sygdommen lettere spredes og bliver mindre følsom overfor behandling. Vi ved at højt niveau af iltmangel i kræftknuder har en negativ effekt på behandlingsresultatet, uanset behandlingsvalg.

Forsøget er et såkaldt pilot projekt, det vil sige et projekt der skal hjælpe os med at udvikle et større forsøg.

Forsøget indebærer en ekstra undersøgelse i forhold til din ellers planlagte behandling. Denne er en indsprøjtning af et sporstof i en blodåre inden din operation. Sporstoffet kan vi genfinde når vi efterfølgende undersøger den fjernede kræftknude i mikroskop. Inden din operation vil du få indsprøjtet sporstoffet Pimonidazol. Pimonidazol binder sig til celler med lavt iltniveau, og vi vil efterfølgende kunne genfinde områderne når vi ser på knuden i mikroskop. Pimonidazol er meget velundersøgt og er bredt accepteret som markør for iltniveauet i celler.

Stoffet anvender vi normalt i højere doser i forbindelse med strålebehandling, hvor det øger effekten af strålebehandlingen. Der er i den forbindelse set enkelte tilfælde af lette

og forbigående nervepåvirkninger. Pimonidazol er ikke radioaktivt og der anvendes så små mængder at vi ikke forventer nogen bivirkninger.

Sporstoffet indsprøjtes når du kommer til indlæggelse før operationen

Som ovenfor nævnt vil din kræftknude blive undersøgt i mikroskop på Patologisk Afdeling. Det er en del af standard udredningen, der skal være med til at sikre, at vi har fjernet hele knuden. Dette gøres ved at skære knuden i tynde blokke af ca 3 millimeters tykkelse. Fra hver af disse blokke skæres mikrometer (1/1000 millimeter) tynde vævssnit som undersøges i mikroskop. Udover patologernes undersøgelser, vil deltagelse i forsøget indebære at vi skærer yderligere fem stk. mikrometer snit fra hver blok til måling af forskellige tumormarkører samt den indsprøjtede Pimonidazol - altså maksimalt 70 snit. Disse snit vil blive opbevaret aflåst i Radioterapiklinikkens forskningsafdeling indtil 10 år efter forsøget afsluttes, såfremt der opstår behov for revision af forsøgsresultaterne. Herefter vil de blive destrueret. Det forventes ikke at materialet forlader Danmark. Resterende materiale indgår i Patologisk Afdelings opbevaring i henhold til standard behandlingen.

Vores håb er, at vi kan udvikle en metode til at sammenligne de forskellige undersøgelser af din knude. Denne metode skal sidenhen bruges til at sammenligne forskellige iltmarkører, herunder PET-sporstoffet ^{64}Cu -ATSM, med mikroskopiundersøgelser af den fjernede knude for forekomsten af Pimonidazol i cellerne. Du vil ikke få foretaget en ^{64}Cu -ATSM PET/CT skanning, da dette vil udsætte dig for en øget stråledosis. I stedet bruger vi den skanning du allerede har fået foretaget til at sammenligne med.

Udover at give os mulighed for at udvikle denne sammenligningsmetode, vil undersøgelsen forhåbentlig også give os et indblik i hvilken retning din sygdom har udviklet sig.

Formålet med din operation er at gøre dig rask. Vi ved dog at nogle enkelte patienter får tilbagefald af sygdommen. Det er målet, at metoden i dette forsøg skal bruges til at forudse hvilke patienter vi skal være ekstra opmærksomme på, så vi kan blive bedre til at behandle patienter med livmoderhalskræft. I tilfælde af at du skulle være så uheldig at få tilbagefald vil resultatet af dine undersøgelser sandsynligvis kunne indgå i planlægningen af din videre behandling.

Det er vigtigt at gøre opmærksom på, at din deltagelse i forsøget ikke påvirker dit behandlingsforløb i øvrigt. Du vil altså stadig modtage den behandling vi mener vil gøre dig rask. Ligeledes er deltagelse i forsøget frivillig og du er til enhver tid velkommen til at trække dit tilsagn om deltagelse tilbage, også undervejs i forsøget. Dette vil heller ikke få indflydelse på din videre behandling.

Forsøget afbrydes såfremt kvaliteten af Pimonidazol undersøgelsen ikke tillader videre databehandling. I så fald vil du blive personligt kontaktet og informeret om dette.

Resultaterne af dine undersøgelser vil indgå i din journal, og du har på den måde adgang til dem via www.sundhed.dk. Dine resultater vil aktuelt indgå i den samlede opgørelse, men vil her være anonymiserede og kan således ikke tilbageføres direkte til dig. Den samlede opgørelse forventes publiceret i et internationalt tidsskrift.

Projektet er opstartet og udføres af klinisk assistent læge Henrik Hansen (investigator). Der er ingen personlig økonomisk interesse forbundet med udførelsen af forsøget. Investigatoren aflønnes af sygehusejerne og af forskningsfonde. Til forskning i implementering af ^{64}Cu -ATSM i behandlingen af cervix cancer, herunder aktuelle forsøg, har investigator modtaget et legat på 500.000 kroner fra Dansk Center for Interventionel Radioterapi (CIRRO). Legatet er givet i forbindelse med investigators PhD studium til afholdelse af forsøgs- og lønudgifter.

Vi har vedlagt "Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt", som du bør læse.