

Forsøgsprotokol til Videnskabetisk Komité

Dokumenter, der skal indsendes

1. Anmeldelsesblanket
2. Forsøgsprotokol
3. Lægmandsresume
4. Skriftlig deltagerinformation og samtykkeerklæring
5. Dokumentation for forsøgsansvarliges identitet: autorisationsID
6. Redegørelse for at den forsøgsansvarlige udfører et erhverv, der er anerkendt til udførelse af forskning: Curriculum Vitae

Revideret 27022017

Indhold

Forsøgsprotokol.....	4
Forkortelser	5
Synopsis	6
Formålet med undersøgelsen:.....	6
Effektmål:	6
Overordnede inklusionskriterier:	6
Baggrund	7
Undersøgelsesdesign og endepunkter	8
Effektmål:	8
Patient udvælgelse:	8
Materiale og metoder	10
Billeddannelse:	10
Biopsier	10
Data evaluering og analyse:.....	11
Patologi:.....	11
Billeddannelse:	11
Evaluering:.....	11
Evaluering af volumenrespons:	12
Statistik:.....	12
Bivirkninger, risici og ulemper:.....	12
Etiske overvejelser.....	13
Patient beskyttelse:.....	13
Datatilsyn:.....	13
Informeret samtykke	13
Fordele og ulemper for patienterne.....	14
Undersøgende organisation og offentliggørelse af data.....	14
Bibliografi.....	15
Appendiks I: strålingsrisiko	16
Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer	17
Lægmandsresumé	17
Baggrund	18
Formål	18

Forsøgsdeltagere.....	18
Metode – skanninger/vævsprøver	18
Praktiske aspekter.....	18
Bivirkninger, risici og ulemper	19
Tilgængelighed af oplysninger	19
Offentliggørelse af forsøgsresultater	19
Videnskabsetisk redegørelse	19
Økonomi.....	19
Patientinformation	21
Vil du deltage i et videnskabeligt forsøg?.....	21
Om forsøget.....	21
Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre.	21
Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget	21
Risiko og bivirkninger ved deltagelse	22
Mulige bivirkninger ved ekstra skanninger:.....	22
Mulige bivirkninger ved vævsprøver:	22
Forventninger til forsøgspersonen	22
Økonomi	22
Hvem får at vide at jeg deltager i forsøget.....	22
Det er frivilligt at deltage i forsøget	23
Erklæring fra forsøgspersonen:	24
Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:	25
Erklæring fra den forsøgsansvarlige læge:	25
Fuldmagt:.....	26
Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt.....	27
AutorisationID	28
Curriculum Vitae.....	30

Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer

IMAP protokollen

Jacob Lindegaard, Finn Rasmussen, Erik Morre Pedersen, Kari Tanderup, Jesper Kallehauge

Videnskabsetisk komité for Region Midtjylland sagsnr: 27542

Datatilsynet journalnr: 2010-41-5421

Forkortelser

2D	2-dimensionel
3D	3-dimensionel
BT	Brachytherapy
CRF	Case Record Form
CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DCE-MRI	Dynamic Contrast Enhanced-Magnetic Resonance Imaging
DCE-CT	Dynamic Contrast Enhanced-CT Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EBRT	External Beam Radiotherapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
FIGO	The international Federation of gynaecology and obstetrics
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OAR	Organs at Risk
PDR	Pulsed Dose Rate
PET-CT	Positron Emission Tomography- Computed Tomography
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
¹⁸ F-FAZA	¹⁸ F-fluoroazomycin arabinoside

Synopsis

Formålet med undersøgelsen:

- At undersøge sammenhængen mellem tumor sub-volumina bestemt ved en række billeddannende teknikker (¹⁸F-FAZA PET, T2W MRI, DWI-MRI, DCE-MRI og DCE-CT) og patologi (mapping biopsier). At undersøge dynamikken i sub-volumina bestemt ud fra billederne ved at udføre gentagne skanninger før og under strålebehandling.
- At vurdere den prognostiske værdi af gentagne funktionelle billeder til at forudsige tumorens respons til kemo-radioterapi i lokal avanceret livmoderhalskræft. Det langsigtede mål er at kunne foreskrive en individuel brachyterapi (BT) dosis baseret på den tidlige respons af strålebehandling (ikke inkluderet i denne undersøgelse).

Effekt mål:

- Sensitivitet og specificitet af T2W MRI til at identificere tumor på brachyterapi tidspunktet.
- Sensitivitet og specificitet af funktionelle billeddannelser (¹⁸F-FAZA PET, DWI-MRI, DCE-MRI og DCE-CT) til at identificere tumorer med godt og dårligt respons på kemo-radioterapi.

Overordnede inklusionskriterier:

- Patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft FIGO stadie IB₂-IV.
- Patienter, for hvem konkositant kemo-radioterapi og brachyterapi er standardbehandling.

Baggrund

Stråleterapi er en vigtig behandlingsform i behandlingen af kræft i livmoderhalsen. Omkring halvdelen af de 425 danske patienter som årligt diagnosticeres med livmoderhalskræft har behov for definitiv strålebehandling i løbet af deres sygdomsforløb. Stråleterapi gives som en kombination af ekstern bestråling (EBRT) og brachyterapi (BT). I slutningen af 90'erne kom et større gennembrud af behandling af livmoderhalskræft idet MR billedvejledning blev introduceret. Ved at foretage MR skanning i forbindelse med hver BT behandling er det muligt at tilpasse dosis til anatomien i den enkelte patient, under hensyntagen til ikke blot positionen af risikoorganer (blære, endetarm og sigmoideum), men også tumorens udstrækning efter respons til EBRT og kemoterapi. Århus Universitetshospital indførte MR baseret BT i 2005. Nuværende standard praksis for BT består af tre rutinemæssige MR skanninger i løbet af strålebehandlingen, hvorved tumors respons visualiseres og brachyterapien tilpasses til dette. Men selv ved gentagne anatomiske MR er der i øjeblikket begrænsninger – især med hensyn til fortolkningen af gråzoner i parametrierne. Gråzonerne observeres efter tumorregression og antages derfor at have risiko for at indeholde residual sygdom og øget risiko for recidiv (1). Disse gråzone-regioner er inkluderet i behandlingsvolumenet for nuværende, gældende BT anbefalinger (2), men histopatologisk efterprøvning af disse områder mangler stadig.

Det har vist sig, at hypoksiske tumorceller indenfor den primære tumor har en prognostisk værdi for lokal kontrol (3). Tumor hypoksi skyldes utilstrækkelig tumorvaskularisering, som fører til såvel kronisk diffusions-begrænset som akut flow-begrænset hypoksi. Stråleresistente hypoksiske celler mindsker graden af lokal kontrol. Endvidere er hypoksi associeret med en øgning af tumorens metastatiske potentiale, hvilket sænker sandsynligheden for helbredelse. Funktionel billeddannelse har potentialet til at visualisere de stråleresistente dele af tumor. Hypotesen er, at PET scanning (^{18}F -FAZA) (4) kan visualisere hypoksiske tumor sub-volumina. Dynamisk kontrast forstærket (DCE) MR er tidligere anvendt til at kvantificere omfanget af dårligt perfunderede regioner indeni livmoderhalskræft tumorer (5). Nylige fremskridt indenfor perfusions CT har gjort denne modalitet til et potentielt attraktivt alternativ til DCE-MRI med mulighederne for at forbedre nøjagtigheden, opløsningen og signal/støj-forholdet. Desuden har den tilsyneladende diffusions koefficient (ADC), som bestemmes ud fra diffusions vægtet MR (DWI-MR), vist sig at korrelere med den cellulære tæthed (6), som er af betydning for tumorers respons ved strålebehandling.

Undersøgellesdesign og endepunkter

Dette er et prospektivt, ikke-randomiseret observationsstudie, hvor det er hensigten at inkludere 70 patienter med lokal avanceret livmoderhalskræft.

Effektmål:

- Sensitivitet og specificitet af T2W MRI til at identificere tumor volumen på tidspunktet for brachyterapi.
- Sensitivitet og specificitet af funktionelle billedmodaliteter (¹⁸F-FAZA PET, DWI-MRI, DCE-MRI og DCE-CT) til at identificere tumorer med god og dårlig respons på kemo-radioterapi.

Patient udvælgelse:

- Inklusionskriterier
 - Lokal avanceret livmoderhalskræft (FIGO stadie IB2-IV) visiteret til kurativ intenderet kemo-radioterapi.
 - MR vejledt brachyterapi er planlagt som en del af behandlingen
- Eksklusionskriterier
 - Neoadjuverende kemoterapi eller operation
 - Kontraindikationer til MR, ¹⁸F-FAZA-PET eller DCE-CT.
 - Tidligere allergisk reaktion over for infusion af protokol relaterede kontrastmedier og sporstoffer (Gadolinium-baseret for MR-scanning, pimo, FAZA).
 - Utilstrækkelig nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73m²).
 - Aktiv infektion eller svær komorbiditet.
 - Patienter under 18 år
 - Gravide, ammende eller patienter i den fertile alder uden tilstrækkelig prævention.

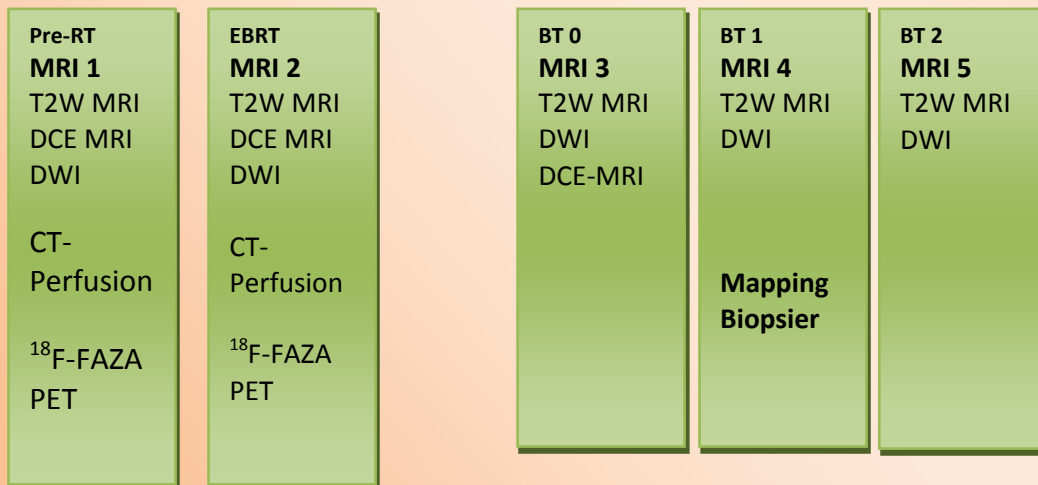
EBRT + Ugentlig Cisplatin (45-50 Gy på 25-30 fx og 5-6 serier Cisplatin) over et 7 ugers behandlingsforløb.



Nuværende program for stråleterapi scanninger i klinisk rutine



Protokol program for scanninger og biopsier



Figur 1: Figuren viser øverst nuværende standard for scanninger i forbindelse med stråleterapi. Figuren viser nederst hvordan scanningsprogrammet ser ud i protokollen. Patienten skal foruden skanningerne i det nuværende program have udført en yderligere session skanninger, hvilket sker i forbindelse med, at patienten skal have ekstern strålebehandling, hvorved yderligere transporttid for patienterne undgås.

Materiale og metoder

Billeddannelse:

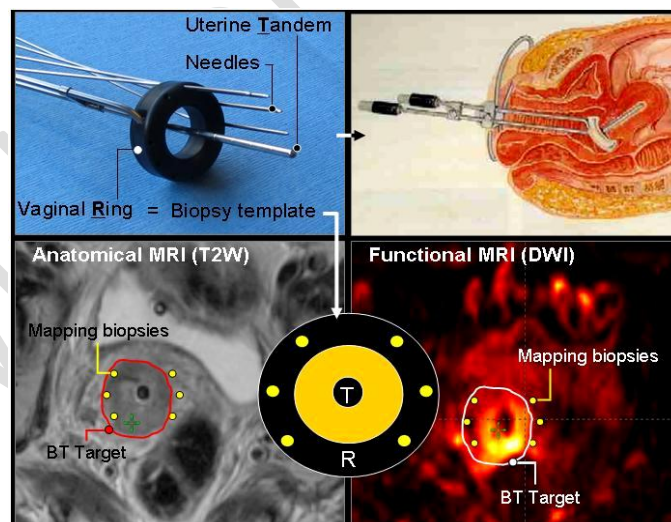
En sekvens af billeder skal udføres: 1) ved baseline, 2) i løbet af de første uger af den eksterne strålebehandling, og 3) i de sidste uger af behandling på tidspunktet for BT (figur 1). Alle patienter vil få en fuld "MRI-pakke", som i alt er 5 MR skanninger (i forhold til 3 i nuværende klinisk praksis). Hver MR-skanning vil omfatte 1) T2W undersøgelse, 2) diffusion vægtet undersøgelse (DWI), og 3) dynamisk kontrast forstærket undersøgelse (DCE) med injektion af standard makrocyclisk gadolinium-baseret kontraststof i enkelt dosis (0,1 mmol /kg).

Dynamisk CT billeddannelse til måling af tumor blodgennemstrømning vil blive udført før behandlingsstart og uge 2. Patienterne vil som i den kliniske rutine få 60 ml Visipaque 270 mg I/ml, 6 ml/sekund ved DCE-CT.

Der foretages en ^{18}F -FAZA PET skanning før planlagt strålebehandling (baseline) samt, i det omfang det er muligt, en skanning cirka uge 3 under strålebehandling. ^{18}F -FAZA PET er kun tilgængelig på bestemte dage, og derfor vil ^{18}F -FAZA kun være muligt for omkring 70% af patienterne. Den foretages på en kombineret PET/CT skanner, idet CT billederne giver anatomisk information.

Biopsier

Ved første BT behandling tages billedvejledte (mapping) biopsier (figur 2) inden- og udenfor det tumorvolumen som er defineret på T2W MR. Biopsierne indlejres i paraffin og Haematoxylin-Eosin (HE) farves med henblik på patologisk undersøgelse. BT applikatoren bruges til geometrisk vejledning, når biopsierne tages. Patienten er i generel anæstesi under indsættelsen af BT applikator, hvilket betyder, at ingen yderligere anæstesi er nødvendig for at kunne tage biopsier.



Figur 2: Biopsi-tagning vejledt af brachyterapi applikator. Øverst til venstre ses brachyterapi applikatoren. Øverst til højre ses en skematisk tegning af applikatoren i patienten. Nederste 2 kvadranter viser hvordan position af biopsier matches til T2W MRI og DWI MRI.

Data evaluering og analyse:

Patologi:

Seks snit igennem biopsierne, på 2 cm hver, vil blive foretaget ved brug af specielt udviklet biopsi instrument. Biopsi prøvens orientering vil kunne genkendes ved at anvende farve på den kaudale ende, og derefter anbringes i formalin. Efter indsættelse i paraffin, udskæring og HE farvning, vil biopsier systematisk blive gennemgået af en patolog. Hver biopsi vil blive gennemgået på 3 niveauer (kaudale ende, midt, og kraniele ende) og gradueres efter indhold af tumorceller i forhold til stromal celler (ingen tumorceller, <1 / 3 tumorceller, 1/3-2/3 tumor celler, > 2 / 3 tumorceller).

Billeddannelse:

DCE-MRI og DCE-CT

Billedanalysen af perfusion skanninger vil ske ved hjælp af en række in-house scripts til at bestemme de funktionelle parametre; blodgennemstrømning, overflade permeabilitet, plasmavolumen og transport barriere konstanten. Parametrene fra begge sæt perfusion skanninger, MR og CT, vil blive sammenlignet med henblik på at evaluere variation og robusthed af de kinetiske parametre.

DWI

Sættet af diffusion vægtede billeder vil på grundlag af tidligere erfaringer sammensættes til at give et pålideligt og reproducerbart Tilsyneladende Diffusion Koefficient (ADC) kort. Et diffusions fantom bliver bygget med henblik på at sikre, at maskinafhængige parametre kan kontrolleres.

¹⁸F-FAZA

Fordelingen af ¹⁸F-FAZA i tumor og normalt væv (skeletmuskulatur) analyseres dels fra billeder, dels fra et standardiseret mål for aktivitetsoptagelsen i udvalgte områder (tumor, lymfeknude samt muskel) normaliseret til legemsvægten, SUV (Standardized Uptake Value). Såvel maksimal SUV som median SUV bestemmes, og ud fra dette bestemmes forhøjet tumor/muskel ratio (T/M), som udtryk for mængden af hypoksi i tumor eller lymfeknuder. Forhøjet T/M vil initialt blive vurderet i forhold til medianen. Områder af tumor/lymfeknuder med forhøjet T/M sammenlignes ved baseline og cirka uge 3 under strålebehandling.

Evaluering:

Skanningerne vil blive korreleret til de MR guidede mapping biopsier i 3D. Geometrien af tandem vil fungere som reference for koordinatsystemet ved lokalisering af biopsier. Registreringen af de forskellige modaliteter vil ske deformt ved hjælp af en optisk-flow algoritme leveret af in-house ekspertise på dette område.

Alle tre funktionelle billedmodaliteter vil blive sammenlignet biologisk og temporalt. De tre modaliteter undersøger hver især forskellige fysiologiske egenskaber; hypoksi, celletæthed og transport af næringsstoffer. Alle parametre er relevante for tumors respons. Ved at isolere signaler fra hver teknik og sammenholde dem vil en gensidig afhængighed kunne undersøges.

Evaluering af volumenrespons:

Tumor volumens respons er defineret som en reduktion i tumor volumen fra før behandling til uge 3, BT0, BT1 og BT2 vurderet ud fra T2W MR. Evnen af DWI og DCE-MRI kinetik til at forudsige tumor volumens respons vil blive evalueret.

Statistik:

Sensitiviteten af MR vil blive evalueret ved at sammenligne histopatologi svarene af biopsier med evnen af MRI til at diskriminere tumorbvæv. Sensitiviteten af MRI antages at være mindst 80%. Det betyder, at biopsier fra gråzonerne af HR-CTV antages at være positiv i mindst 80% af tilfældene. For at opnå et 95% konfidensinterval med en sensitivitet på mindst [75%, 85%] er en stikprøve på 245 biopsier nødvendig i henhold til konfidensinterval for binomial fordelinger: $p \pm 1,96 * (p(1-p)/n)^{0,5}$. hvor p er den estimerede sandsynlighed og n er stikprøvestørrelsen. Under antagelse af antallet af succesfulde biopsier i hver patient er mindst 4, betyder det, at 61 patienter er nødvendige for undersøgelse af det primære endepunkt. For at sikre et tilstrækkeligt datamateriale i tilfælde af tidligt patient udgang af undersøgelsen er det målet at inkludere mindst 70 patienter.

Sammenligning af signaler fra DCE-CT og DCE-MRI kræver en stikprøve, som vil blive baseret på følgende parametre: Analysen skal have en styrke på 90%, og et signifikansniveau på 5%. Ved at bruge en to-stikprøve sammenligning af middelværdier og resultaterne, der fremgår af Yang et al. (7) tabel 2 vil antallet af uafhængige målinger som er nødvendige være 17. To gange standardafvigelsen er blevet anvendt til de to stikprøver med henblik på at give et mere konservativt skøn.

Bivirkninger, risici og ulemper:

Anlæggelse af venflon til injektion af ^{18}F -FAZA kan være forbundet med lette smerter. Der er beskeden risiko for infektion svarende til indstiksstedet. Hos patienter der i forvejen har kateter til intravenøs behandling (Port-a-cath) anvendes dette.

Tumorbibiopsi udføres direkte i tumor, og medfører derfor ingen risiko for seeding. Biopsi foretages under generel anæstesi, som patienten under alle omstændigheder skal have foretaget i anledning af brachyterapi. I mange tilfælde vil biopsierne tages i samme stikkanaler, som anvendes til nåleimplantation til interstitiel brachyterapi. Man må derfor vurdere, at risikoen for infektion og efterfølgende blødning svarende til biopsistedet ikke vil være signifikant øget.

CT kontraststoffet er velkendt i gældende klinisk praksis og har ingen eller meget få bivirkninger. En let forbigående varmfornemmelse eller metalsmag ved injektionen kan forekomme. Overfølsomhedsreaktioner såsom forbigående udslæt og astma-lignende symptomer forekommer hos få procent.

MR kontraststoffet kan i sjældne tilfælde give forbigående bivirkninger i form af varmfølelse eller lokale reaktioner, hvor kontrasten sprøjtes ind. Pimonidazol og ^{18}F -FAZA er kendt fra tidligere og aktuelle protokoller på Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus. Begge stoffer er gennemprøvede og klinisk håndterbare. Der har ikke været konstateret bivirkninger i de doser, der vil blive anvendt i den nærværende protokol.

Den samlede strålebelastning patienten maksimalt vil blive udsat for er ca. 111 mSv i denne protokol. Imidlertid vil patienterne i denne undersøgelse modtage en stråledosis i forbindelse med deres behandling, som er mange gange højere. Derfor betragtes den øgede stråledosis i nærværende undersøgelse som værende ubetydelig og uden påvirkning af patientens overlevelse og udvikling af sekundær malignitet. Se venligst appendiks I.

Etiske overvejelser

Patient beskyttelse:

Efterforskerne vil sikre, at denne undersøgelse udføres i overensstemmelse med enten Helsinki-erklæringen (Tokyo, Venedig, Hong Kong, Somerset West og Edinburgh ændringer) eller love og regler i det land, alt efter hvilken der giver størst beskyttelse af patienten.

Protokollen er skrevet, og undersøgelsen vil blive gennemført, i henhold til ICH harmoniserede trepartsaftale retningslinjer for god klinisk praksis. Protokollen vil blive godkendt af den lokale videnskabs etiske komité i overensstemmelse med nationale retningslinjer og lovgivning i de deltagende centre.

Forsøgspersonernes identifikation:

Et fortløbende identifikationsnummer, vil automatisk blive tilskrevet til hver enkelt patient der er registreret i forsøget. Patienterne vil blive anonymiseret.

Datatilsyn:

Projektet er anmeldt til datatilsynet (J.nr. 2010-41-5421). Patient data vil blive opbevaret i afdelingen i henhold til gældende regler og under tilsyn fra afdelingens Sektor for Klinisk Forskning.

Informeret samtykke

Specifikke patientinformationsfoldere til studiet vil blive produceret. Alle patienter vil blive informeret om formålet med undersøgelsen, de mulige bivirkninger, procedurer og mulige farer, som hun vil blive udsat for.

Patienterne vil blive underrettet om, at der er streng fortrolighed omkring deres patientdata, men at deres journaler kan blive læst med henblik på studier af autoriserede personer andre end deres behandlende læge. Det vil blive understreget, at deltagelse er frivillig, og at patienten får lov til at afstå videre deltagelse i protokollen, når hun ønsker det. Dette vil ikke berøre patientens efterfølgende behandling. Dokumenteret informeret samtykke skal indhentes fra alle patienter, som indgår i undersøgelsen, før de er registreret på undersøgelseskontoret. Dette skal ske i overensstemmelse med de nationale og lokale lovkrav. For EU's medlemsstater, skal informeret samtykke ske i overensstemmelse med ICH retningslinjer for god klinisk praksis. Dette indebærer, at "den skriftlige informerede samtykkeform skal være underskrevet og personligt dateret af patienten eller af patientens juridisk acceptable repræsentant".

Patienter vil blive spurgt om deres interesse i at deltage i studiet i forbindelse med deres første fremmøde på onkologisk afdeling. Skriftlig og mundtlig information vil blive givet af den læge der optager journal og informerer om den forestående behandling. Alle patienter har forinden gennemgået et pakke-udredningsforløb koordineret af gynækologisk afdeling og er der allerede informeret om, at de skal have strålebehandling (og evt. kemoterapi). Det er derfor vores vurdering, at der allerede ved det første fremmøde vil være informationsmæssig plads til også at tilbyde deltagelse i nærværende protokol, som jo er tæt tilknyttet planlægning og evaluering af den individuelle patients behandling. I vores indkaldelsesbrev til patienterne opfordres alle patienter til at tage en pårørende eller god ven med til samtalen som bisidder. Der vil være omkring en uges betænkningstid i forhold til at indhente det endeligt skriftlige tilsagn ved eventuelt nyt fremmøde og lægesamtale, idet planlægningen af strålebehandlingen under alle omstændigheder normalt kræver mindst 1 uge.

Fordele og ulemper for patienterne.

På nuværende tidspunkt er standardbehandling for patienter med lokalt fremskreden livmoderhalskræft EBRT, konkomitant kemoterapi med Cisplatin og MR vejledt BT. Disse behandlinger vil ligeledes blive benyttet i den aktuelle protokol. Deltagelse i protokol vil medføre at patienterne allerede tidligt i behandlingsforløbet kan få en foreløbig viden om effekten af den behandling de er i gang med. Hos mere end 60% af patienterne ser man signifikant regression af primær tumor allerede 3-4 uger inde i behandlingen, og det er vores erfaring at langt de fleste patienter naturligvis er meget interesserede i at vide så meget som muligt om hvorledes deres sygdom reagerer på igangværende behandling. Ved deltagelse i protokollen vil det formentlig også være muligt hurtigt at udpege de patienter, der ikke ser ud til at opnå et tilfredsstillende resultat med strålebehandling og dermed hurtigere kunne vurdere disse patienter med henblik på salvage kirurgi. Patienterne vil nøje blive informeret om de mulige risici og bivirkninger forbundet med de involverede ekstra scanninger og vævsprøver. De patienter der ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, vil få samme behandling. På denne baggrund synes det rimeligt at foretage undersøgelserne idet de potentielle fordele sandsynligvis vil være større end de potentielle ulemper.

Undersøgende organisation og offentliggørelse af data.

Undersøgelsen udføres primært i et internt samarbejde på Kræftcentret på Århus Sygehus NBG baseret på afdelingernes forskningsbudgetter uden ekstern støtte eller finansiering. Dog vil studiet få indirekte støtte af Lundbeck Foundation Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO) i form af finansiering af PhD forløb (Kr. 550.000)

Resultaterne, uanset positive eller negative, vil blive publiceret i form af en eller flere artikler i anerkendte internationale videnskabelige tidsskrifter i henhold til Vancouver reglerne.

Bibliografi

1. **Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, Fidarova EF, Berger D, Georg P, et al.** Dose-Volume Histogram Parameters and Local Tumor Control in Magnetic Resonance Image-Guided Cervical Cancer Brachytherapy. *Int J Radiation Radiat Oncol Biol Phys.* 14, Mar 2009 Mar, 75(1), 56-63, s. 14;75(1):56-63.
2. **Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De BM, Dimopoulos J, et al.** Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 74, 2005 Mar, Vol. (3), 235-45.
3. **Nordsmark M, Loncaster J, quino-Parsons C, Chou SC, Ladekarl M, Havsteen H, et al.** Measurements of hypoxia using pimonidazole and polarographic oxygen-sensitive electrodes in human cervix carcinomas. *Radiother Oncol.* 67, 2003 Apr, Vol. (1), 35-44.
4. **Grosu AL, Souvatzoglou M, Roper B, Dobritz M, Wiedenmann N, Jacob V, et al.** Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *18 Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1, 2007 Oct, Vol. 69(2), 541-51.
5. **Mayr NA, Yuh WT, Arnholt JC, Ehrhardt JC, Sorosky JI, Magnotta VA, et al.** Pixel analysis of MR perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer. *J Magn Reson Imaging.* 12, 2000 Dec, Vol. (6), 1027-33.
6. **Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O.** Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *Eur Radiol.* 15, 2005 jan, Vol. (1), 71-8.
7. **Yang C, Stadler WM, Karczmar GS, Milosevic M, Yeung I, Haider MA.** Comparison of quantitative parameters in cervix cancer measured by dynamic contrast-enhanced MRI and CT. *Magn Reson Med.* . 63, 2010 Jun, Vol. (6), 1601-9.

Appendiks I: strålingsrisiko

Dosis-koefficient på ^{18}F -FAZA er 0,0149 mSv / MBq. Beregningerne er foretaget af hospitalsfysiker Jesper Kallehauge, Institut for Medicinsk Fysik i Århus, på grundlag af data fra Souvatzoglou et al. Strålingsbyrden i forbindelse med en ^{18}F -FAZA PET scanning (op til 400 MBq ^{18}F -FAZA), blev anslået til at være ca. 6 mSv. Strålingsbyrden af en lav dosis Perfusion CT er ca. 44 mSv afhængigt af tumorstørrelse. For planlægning CT er doseringerne omkring 11 mSv. Samlet vil patienten således maksimal kunne få $(44 \text{ mSv} \times 2 + 6 \text{ mSv} \times 2 + 11 \text{ mSv}) = \text{ca. } 111 \text{ mSv}$ i denne protokol (hvor patienten modtager, to ^{18}F -FAZA PET skanninger, to perfusion CT skanninger og en planlægning CT). Til sammenligning er den årlige baggrundsstråling i Danmark omkring 3 mSv. Stråledosis ved en ^{18}F -FAZA PET skanning når ikke et niveau, der indebærer risiko for deterministiske skader. For stokastiske skader er der ingen kendt nedre tærskel, under hvilken, der ikke er nogen øget risiko. Ioniserende stråling er kendt som værende kræftfremkaldende og øger risikoen for strålings induceret kræft. Med en befolkning på raske forsøgspersoner, ville det indebære, at livstidsrisikoen for at dø af kræft ville stige fra 25,00% til ca. 25,55%. Men, patienter i dette studie modtager en stråledosis under deres behandling, der er mange gange større, og risikoen for nye kræfttilfælde i den undersøgte population er således meget højere. Derfor betragtes den øgede stråledosis i forbindelse med denne undersøgelse at være ubetydelig i forhold til at indvirke på patientens overlevelse og udvikling af sekundær malignitet.

Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer

Lægmandsresumé

Revideret 21022011

Baggrund

Omkring halvdelen af de 425 danske patienter der årligt får diagnosen livmoderhalskræft, har behov for strålebehandling givet med helbredende sigte. Kræftknudens reaktion på strålebehandlingen er afgørende for hvorvidt helbredelse opnås, hvilket er forbundet med kræftknudens indre biologiske egenskaber. Visse af disse egenskaber kan bestemmes ved at lave en række skanninger. De tre egenskaber ved kræften; celletæthed, iltkoncentrationen og blodtilførselen menes at ændre sig under behandlingen, og denne ændring vil potentielt kunne give kvalificeret bud på effekten af strålebehandlingen. I fremtiden vil en sådan viden kunne bruges til at individualisere strålebehandlingen, således at stråledosis kan nedsættes ved et gunstigt respons. Patienter med et dårligt respons skal derimod have en højere stråledosis og givetvis i stedet henvises til forsøg på operativ fjernelse af en eventuel restsvulst

Formål

Formålet med dette forsøg er at karakterisere tre egenskaber ved kræftknuden; celletæthed, iltkoncentrationen og blodtilførselen og undersøge hvordan disse egenskaber ændrer sig under behandlingen. Dernæst er formålet, at se om denne dynamik kan bruges til at forudsige kræftens respons på kemo-radiotherapi.

Forsøgsdeltagere

Inklusionskriterier:

- Patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft FIGO stadie IB₂-IV
- Mundtligt og skriftlig informeret samtykke og fuldmagt.
- Imellem 18-100 år

Metode – skanninger/vævsprøver

Celletæthed vil blive undersøgt ved en speciel MR scanning, der er særdeles følsom for bevægelsen af frit vand (diffusions vægtet). Desto tættere cellerne er på hinanden (ofte set ved kræftknuder) desto mindre bevæger det frie vand sig. MR scanneren kan indstilles således denne bevægelse afbilledes.

Blodtilførselen vil blive undersøgt ved brug af såvel CT og MR ved injektion af et kontraststof.

Måden hvorpå kontrasten fordeler over tid kan give få vigtig information om blodtilførselen.

Iltkoncentrationen undersøges ved PET-skanning. Et særligt radioaktivt stof sætter sig på de celler som har en lav iltkoncentration. Når dette radioaktive stof henfalder ses det på PET scanningen.

De områder af tumoren der har en lav iltkoncentration vil derfor lyse stærkere op.

Ved brug af vejledende skanninger vil vi tage ca. seks vævsprøver fra kræftknuden, som vil blive undersøgt på patologisk, afdeling og for hver prøve vil der blive talt, hvor mange tumorceller der er i forhold til raske celler.

Praktiske aspekter

Vævsundersøgelserne vil blive udført på Onkologisk Ambulatorium, Aarhus Universitets Hospital, Århus Sygehus. Røntgenundersøgelserne foretages på røntgenafdelingen, Aarhus Universitets Hospital.

Analyserne af vævsprøverne vil blive foretaget på Afdeling for patologisk afdeling, Aarhus Universitets Hospital.

Tidsplan: Projektet planlægges udført i 2011-2013.

Bivirkninger, risici og ulemper

Alt udstyr brugt ved undersøgelserne opfylder kravene til patientsikkerhed, og er anvendt i et utal af gange tidligere undersøgelser uden komplikationer.

Samlet vil hver forsøgsperson blive udsat for en stråledosis på ca. 111 mSv i forbindelse med forsøget. Det svarer til ca. 14 gang den strålingsdosis som man årligt i gennemsnit udsættes for fra den naturlige baggrundsstråling i Danmark. Man kan teoretisk beregne, at dette svarer til en ekstra risiko for at dø af kræft på langt sigt på ca. 0,55 %, således at den samlede risiko for på længere sigt at dø af kræft eksempelvis øges fra de ca. 25,00 %, hvilket gælder for hele befolkningen, til ca. 25,55 %. Strålehygiejniske analyser er udarbejdet efter retningslinjer for anvendelse af ioniserende stråling i biomedicinske forsøg fra Det Centrale Videnskabetiske Komité (maj 2006).

Den øgede stråledosis som patienterne udsættes for ved de ekstra scanninger, skal ses i lyset af at patienten i forbindelse med strålebehandlingen modtager en samlet stråledosis, der er mange hundrede gange større. Den ekstra strålebelastning som patienterne udsættes for ved dette projekt vil derfor ikke påvirke patienternes risiko for at pådrage sig en anden kræft end den de behandles for.

Tilgængelighed af oplysninger

Som det fremgår af deltagerinformationen, er personerne sikret adgang til informationer via de anførte kontaktpersoner.

Offentliggørelse af forsøgsresultater

Såvel negative som positive forskningsresultater vil blive offentliggjort og forventes udgivet i engelsk-sproget tidsskrifter med interesse indenfor området.

Videnskabetisk redegørelse

Deltagelse i forsøget er frivilligt. Personerne informeres mundtligt og skriftligt om forsøget, og vil ligeledes få udleveret pjecen "Før du beslutter dig". Personen vil få 24 timers betænkningstid, men kan også give sit tilsagn på stedet. Personen accepterer med underskrevet samtykkeerklæring sin medvirken i forsøget. Forsøgspersonen kan til enhver tid og uden begrundelse inddrage sit samtykke til at medvirke, uden at det påvirker nutidig og fremtidig behandling eller andre rettigheder, som forsøgspersonen måtte have.

Risici og bivirkninger for forsøgspersonerne anses for at være minimal, jf. den nævnte bestrålingsrisiko. Ved at undersøge de fysiologiske egenskaber ved tumoren hos patienter med livmoderhalskræft, håber vi på at få en bedre forståelse for, hvorfor nogle patienter reagerer bedre på strålebehandling end andre. Dette kan med tiden føre til udvikling af bedre og evt. nye behandlingsmetoder, som kan komme mange fremtidige patienter til gavn.

Forsøget menes at respektere Helsinki II-deklarationen og indsendes til godkendelse hos Den Lokale Videnskabetiske Komité for Region Midtjylland. Forsøget er anmeldt til Datatilsynet.

Økonomi

De løbende udgifter dækkes i fællesskab imellem de involverede afdelinger. Forskerne har intet økonomisk udbytte af forsøget. Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, øvrige undersøgelser og behandling refunderes i henhold til afdelingens gældende retningslinier

Patientinformation og samtykkeerklæring/ fuldmagt til et videnskabeligt forsøg

Skanninger ved patienter
med livmoderhalskræft

27-02-2010

Onkologisk Afdeling D, Århus Sygehus

”Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer”
Denne patientinformation er godkendt af VEK som 1. udgave den 09.12.2011, sagsnr. 27542

Patientinformation

Vil du deltage i et videnskabeligt forsøg?

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg.

Forsøget foregår på Århus Sygehus i et samarbejde mellem læger på Onkologisk Afdeling, Afdeling for Medicinsk Fysik, Radiologisk Afdeling og PET centret.

I alt skal 61 patienter deltage i forsøget.

Først når du er blevet informeret af en læge, og du har læst og forstået denne information, kan du afgøre, om du vil deltage i forsøget. Vi vil understrege, at det er helt frivilligt, om du vil deltage.

Om forsøget

Strålebehandling anvendes hyppigt til behandling af livmoderhalskræft. Flere undersøgelser viser, at effekten af denne behandling er bestemt af forskellige egenskaber ved tumoren. Blandt disse er tætheden af tumorceller, iltkoncentrationen i tumoren og hvordan blodtilførslen til tumoren ser ud.

Disse egenskaber kan bestemmes ved forskellige skanninger bl.a. MR-, CT- og PET-skanning. Vi vil gerne undersøge, hvor god MR, PET og CT er til at identificere disse egenskaber.

Hvis du ønsker at deltage i forsøget, vil det overordnet betyde, at du skal have foretaget 2 ekstra MR-skanninger og 2 ekstra PET-skanninger eller CT-skanninger. Skanningerne vil blive foretaget i forbindelse med din almindelige strålebehandling, og det bliver derfor ikke nødvendigt med yderligere transport til hospitalet.

Derudover vil vi gerne tage en vævsprøve. Vævsprøven tages i fuld bedøvelse.

I dag giver man samme stråledosis til hele kræftknuden. Viden fra dette forsøg vil kunne fortælle os, hvor områder af knuden er særligt aggressiv, og i fremtiden vil vi kunne øge stråledosis til disse områder. Den øgede dosis vil slå flere tumorceller ihjel og forbedre chancerne for en sygdomsfri tilværelse.

Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre.

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

Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få foretaget det almindelige antal skanninger i forbindelse med den planlagte strålebehandling.

”Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer”
Denne patientinformation er godkendt af VEK som 1. udgave den 09.12.2011, sagsnr. 27542

Risiko og bivirkninger ved deltagelse

Mulige bivirkninger ved ekstra skanninger:

Ved MR- og CT-skanning bruges kontrastoffer, der kan give anledning til varme og kløe fornemmelse. MR- og CT-skanninger med kontrastoffer giver sjældent alvorlige bivirkninger. Ved MR-skanning skal alle løse metalgenstande fjernes inden undersøgelsen.

I forbindelse med de ekstra skanninger får du ekstra stråling ved 3 af dem (PET- og CT-skanning), hvilket vil betyde en ekstra stråledosis på 111 mSv. Den almindelige baggrundsstråling i Danmark er 3 mSv om året, så de ekstra skanninger vil svare til den baggrundsstråling, du almindeligvis vil få i løbet af 37 år. Den ekstra stråledosis er kun en lille procentdel af den samlede stråling ved behandlingen og har ikke betydning for udvikling af bivirkninger eller for din overlevelse.

Mulige bivirkninger ved vævsprøver:

Vævsprøven tages som mens du er i fuld bedøvelse. En gang imellem kan der forekomme blødning i forbindelse med vævsprøven, men blødning vil dog meget sjældent kræve blodtransfusion.

Forventninger til forsøgspersonen

Det er vigtigt for forsøget at du meddeler din kontaktlæge bivirkninger, anden behandling eller indlæggelse på hospital.

Økonomi

Organisationen CIRRO (Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology) yder en økonomisk støtte til projektet på 550.000 kr over 3 år. Pengene dækker delvist løn til en projektmedarbejder. Pengene udbetales til afdelingens forskningsfond, der er undergivet offentlig revision. Forskerne har intet økonomisk udbytte af projektet. Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, øvrige undersøgelser og behandling refunderes i henhold til afdelingens gældende retningslinjer.

Hvem får at vide at jeg deltager i forsøget

Det er tilladt repræsentanter fra Videnskabetisk Komite at få adgang til oplysninger i din journal. Alle personer involveret i forsøget har tavshedspligt og vil behandle dine personlige data strengt fortroligt. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, som kan henføres til dig personligt.

Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen, at data indsamlet inden du trækker dit samtykke tilbage stadig indgår i forsøgets datamateriale.

Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

”Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer”
Denne patientinformation er godkendt af VEK som 1. udgave den 09.12.2011, sagsnr. 27542

Det er frivilligt at deltage i forsøget

Meningen med denne skriftlige information er, at du i ro og mag skal kunne overveje situationen og drøfte den med dine nærmeste. Du har ret til betænkningstid, ligesom vi vil anbefale, at du har en pårørende med til samtalen.

Inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget, vil vi bede dig om at læse folderen "*Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinskforskningsprojekt*". Folderen er udgivet af Videnskabsetisk Komité og er skrevet ind på de sidste sider i denne information.

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

Føler du, at der bliver lagt pres på dig, råder vi dig til at udskyde afgørelsen. Vælger du at deltage, kan du i øvrigt når som helst og uden begrundelse tilbagekalde dit samtykke og din fuldmagt.

Uanset om du siger ja, nej eller fortryder senere, vil vi give dig den bedst mulige behandling for din sygdom.

Forsøget er godkendt af Videnskabsetisk Komité (sagsnr. 27542). Videnskabsetisk Komité's hovedopgave er at beskytte forsøgspersoner, der deltager i biomedicinske forsøg og at sikre, at man som forsøgsperson frit kan vælge, om man vil deltage.

Med venlig hilsen

Overlæge PhD. Jacob Christian Lindegaard
Onkologisk afdeling
Århus Sygehus
Nørrebrogade 44, byg 5,
8000 Århus C.
☎ 78464444

Hospitalsfysiker Jesper Kallehaug
Onkologisk Afdeling
Århus Sygehus

Hvis du har spørgsmål til projektet, er du velkommen til at kontakte Jacob Lindegaard eller den læge, der har informeret dig om projektet:

Navn, informerende læge

Telefon.

"Repetitive Functional Imaging & Mapping Biopsies in Locally Advanced Cervical Cancer"
Denne patientinformation er godkendt af VEK som 1. udgave den 09.12.2011, sagsnr. 27542

Erklæring fra forsøgspersonen:

Samtykke:

Jeg indvilger i at deltage i forsøget.

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet i et sprog, som jeg forstår. Jeg ved nok om formål, metoder, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

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

Jeg har fået en kopi af dette samtykke og af den skriftlige information til eget brug.

Jeg giver tilladelse til, at data, der er indsamlet i forbindelse med forsøget, kan anvendes til de beskrevne formål.

Jeg indvilger i, at mit biologiske materiale udtages og benyttes som beskrevet med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank:

Ja ____ (sæt x)

Nej ____ (sæt x)

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:

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

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

Lægenavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

Erklæring fra den forsøgsansvarlige læge:

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

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

Lægenavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

Fuldmagt:

Jeg giver fuldmagt til, at projektrelevante oplysninger i min journal kan blive set af læger og medarbejdere på Århus Sygehus, som er tilknyttet projektet (jf. Sundhedsloven, lov nr. 546 af 24. juni 2005).

Denne fuldmagt kan til enhver tid tilbagekaldes. Alle oplysninger bliver behandlet fortroligt.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

Revideret 27.02.2011

Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

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

Ovenstående tillæg er udgivet af Den Centrale Videnskabsetiske Komité.

Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet.

AutorisationID



National Board of Health

Jacob Christian Lindegaard

Hestehavevej 5
8270 Højbjerg

TILDELING AF AUTORISATIONSID

Gennem de seneste år har der været en kraftig øgning i sundhedspersonalets mobilitet. Dette har bevirket et stigende problem med at sikre en entydig identifikation af den enkelte sundhedsperson både i forbindelse med udøvelsen af den faglige virksomhed og i forbindelse med kommunikationen mellem den enkelte sundhedsperson og de offentlige myndigheder.

Sundhedsstyrelsen har derfor besluttet, at der skal udstedes et entydigt autorisationsID til alle autoriserede sundhedspersoner i Danmark.

AutorisationsID er en alment tilgængelig identifikation på linie med navn og stillingsbetegnelse, og vil kunne oplyses ved henvendelse til Sundhedsstyrelsens autorisationsregister. AutorisationsID vil bestå af 5 karakterer alfanumerisk, dvs. fem bogstaver eller tal i vilkårlig kombination. Der ligger ingen betydning i selve tegnsekvensen.

Din autorisationsID er:

00D2F

AutorisationsID skal fremover oplyses ved alle henvendelser til Sundhedsstyrelsen vedrørende autorisationsforhold, uddannelse mv. Andre anvendelsesområder vil blive udmeldt efterhånden som ibrugtagelse findes hensigtsmæssigt.

AutorisationsID kan med tiden tænkes anvendt på flere områder, hvor en entydig identifikation af en sundhedsprofessionel er hensigtsmæssig. Eksempelvis kan nævnes, at Lægemiddelstyrelsen arbejder på at få AutorisationsID på recepter, hvilket bl.a. vil kunne erstatte anvendelsen af lægens CPR-nr. ved udskrivning af recepter på stærkt afhængighedsskabende medicin.

Sundhedsstyrelsen vil i samarbejde med andre myndigheder, sygehusejere og berørte faggruppers organisationer nøje vurdere på hvilke områder autorisationsID kan være hensigtsmæssig. Evt. yderligere anvendelsesområder vil blive meldt ud således at der tages hensyn til evt. overgangsproblemer.

Du kan læse mere på www.sst.dk/autorisationsid

Januar 2005

J.nr. 0-704-01-9864/1

Enhed for kvalitet, overvågning og tilsyn

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

E-post aut-id@sst.dk
www.sst.dk/autorisationsid

sagsnr. 27542

Side 2

Januar 2005

Enhed for kvalitet,
overvågning og tilsyn
Sundhedsstyrelsen

Med venlig hilsen



Michael von Magnus

Curriculum Vitae

Name: Jacob Chr. Lindegaard
Address: Hestehavevej 5, 8270 Højbjerg, Denmark
Telephone: +45 86278200
E-mail: jaclin@dadlnet.dk, jacolind@rm.dk

Education: M.D. Aarhus University, 1988.

Present position: Consultant, Dept. of Oncology, Aarhus University Hospital
Associate professor, Faculty of Health Sciences, Aarhus University

Training: 01/01/91-31/07/91 Dept. of Internal Medicine, Viborg Sygehus, rotation.
01/08/91-31/07/92 Dept of Hematology, Aarhus University Hospital, elective.
01/08/92-31/01/93 Dept of Surgery, Odder Sygehus, rotation.
01/02/93-31/03/96 Dept of Oncology, Aarhus University Hospital, residency.
01/04/96-30/06/97 Dept. of Oncology, Copenhagen University Hospital, senior resident.

Subsequent appointments: 01/07/97-30/11/97 Dept. of Oncology, Aarhus University Hospital, senior resident.
01/12/97-31/03/01 Dept. of Oncology, Aarhus University Hospital, senior registrar.
01/04/01- Dept. of Oncology, Aarhus University Hospital, consultant.

Academic degree: D.M.Sc. Aarhus University, 1993.

Research activities: 15/06/88-31/01/91 Dept. of Experimental Clinical Oncology, Danish Cancer Society,
Research fellow.

Teaching: Postgraduate teaching radiobiology, radiotherapy and gynecological oncology, Danish
Health Authorities. ESTRO course in image guided gynecological brachytherapy and
evidence based radiotherapy

Evaluation of projects: Member of evaluation committee, Ph.D. project, Aarhus University Hospital, 1998.
Member of evaluation committee, Thesis, Copenhagen University, 2002.
Member of evaluation committee, Thesis, Medical University of Vienna, 2009.

Boards: Secretary, Groupe Européen de Curethérapie (GEC ESTRO)
Board member, Danish Gynecological Cancer Group (DGCG)
International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): Committee on
Dose and Volume Reporting in Intracavitary Therapy in Gynecology

Memberships: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.
Nordic Society for Gynecological Oncology
Danish Society for Cancer Research.
Danish Society for Clinical Oncology.

Honory awards: Prize paper in radiotherapy, gold medal, Aarhus University, 1986
Travel Grant, 9th Int. Congress of Radiat. Res. Toronto, 1991
Agnes Niebuhr Anderssons Mindefond. 1991
Lund Science Award, European Society for Hyperthermic Oncology, 1992

Hyns Wyder Fellowship, European School of Oncology, 1997.

Good Clinical Practice: Principal investigator on several multicenter trials, GCP E-learning course 2009

NSGO-9901, SKF 9909

OVAR-9, SKF 0214

Caelyx-Gemzar, SKF 0309

Combretastatin, EudraCT 2004-001356-37, SKF 0415

Embrace, SKF 0814

Publications: Peer reviewed papers 52, book chapters 6.

Bibliography, peer reviewed papers:

1: Kallehauge JF, Tanderup K, Haack S, Nielsen T, Muren LP, Fokdal L, Lindegaard JC, Pedersen EM. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) as a quantitative parameter in diffusion weighted MR imaging in gynecologic cancer: Dependence on b-values used. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):1017-22. PubMed PMID: 20831490.

2: Haack S, Pedersen EM, Jespersen SN, Kallehauge JF, Lindegaard JC, Tanderup K. Apparent diffusion coefficients in GEC ESTRO target volumes for image guided adaptive brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):978-83. PubMed PMID: 20831485.

3: Grau C, Olsen DR, Overgaard J, Høyer M, Lindegaard JC, Muren LP. Biology-guided adaptive radiation therapy - presence or future? *Acta Oncol.* 2010 Oct;49(7):884-7. PubMed PMID: 20831476.

4: Mirza MR, Lund B, Lindegaard JC, Keldsen N, Mellempgaard A, Christensen RD, Bertelsen K. A phase II study of combination chemotherapy in early relapsed epithelial ovarian cancer using gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol.* 2010 Oct;119(1):26-31. Epub 2010 Jul 17. PubMed PMID: 20638711.

5: Tanderup K, Pötter R, Lindegaard JC, Berger D, Wambersie A, Kirisits C. PTV margins should not be used to compensate for uncertainties in 3D image guided intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Sep 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20888055.

6: Fenkell L, Assenholt M, Nielsen SK, Haie-Meder C, Pötter R, Lindegaard J, Tanderup K. Parametrial Boost Using Midline Shielding Results in an Unpredictable Dose to Tumor and Organs at Risk in Combined External Beam Radiotherapy and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Aug 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20800373.

7: Bülow S, Jensen LH, Altaf R, Harling H, Jensen M, Laurberg S, Lindegaard JC, Muhic A, Vestermark L; Danish Colorectal Cancer Group. A national cohort study of long-course preoperative radiotherapy in primary fixed rectal cancer in Denmark. *Colorectal Dis.* 2010 Jul;12(7 Online):e18-23. Epub 2009 Apr 13. PubMed PMID: 19508538.

8: Tanderup K, Georg D, Pötter R, Kirisits C, Grau C, Lindegaard JC. Adaptive management of cervical cancer radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Apr;20(2):121-9. Review. PubMed PMID: 20219550.

9: Jürgenliemk-Schulz IM, Lang S, Tanderup K, de Leeuw A, Kirisits C, Lindegaard J, Petric P, Hudej R, Pötter R; Gyn GEC ESTRO network. Variation of treatment planning parameters (D90 HR-CTV, D 2cc for OAR) for cervical cancer tandem ring brachytherapy in a multicentre setting: comparison of standard planning and 3D image guided optimisation based

on a joint protocol for dose-volume constraints. *Radiother Oncol.* 2010 Mar;94(3):339-45. Epub 2009 Nov 26. PubMed PMID: 19944471.

10: Jensen LH, Altaf R, Harling H, Jensen M, Laurberg S, Lindegaard JC, Muhic A, Vestermark L, Jakobsen A, Bülow S; Danish Colorectal Cancer Group. Clinical outcome in 520 consecutive Danish rectal cancer patients treated with short course preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Mar;36(3):237-43. Epub 2009 Oct 31. PubMed PMID: 19880268.

11: Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, Pedersen EM, Røhl L, Aagaard T, Fokdal L, Lindegaard JC. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Feb;94(2):173-80. PubMed PMID: 20138380.

12: Andersen CE, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. Time-resolved in vivo luminescence dosimetry for online error detection in pulsed dose-rate brachytherapy. *Med Phys.* 2009 Nov;36(11):5033-43. PubMed PMID: 19994514.

13: Haack S, Nielsen SK, Lindegaard JC, Gelineck J, Tanderup K. Applicator reconstruction in MRI 3D image-based dose planning of brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2009 May;91(2):187-93. Epub 2008 Oct 30. PubMed PMID: 18977049.

14: Andersen CE, Nielsen SK, Greilich S, Helt-Hansen J, Lindegaard JC, Tanderup K. Characterization of a fiber-coupled Al₂O₃:C luminescence dosimetry system for online in vivo dose verification during ¹⁹²Ir brachytherapy. *Med Phys.* 2009 Mar;36(3):708-18. PubMed PMID: 19378731.

15: Sunesen KG, Buntzen S, Tei T, Lindegaard JC, Nørgaard M, Laurberg S. Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jan;16(1):68-77. Epub 2008 Nov 5. PubMed PMID: 18985271.

16: Tanderup K, Hellebust TP, Lang S, Granfeldt J, Pötter R, Lindegaard JC, Kirisits C. Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Nov;89(2):156-63. Epub 2008 Aug 7. PubMed PMID: 18692265.

17: Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 1;71(3):756-64. Epub 2008 Jan 11. PubMed PMID: 18191335.

18: Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1337-43. PubMed PMID: 18663651.

19: Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, Dimopoulos JC, Berger D, Tanderup K, Lindegaard JC. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1325-36. Review. PubMed PMID: 18661430.

20: Grau C, Muren LP, Høyer M, Lindegaard J, Overgaard J. Image-guided adaptive radiotherapy - integration of biology and technology to improve clinical outcome. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1182-5. PubMed PMID: 18654901.

21: Noe KØ, Tanderup K, Lindegaard JC, Grau C, Sørensen TS. GPU accelerated viscous-fluid deformable registration for radiotherapy. *Stud Health Technol Inform.* 2008;132:327-32. PubMed PMID: 18391314.

22: Lindegaard J, Gerard JP, Sun Myint A, Myerson R, Thomsen H, Laurberg S. Whither papillon? Future directions for contact radiotherapy in rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Nov;19(9):738-41. Epub 2007 Sep 17. Review. PubMed PMID: 17870428.

23: Tanderup K, Hellebust TP, Honoré HB, Nielsen SK, Olsen DR, Grau C, Lindegaard JC. Dose optimisation in single plane interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2006 Oct;81(1):105-11. Epub 2006 Sep 26. PubMed PMID: 17005279.

24: Nordmark M, Loncaster J, Aquino-Parsons C, Chou SC, Gebiski V, West C, Lindegaard JC, Havsteen H, Davidson SE, Hunter R, Raleigh JA, Overgaard J. The prognostic value of pimonidazole and tumour pO₂ in human cervix carcinomas after radiation therapy: a prospective international multi-center study. *Radiother Oncol.* 2006 Aug;80(2):123-31. Epub 2006 Aug 4. PubMed PMID: 16890316.

25: Tanderup K, Christensen JJ, Granfeldt J, Lindegaard JC. Geometric stability of intracavitary pulsed dose rate brachytherapy monitored by in vivo rectal dosimetry. *Radiother Oncol.* 2006 Apr;79(1):87-93. Epub 2006 Mar 20. PubMed PMID: 16546281.

26: Grau C, Høyer M, Lindegaard J, Overgaard J. The emerging evidence for Stereotactic Body Radiotherapy. *Acta Oncol.* 2006;45(7):771-4. PubMed PMID: 16982538.

27: Søgaard CH, Lindegaard JC, Havsteen H, Nielsen OS, Mogensen O. Chemotherapy-induced changes of CA 125 in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):410-2. PubMed PMID: 15863138.

28: Tanderup K, Lindegaard JC. Multi-channel intracavitary vaginal brachytherapy using three-dimensional optimization of source geometry. *Radiother Oncol.* 2004 Jan;70(1):81-5. PubMed PMID: 15036856.

29: Nordmark M, Loncaster J, Aquino-Parsons C, Chou SC, Ladekarl M, Havsteen H, Lindegaard JC, Davidson SE, Varia M, West C, Hunter R, Overgaard J, Raleigh JA. Measurements of hypoxia using pimonidazole and polarographic oxygen-sensitive electrodes in human cervix carcinomas. *Radiother Oncol.* 2003 Apr;67(1):35-44. PubMed PMID: 12758238.

30: Lindegaard JC. Has the time come for routine use of amifostine in clinical radiotherapy practice? *Acta Oncol.* 2003;42(1):2-3. PubMed PMID: 12665323.

31: Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jan;13(1):62-72. Review. PubMed PMID: 12520465.

- 32: Nordmark M, Loncaster J, Chou SC, Havsteen H, Lindegaard JC, Davidson SE, Varia M, West C, Hunter R, Overgaard J, Raleigh JA. Invasive oxygen measurements and pimonidazole labeling in human cervix carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Feb 1;49(2):581-6. PubMed PMID: 11173158.
- 33: Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Radiother Oncol*. 2000 Nov;57(2):113-8. Review. PubMed PMID: 11054513.
- 34: Lindegaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2000 Jul;56(1):9-15. PubMed PMID: 10869749.
- 35: Lindegaard JC, Vinter-Jensen L, Overgaard J. Epidermal growth factor and acute radiation damage in CDF1 mice in vivo. *Acta Oncol*. 1997;36(4):393-6. PubMed PMID: 9247100.
- 36: Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, Mamsen A, Studstrup HN, von der Maase H. A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. *Br J Urol*. 1996 Jun;77(6):883-90. PubMed PMID: 8705227.
- 37: Lindegaard JC, Overgaard J, Bentzen SM, Pedersen D. Is there a radiobiologic basis for improving the treatment of advanced stage cervical cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1996;(21):105-12. Review. PubMed PMID: 9023838.
- 38: Lindegaard JC, Studstrup HN, Nielsen OS, von der Maase H. [Treatment of penile cancer]. *Ugeskr Laeger*. 1995 Mar 20;157(12):1660-4. Review. Danish. PubMed PMID: 7740625.
- 39: Lindegaard JC, Nielsen OS, Overgaard J. Effects of step-down and step-up heating on the development of thermotolerance in a C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Hyperthermia*. 1995 Mar-Apr;11(2):231-9. PubMed PMID: 7790737.
- 40: Raskmark P, Hornsleth SN, Salling LN, Lindegaard JC, Overgaard J. Deep heating using a movable applicator phased array hyperthermia system. A preclinical feasibility study. *Acta Oncol*. 1994;33(4):451-5. PubMed PMID: 8018379.
- 41: Overgaard J, Radacic M, Skaric D, Skaric V, Horsman MR, Lindegaard JC, Jercic J. Use of tetrahyraindazolone dicarboxylic acid (HIDA) to improve the therapeutic effect in vivo of combined cisplatin, heat and radiation treatment. *Int J Hyperthermia*. 1993 Nov-Dec;9(6):821-30. PubMed PMID: 8106823.
- 42: Lindegaard JC, Bentzen SM. A mathematical model for cell killing by heat applied to a C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Radiat Biol*. 1993 Jul;64(1):113-7. PubMed PMID: 8102163.
- 43: Lindegaard JC. Winner of the Lund Science Award 1992. Thermosensitization induced by step-down heating. A review on heat-induced sensitization to hyperthermia alone or hyperthermia combined with radiation. *Int J Hyperthermia*. 1992 Sep-Oct;8(5):561-86. Review. PubMed PMID: 1402135.
- 44: Lindegaard JC, Radacic M, Khalil AA, Horsman MR, Overgaard J. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma in vivo. Importance of sequence, interval, drug dose, and temperature. *Acta Oncol*. 1992;31(3):347-51. PubMed PMID: 1622657.

45: Lindegaard JC, Grau C, Overgaard J. Effect of step-down heating on the interaction between heat and radiation in a C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Radiat Biol.* 1991 Oct;60(4):707-21. PubMed PMID: 1680149.

46: Lindegaard JC, Nielsen OS. Sensitization to hyperthermia induced in a normal tissue by step-down heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May;20(5):1023-9. PubMed PMID: 2022502.

47: Lindegaard JC, Nielsen OS, Overgaard J. A comparison between the effect of step-down heating in a tumour and a normal tissue in vivo. *Int J Hyperthermia.* 1991 May-Jun;7(3):519-26. PubMed PMID: 1919147.

48: Overgaard J, Grau C, Lindegaard JC, Horsman MR. The potential of using hyperthermia to eliminate radioresistant hypoxic cells. *Radiother Oncol.* 1991;20 Suppl 1:113-6. PubMed PMID: 2020761.

49: Lindegaard JC, Overgaard J. Step-down heating in a C3H mammary carcinoma in vivo: effects of varying the time and temperature of the sensitizing treatment. *Int J Hyperthermia.* 1990 May-Jun;6(3):607-17. PubMed PMID: 2376673.

50: Lindegaard JC, Nielsen OS. Time-temperature relationships for L1A2 cells step-down heated from 38 to 45 degrees C in vitro. *Radiat Res.* 1990 Mar;121(3):282-7. PubMed PMID: 2315446.

51: Lindegaard JC, Nielsen OS. Thermotolerance in the mouse foot estimated at various levels of normal tissue damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jun;16(6):1543-9. PubMed PMID: 2566590.

52: Lindegaard JC, Overgaard J. Effect of step-down heating on hyperthermic radiosensitization in an experimental tumor and a normal tissue in vivo. *Radiother Oncol.* 1988 Feb;11(2):143-51. PubMed PMID: 3353518.