



DAHANCA 24
CIRRO-IP010209

Den prognostiske værdi af ^{18}F -FAZA Positron
Emissions Tomografi hos patienter med hoved-hals
karcinom efter primær strålebehandling

Denne protokol og de til den hørende dokumenter kan findes på DAHANCA hjemmesiden:
www.dahanca.dk

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen (journal nr. 2512-109796 og 2512-113075)
Godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Midt (journal nr.M-20090081)
Godkendt af datatilsynet (journal nr. 2009-41-3625)
Anmeldt til www.clinicaltrials.gov (afventer ID-nr.)

DAHANCA sekretariatet
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44
Tel: 8949 2619
Fax: 8619 7109

Version 2.1

12. november 2009

PROTOKOL ORGANISATION:

Investigator:

Klinisk assistent Lise Saksø Mortensen
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi,
Århus Universitetshospital

Sponsor:

Professor Jens Overgaard
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi,
Århus Universitetshospital

Protokol koordineret af:

Overlæge Marianne Nordsmark
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi,
Århus Universitetshospital

Overlæge Jørn Theil
PET Centret,
Århus Universitetshospital

DELTAGENDE AFDELINGER

Protokolansvarlig:

Overlæge Marie Overgaard
Onkologisk Afdeling,
Århus Universitetshospital

Overlæge Jørn Theil
PET-centret,
Århus Universitetshospital

Øre- næse- og halsafdeling,
Århus Universitetshospital

Protokolansvarlig:

Overlæge Jørgen Johansen
Onkologisk Afdeling,
Odense Universitetshospital

Nuklearmedicinsk afdeling,
Odense Universitetshospital

Øre-næse-hals kirurgisk afdeling,
Odense Universitetshospital

Protokolansvarlig:
Overlæge Jens Bentzen
Onkologisk afdeling,
Amtssygehuset Herlev

Nuklearmedicinsk Afdeling,
Amtssygehuset Herlev

Onkologisk Afdeling,
Amtssygehuset Herlev

Protokolansvarlig:
Overlæge Lisbeth J. Andersen
Onkologisk Afdeling,
Ålborg Universitetshospital

Nuklearmedicinsk Afdeling,
Ålborg Universitetshospital

1. Undersøgelsens mål

Undersøgelsens primære mål er at evaluere den prognostiske værdi af ^{18}F -FAZA PET efter kurativ strålebehandling for patienter med primært planocellulært hoved-hals karcinom.

2. Baggrund

De fleste solide tumorer indeholder områder af hypoksiske celler, der er relativt resistente for strålebehandling¹. Studier af patienter med karcinom i hoved-hals og cervix uteri har vist, at hypoksi er associeret med dårlig lokal kontrol og overlevelse^{2,3}. Modifikation af hypoksi er forbundet med øget lokal tumorkontrol og overlevelse i hoved-hals cancer⁴.

I takt med nye teknologiske fremskridt åbnes muligheden for mere individualiseret strålebehandling. Et eksempel er intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT), hvor man med stor præcision kan øge stråledosis til stråleresistente hypoksiske områder af tumor, uden at øge toksicitet til normalvævet. Ved netop at integrere biologisk information om graden af hypoksi i strålebehandlingsplanen kan man således ramme stråleresistente områder. Denne teknik er i litteraturen beskrevet som ”dose painting”⁵. Afgørende for effekten af individualiseret behandling er korrekt identifikation af hypoksi i tumor.

Forskellige metoder har været benyttet med henblik på at måle hypoksi: Eppendorf elektroder, som måler fysisk ilt; eksogene hypoksimarkører, der måles immunhistokemisk (eks. pimonidazol) eller via billed-modaliteter (eks. ^{18}F -FMISO PET skanning) og endogene hypoksimarkører (eks. HIF-1 α , CA9). Der er tiltagende interesse for netop de eksogene hypoksimarkører, som kan detekteres non-invasivt med PET skanning. Som ved klassisk diagnostisk ^{18}F FDG-PET skanning injicerer man et radioaktivt sporstof. De hypoksiske sporstoffer udmærker sig ved at akkumuleres i hypoksiske væv. Fordelene ved metoden er, at den ikke er invasiv, fordelingen af tumor-hypoksi kan studeres i tre dimensioner og skanningen vil kunne gentages, hvorved ændringer af hypoksi i såvel ubehandlede som behandlede tumorer kan undersøges.

Den mest anvendte markør hidtil er ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO)⁶. Der foreligger aktuelt > 30 publicerede kliniske ^{18}F -FMISO studier, hvoraf halvdelen er udført i hoved-hals karcinomer⁷. Et nyere nitroimidazolderivat er ^{18}F -fluoroazomycin arabinoside (^{18}F -FAZA)⁸, der er mindre lipofilt end ^{18}F -FMISO, udvaskes hurtigere og derfor forventes at kunne levere et mere præcist mål for hypoksi. Forløbige studier har vist at ^{18}F -FAZA er en valid og praktisk anvendelig hypoksimarkør⁹. Et præklinisk sammenlignende PET studie af ^{18}F -FAZA og ^{18}F -FMISO, konkluderede at ^{18}F -FAZA har bedre biokinetik¹⁰, hvilket stemmer overens med resultater i patienter med hoved hals karcinomer¹¹.

Hvis information fra en ^{18}F -FAZA PET skanning skal kunne benyttes med henblik på dose painting, er det afgørende, at PET signalet leverer et pålideligt resultatet ved bestemmelsen af såvel hypoksiske som ikke-hypoksiske områder af tumor.

Prækliniske erfaringer med immunohistokemisk farvning af et nitroimidazolderivat (pimonidazole) og autoradiografisk fremstilling af radioaktivt ^{18}F -FAZA på konsekutive snit, har vist god overensstemmelse imellem disse to hypoksimarkører⁹. Opløseligheden i en mikro-PET til dyrekseperimentelle studier er højere end de ca. 4-6 mm i en klinisk PET skanner. Således vil en enkelt klinisk PET voksels ^{18}F -FAZA-signal formentligt repræsenterer områder med varierende grader af hypoksi, normoksi og anoksi på mikroskopisk niveau¹².

Der findes enkelte studier, som beskriver ændringen af hypoksi over tid og under strålebehandling. Studierne er uensartede i design og resultaterne er divergerende. Et studie viste ingen dag-til-dag variation af baseline hypoksi (^{18}F -FMISO PET signalet) forud for start af strålebehandling¹³, mens et andet viste betydelig variation af hypoksi (^{18}F -FMISO skanninger) med 3 dages mellemrum¹⁴. Et studie viste, at distributionen og mængden af ^{18}F -FMISO PET i tumorer ændres signifikant under behandlingen i forhold til en baseline skanning¹⁵.

Meget tyder på, at der er prognostisk information i nitroimidazol-baserede assays, og at denne information vil kunne benyttes til at selekttere patienter til mere individualiserede behandlinger. Et studie viste, at baseline hypoksi detekteret med pimonidazol var korreleret til dårligere loko-regional kontrol efter strålebehandling i patienter med hoved hals karcinom. Tilsvarende er det vist at baseline hypoksi detekteret med ^{18}F -FMISO PET er associeret med høj risiko for loko-regional behandlingssvigt¹⁶.

3. Undersøgelsens formål

3.1 Hypotese:

Lav ilttension målt med ^{18}F -FAZA PET skanning i hoved-hals karcinomer, er forbundet med dårlig prognose efter strålebehandling.

3.2 Formål

Det primære mål er at evaluere den prognostiske værdi af ^{18}F -FAZA efter kurativ strålebehandling ved patienter med primært planocellulært hoved-hals karcinom.

Et sekundært mål er at evaluere, hvorvidt tumor-hypoksi med ^{18}F -FAZA ændres under strålebehandling ved den samme patientgruppe.

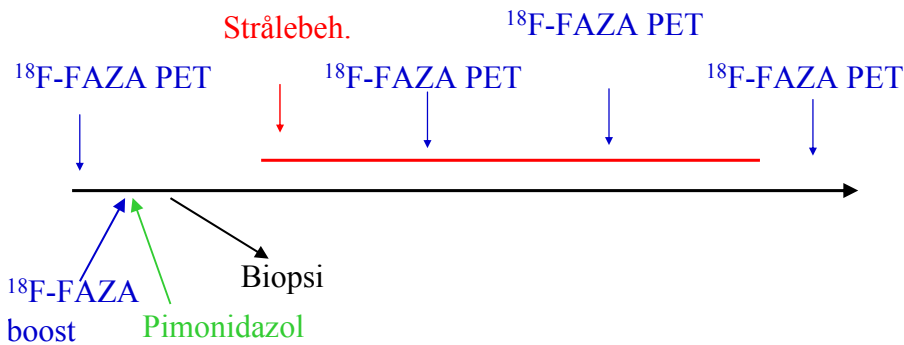
4. Undersøgelsens design

4.1 Design

Studiet er åbent, prospektivt og ikke randomiseret.

Studiepopulationen udgør patienter med planocellulært karcinom i hoved-hals (HNSCC) i klinisk stadium T1-T4, N0-N3, M0, som modtager kurativt intenderet strålebehandling i henhold til DAHANCA's retningslinier. (Se www.dahanca.dk). Kriterier for patientudvælgelse fremgår nedenfor.

4.2 Figur over undersøgelsens design



5. Før start af strålebehandlingen

5.1 Kriterier for patientudvælgelse

- Histologisk eller cytologisk verificeret planocellulært karcinom i cavum oris, larynx, oropharynx eller hypopharynx.
- Klinisk stadium T1-4 N0-N3 M0.
- Visiteret til primær strålebehandling i henhold til DAHANCA's retningslinjer.
- Alder over 18 år.
- Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal drøftes med patienten før deltagelse i undersøgelsen.
- Ingen samtidig eller tidligere malign lidelse, som kan påvirke behandlingen, evalueringen og udfaldet af den nuværende sygdom og behandling.
- Mundtligt og skriftligt informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
- Kvinder må ikke være gravide eller ammende.
- Normal S-kreatinin.

6. Udførelse af ^{18}F -FAZA PET og biopsi undersøgelser

6.1 ^{18}F -FAZA

Der foretages en ^{18}F -FAZA PET skanning før planlagt strålebehandling (baseline) samt, i det omfang det er muligt, en skanning cirka uge 2 og cirka uge 4 under strålebehandling, samt 2 måneder efter endt behandling.

Skanningen udføres, imens patienten ligger i behandlingsskallen. Den foretages på en kombineret PET/CT skanner, idet CT billederne giver anatomisk information. Hvor det er muligt, vil patienten skannes med standard CT kontraststof.

Se venligst appendiks II.

6.2 Biopsi

I det omfang det er muligt, vil patienten få foretaget en biopsi.

Biopsien foretages umiddelbart efter PET skanningen eller i dagene inden start på strålebehandling. Minimum to timer før biopsien tages, injiceres pimonidazol og/eller ¹⁸F-FAZA boost. Se venligst appendiks II.

7. Endepunkter

7.1 Primært endepunkt

Strålebehandling er en loko-regional behandling, og derfor vil det primære endepunkt for undersøgelsen være loko-regional kontrol (T+N).

7.2 Sekundære Endepunkter

Relation af ¹⁸F-FAZA PET hypoksi

- med lokal kontrol (T-lokalisation).
- med sygdomsspecifik overlevelse.
- med overall overlevelse.
- ved baseline, cirka uge 2 og cirka uge 4 under strålebehandling, samt 2 måneder efter endt Behandling.
- i primær tumor og loko-regionale lymfeknuder.
- med pimonidazol immunohistokemi og ¹⁸F-FAZA autoradiografi.

8. Evaluering

8.1 Tumorrespons

Patienterne følges i henhold til DAHANCA's retningslinier (se www.dahanca.dk).

Patienterne randomiseres retrospektivt i henhold til HPV status.

Loko-regional kontrol måles fra datoen for strålebehandlingsstart til den første dokumentation for loko-regional behandlingssvigt. Tumorrespons skal bekræftes af en CT-, MR- eller ¹⁸FDG PET-skanning samt, om muligt, histologisk verificeres. Patienter, der stadig er i live og uden tegn på loko-regional recidiv/progression på tidspunktet for analysen, og patienter, der er døde eller udvikler metastaser uden evidens for recidiv/progression, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning, død eller dokumentation for metastaser.

Lokal kontrol i T-position vil blive målt fra datoen for patienten starter strålebehandling til den første dokumentation for et lokalt behandlingssvigt. Hvis der opstår regionalt behandlingssvigt hos en patient under lokal kontrol, vil patienten fortsætte med at blive fulgt med henblik på lokalt behandlingssvigt.

Sygdoms-specifik overlevelse måles fra datoen for patienten starter strålebehandling til datoen for død på grund af behandlingssvigt eller fjernmetastaser fra den primære cancer. Patienter, der stadig er i live på tidspunktet for analysen, og patienter, der dør af andre årsager, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning eller død.

Overlevelse måles fra datoen for strålebehandlings start til datoen for død (af alle årsager). Patienter, der stadig er i live på tidspunktet for analysen, vil blive censureret på datoen for sidste opfølgning.

8.2 Hypoksi

Sammenligning af ^{18}F -FAZA skanninger

Områder af tumor/lymfeknuder med forhøjet T/M sammenlignes baseline, cirka uge 2 og cirka uge 4 under strålebehandling, samt 2 måneder efter endt behandling. Se venligst appendiks II.

Sammenligning af ^{18}F -FAZA og pimonidazol i biopsi

Distribution af ^{18}F -FAZA og pimonidazol vil blive sammenlignet pixel-by-pixel. Se venligst appendiks II.

9. Statistiske overvejelser

Patientantal

Det primære endepunkt for den prognostiske del af studiet, vil være loko-regional tumorkontrol. Patientantallet (40 patienter) baseres på at tidligere studier af lignende patientpopulationer, undersøgt med Eppendorf elektroder eller pimonidazol, med tilstrækkelig statistisk styrke har kunne separere patienterne med hensyn til lokoregional kontrol, baseret på graden af hypoksi¹⁷⁻¹⁹. Patienterne i dette studie vil blive fulgt i minimum 18 måneder, da tidligere studier har vist at hypoksi-relaterede recidiver opstår indenfor denne periode (> 80 % indenfor 12 måneder efter behandling). Det aktuelle studie vil blive evalueret ved hjælp af Kaplan-Meier og multipel regressionsanalyse.

10. 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. Der anvendes almindelig steril teknik.

Tumorbiopsi kan medføre lettere ubehag i forbindelse med anlæggelse af lokalanæstesi. Der vil være beskeden risiko for infektion og efterfølgende blødning svarende til biopsistedet. Der vil blive anvendt almindelig steril teknik.

CT kontraststoffet 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.

Pimonidazol samt nært beslægtede stoffer misonidazol og nimorazol er afprøvet som strålesensitizerer givet dagligt i farmakologiske doser. Et fase III studie viste let forøgede reversible CNS symptomer i pimonidazol armen. Fase 1 studier viste, at polyneuropati var den dosisbegrænsende faktor for misonidazol og i væsentlig mindre grad for nimorazol, der indgår som led i standardbehandling af hoved-hals cancer i Danmark⁴. Da ^{18}F -FAZA og pimonidazol alene benyttes i sporstofsdoser i dette studie forventes ingen bivirkninger. Der forventes ikke at være nogen interaktion mellem pimonidazol og ^{18}F -FAZA, idet der ikke opnås mætning af enzymerne.

Den samlede strålebelastning patienten maksimalt vil blive udsat for er ca. 34 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.

11. Etiske overvejelser

Undersøgelsen gennemføres i overensstemmelse med principperne i Helsinki-deklaration II med tillæg, samt retningslinjerne for God Klinisk Praksis.

Patienterne informeres (skriftligt og mundtligt) om protokollen ved et af de første ambulante besøg før start af behandling. Ved informationen redegøres for formål med studiet, procedurer, forbundne risici og strålehygiejniske forhold. Der gives ambulante tid til svar vedrørende deltagelse i undersøgelsen i passende afstand fra den mundtlige information. Patienterne vil ligeledes blive informeret om deres ret til at medbringe en bisidder ved den mundtlige information. Det vil blive understreget, at tilsagn om deltagelse til et hvert tidspunkt kan tilbagetrækkes, uden nogen forventet konsekvens for patientens behandling. Informationen tilstræbes givet i et for forsøgspersonen let forståeligt sprog. Folderen ”Før du beslutter dig” udleveres til forsøgspersonen ved informations-samtalen, hvor der også gøres opmærksom på muligheder for at finde oplysninger fra de videnskabetiske komitéer om deltagelse i lægevidenskabelige forsøg.

Oplysninger vedrørende forsøgspersoner beskyttes i henhold til lov om behandling af personoplysninger og lov om patienters retsstilling.

Udtaget biologisk materiale vil efter projektets afslutning blive opbevaret i personhenførbart form. Materialet vil ikke blive videregivet til andre og vil kun kunne anvendes i et nyt forskningsprojekt med tilladelse fra Videnskabetisk Komité Region Midtjylland.

Lægemiddelstyrelsen har godkendt ¹⁸F-FAZA og pimonidazol til human eksperimentelt brug hos patienter. Projektet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Midt, samt Datatilsynet.

Der ydes ikke honorar til forsøgspersonerne. Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, PET skanning og eventuelt afledte supplerende undersøgelser refunderes i henhold til gældende retningslinjer.

Projektet er initieret af Professor dr. med. Jens Overgaard.

Projektet er støttet af The Lundbeck Foundation Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO), som bidrager med løn og forskningsinfrastruktur. Den forsøgsansvarlige har ingen økonomisk tilknytning til støttegiveren. Udgifter til PET skanning afholdes af de involverede institutioner.

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.

Risikovurdering er beskrevet i detaljer i ovenstående afsnit 10 om bivirkninger, risici og ulemper. Samlet vurderes risici, ulemper og bivirkninger, inklusiv udsættelse for ekstra ioniserende stråling, at være acceptable i forhold til fordele for fremtidig forskning og behandling af patienter, samt projektets formål.

Dette studie forventes at bidrage med ny viden om tumor hypoksi og dermed udvikling af strålebehandling til patienter med hoved halskræft samt andre kræftformer. På længere sigt vil dette potentielt kunne lede til at biologisk information vil kunne integreres i strålebehandling, hvorved stråleresistente områder af tumor vil kunne modtage en højere dosis med henblik på at forbedre overlevelsen med acceptabel morbiditet for patienterne. Undersøgelsens resultater vil ikke få konsekvens for behandlingen af den enkelte patient, men projektet forventes at kunne komme fremtidige patienter til gavn.

Reference List

1. **Gray, L. H., A. D. CONGER, M. EBERT, S. HORNSEY, and O. C. SCOTT.** 1953. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* **26**:638-648.
2. **Nordsmark, M., M. Overgaard, and J. Overgaard.** 1996. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* **41**:31-39.
3. **Fyles, A., M. Milosevic, D. Hedley, M. Pintilie, W. Levin, L. Manchul, and R. P. Hill.** 2002. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer. *J. Clin. Oncol.* **20**:680-687.
4. **Overgaard, J., H. H. Sand, B. Lindelov, M. Overgaard, K. Jorgensen, B. Rasmusson, and A. Berthelsen.** 1991. Nimorazole as a hypoxic radiosensitizer in the treatment of supraglottic larynx and pharynx carcinoma. First report from the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiother. Oncol.* **20 Suppl 1**:143-149.
5. **Ling, C. C., J. Humm, S. Larson, H. Amols, Z. Fuks, S. Leibel, and J. A. Koutcher.** 2000. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47**:551-560.
6. **Rasey, J. S., Z. Grunbaum, S. Magee, N. J. Nelson, P. L. Olive, R. E. Durand, and K. A. Krohn.** 1987. Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells. *Radiation Research* **111**:292-304.
7. **Lee, S. T. and A. M. Scott.** 2007. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin. Nucl. Med.* **37**:451-461.
8. **Kumar, P., D. Stypinski, H. Xia, A. J. B. McEwan, H. J. Machulla, and L. I. Wiebe.** 1999. Fluoroazomycin arabinoside (FAZA): Synthesis, 2H and 3H-labelling and preliminary biological evaluation of a novel 2-nitroimidazole marker of tissue hypoxia. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **42**:3-16.
9. **Busk, M., M. R. Horsman, S. Jakobsen, S. Keiding, A. J. van der Kogel, J. Bussink, and J. Overgaard.** 2008. Imaging hypoxia in xenografted and murine tumors with 18F-fluoroazomycin arabinoside: a comparative study involving microPET, autoradiography, PO2-polarography, and fluorescence microscopy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**:1202-1212.
10. **Piert, M., H. J. Machulla, M. Picchio, G. Reischl, S. Ziegler, P. Kumar, H. J. Wester, R. Beck, A. J. McEwan, L. I. Wiebe, and M. Schwaiger.** 2005. Hypoxia-specific tumor imaging with 18F-fluoroazomycin arabinoside. *J. Nucl. Med.* **46**:106-113.

11. **Rischin, D., R. Fisher, L. Peters, J. Corry, and R. Hicks.** 2007. Hypoxia in head and neck cancer: studies with hypoxic positron emission tomography imaging and hypoxic cytotoxins. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **69**:S61-S63.
12. **Busk, M., M. R. Horsman, and J. Overgaard.** 2008. Resolution in PET hypoxia imaging: voxel size matters. *Acta Oncol.* **47**:1201-1210.
13. **Lee, N., S. Nehmeh, J. Humm, S. Cai, R. Finn, and H. Schoder.** 2005. Reproducibility of Fluorine-18-Labeled Fluoro-Misonidazole Positron Emission Tomography (FMISO PET) in Detecting Chronic Hypoxia (CH) in Head/Neck Cancer (HNC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **63**:S148-S149.
14. **Lin, Z., J. Mechalakos, S. Nehmeh, H. Schoder, N. Lee, J. Humm, and C. C. Ling.** 2008. The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on 18F-FMISO positron emission tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**:1219-1228.
15. **Paulsen, F., S. M. Eschmann, M. Alber, D. Buck, H. J. Machulla, R. Bares, and M. Bamberg.** 2003. Time course of hypoxia in head and neck cancer patients treated by radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **57**:S406.
16. **Rischin, D., R. J. Hicks, R. Fisher, D. Binns, J. Corry, S. Porceddu, and L. J. Peters.** 2006. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J. Clin. Oncol.* **24**:2098-2104.
17. **Nordsmark, M., M. Overgaard, and J. Overgaard.** 1996. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* **41**:31-39.
18. **Nordsmark, M. and J. Overgaard.** 2000. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. *Radiother. Oncol.* **57**:39-43.
19. **Kaanders, J. H., K. I. Wijffels, H. A. Marres, A. S. Ljungkvist, L. A. Pop, F. J. van den Hoogen, P. C. de Wilde, J. Bussink, J. A. Raleigh, and A. J. van der Kogel.** 2002. Pimonidazole binding and tumor vascularity predict for treatment outcome in head and neck cancer. *Cancer Res.* **62**:7066-7074.
20. **Pugachev, A., S. Ruan, S. Carlin, S. M. Larson, J. Campa, C. C. Ling, and J. L. Humm.** 2005. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**:545-553.

APPENDIX I: STRÅLERISIKO

Dosiskoefficienten for ^{18}F -FAZA er 0,0149 mSv/MBq.

Beregningerne er udført af fysiker Søren Baarsgaard Hansen, PET Centret i Århus på grundlag af data fra Souvatzoglou et al.

Strålebelastningen i forbindelse med en ^{18}F -FAZA PET skanning (med op til 400 MBq ^{18}F FAZA), estimeres til ca. 6 mSv. Strålebelastningen ved en CT med kontrast af hoved og hals er ca. 2,5 mSv. Indgift af ca. 100 MBq ^{18}F -FAZA forud for biopsi estimeres til en strålebelastning på ca. 1,5 mSv.

Samlet vil patienten således maksimalt blive udsat for $((8,5 \text{ mSv} \times 4) + 1,5 \text{ mSv}) = \text{ca. } 35,5 \text{ mSv}$ i denne protokol (såfremt patienten modtager alle 4 ^{18}F -FAZA PET skanninger samt biopertes). Til sammenligning kan oplyses, at den årlige baggrundsstråling i Danmark ligger på ca. 3 mSv.

Stråledosis ved ^{18}F FAZA PET skanning når ikke et niveau, der indebærer risiko for deterministiske skader. For stokastiske skader kendes ingen nedre tærskelværdi under hvilken, der med sikkerhed ikke er en øget risiko. Ioniserende stråling er et kendt karcinogen og øger risikoen for kræft dosisafhængigt. Den bestråling, patienten vil modtage i denne undersøgelse, vil give en risiko for samlet stokastisk skade på 10^{-4} . Hos en population af raske forsøgspersoner ville dette indebære, at livstids-risikoen for at dø af kræft ville stige fra 25,0 % til ca. 27,00 %.

Imidlertid vil patienterne i denne undersøgelse modtage en stråledosis i forbindelse med deres behandling, som er mange gange højere, og risikoen for ny cancer i studiepopulationen er a priori langt større. 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.

APPENDIKS II

Udførelse af ^{18}F -FAZA PET skanning

Patienten vil få anlagt venflon i vena basilica til indgift af den radioaktive tracer.

Herefter injiceres op til 400 MBq ^{18}F -FAZA intravenøst.

Patienten venter i seng eller stol i 2 timer, fulgt af en statisk PET skanning i 30 min. i 25 cm transaxialt field of view. Det tilstræbes at patienten under skanningen ligger i strålebehandlingsfikseringen. Skanningen vil blive foretaget på en kombineret PET/CT skanner, og idet omfang det er muligt, vil CT kontrast blive anvendt. (CT kontrast anvendes rutinemæssigt ved diagnostiske CT skanninger)

Analyse af ^{18}F -FAZA skanninger

Fordelingen af ^{18}F -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, cirka uge 2 og cirka uge 4 under strålebehandling, samt 2 måneder efter endt behandling.

Biopsi

Patienter, for hvem en biopsi vil blive aktuelt, vil få denne foretaget

a) umiddelbart efter ^{18}F -FAZA PET skanningen, eller

b) i dagene mellem skanningen og opstart af strålebehandling. I så fald er biopsien forudgået af injektion af pimonidazol og/eller ^{18}F -FAZA boost.

Pimonidazol indgives intravenøst over 20 min. 2 timer inden biopsien tages. Der indgives 0,5 g/m² pimonidazol i 100 ml 0,9 % isotonisk saltvand.

^{18}F -FAZA boost: 100 MBq ^{18}F -FAZA indgives intravenøst 2 timer inden biopsien tages.

Biopsien vil blive markeret med henblik på retnings-angivelser i tre dimensioner.

Sammenligning af ^{18}F -FAZA og pimonidazol i biopsi

Baseret på et autoradiogram kortlægges den spatiale PET tracer distribution i det pågældende snit af biopsien. Dette sammenlignes med distributionen af pimonidazol vurderet via immunofluorescence mikroskopi via et monoclonalt antistof, der er kommercielt tilgængeligt (Se www.hypoxyprobe.com). Metoden for sammenligning er udviklet af Pugachev et al. med ^{18}F DG PET²⁰, og af Busk et al. for ^{18}F -FAZA PET⁹. Ud fra den endelige pixel-by-pixel sammenligning, vil scatterplots blive genereret, og disse vil vise korrelationen mellem signalet fra autoradiogrammet (^{18}F -FAZA) og fluorescence intensiteten (pimonidazol).