

Protokol

Billedvejledt tumorboost af lokaliseret unifokal c. vesica urinaria: Et fase I/II projekt.

- Videnskabsetisk komité for Region Midtjylland M-20080210
- Datatilsynet journalnr. 2008-41-2820

Version 9
13. oktober 2009

Indholdsfortegnelse

1	Forsøgscentre	3
2	Mål	4
3	Baggrund	4
3.1	<i>Dosisrespons:</i>	4
3.2	<i>Beskyttelse af det raske væv:</i>	4
4	Formål	5
4.1	<i>Primære endepunkt:</i>	5
4.2	<i>Sekundære endepunkter:</i>	5
5	Patientudvælgelse	5
5.1	<i>Inklusion:</i>	5
5.2	<i>Eksklusion:</i>	6
6	Patientundersøgelser	6
6.1	<i>Før indgang i protokollen:</i>	6
6.2	<i>Før strålebehandlingen:</i>	6
6.3	<i>Under strålebehandling:</i>	6
7	Behandlingsoversigt	7
8	Metode	7
8.1	<i>Lipiodol markering af blæretumoren:</i>	7
8.2	<i>MR skanning:</i>	7
8.3	<i>CT skanning:</i>	7
8.4	<i>Planlægnings CT:</i>	7
8.5	<i>Indtegning – Target:</i>	8
8.6	<i>Indtegning – Risikoorganer:</i>	8
9	Dosisplanlægning	8
9.1	<i>Constraints:</i>	8
9.2	<i>Strategi ved IGRT:</i>	9
10	Opfølgning (follow up)	9
11	Statistik	9
12	Bivirkninger	10
12.1	<i>Lipiodol markering af blæretumoren:</i>	10
12.2	<i>MR og CT skanninger:</i>	10
12.3	<i>Strålebehandling:</i>	10
12.4	<i>Ekstra CT/CBCT:</i>	10
13	Alvorlige hændelser (Serious Adverse Effect SAE)	11
14	Rapportering til myndigheder	11
15	Videnskabsetiske overvejelser	11
15.1	<i>Generelt:</i>	11
15.2	<i>Hvervning af patienter:</i>	11
15.3	<i>Information om forsøget:</i>	11
15.4	<i>Risikovurdering:</i>	12
15.5	<i>Forventede fordele for inkluderede patienter, andre patienter og forskning generelt:</i>	12
16	Offentliggørelse	12
17	Tilgængeligheden af oplysninger for forsøgspersoner	13
18	Økonomi	13
19	Vederlag eller udgiftsgodtgørelse	13
20	Referenceliste	13
21	Lægmandsresume	16
22	Appendiks	18

1 Forsøgscentre

Onkologisk afdeling, Århus Sygehus
Nørrebrogade 44, byg. 5
8000 Århus C
Sponsor: Overlæge, ph.d. Morten Høyer
Telefon: 89492529
Forsøgsansvarlig: Læge Jimmi Søndergaard
Telefon: 89492651

Onkologisk afdeling, Odense
Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
Overlæge Niels Viggo Jensen
Overlæge Steinbjørn Hansen
Afdelingslæge Lars Dysager

Involverede afdelinger:

Urologisk afdeling, Skejby Sygehus
Brendstrupgårdsvej 100
8200 Århus N
Afdelingslæge, ph.d. Kasper Ørding Olsen

Urologisk afdeling, Herlev Hospital
Herlev Ringvej 75
2730 Herlev
Overlæge Henrik Vibits

Afdeling for Medicinsk fysik, Århus Sygehus
Nørrebrogade 44, byg 5
8000 Århus C
MSc. ph.d. Ludvig Paul Muren
MSc. Jørgen B. Pedersen

Onkologisk afdeling, Rigshospitalet
Finsencentret afsnit 5073
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Overlæge, ph.d. Peter Meidahl Petersen

Onkologisk afdeling, Herlev Hospital
Herlev Ringvej 75
2730 Herlev
Overlæge dr. med. Lisa Sengeløv

Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
Overlæge Søren Madsen

Urologisk afdeling, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Radiologisk afdeling, Århus Sygehus
Nørrebrogade 44, byg 5
8000 Århus C
Overlæge, dr.med. Finn Rasmussen
Overlæge, dr.med. Erik Morre Pedersen

2 Mål

Undersøgelsens primære mål er at undersøge effekten af dosisøgning til blæretumoren ved strålebehandling (RT) af lokaliseret muskelinvasiv blærekræft.

3 Baggrund

Muskelinvasiv blærekræft er en hyppig sygdom med høj dødelighed på trods af muligheden for helbredende RT og kirurgi^{1, 2}. Sygdommen metastaserer tidligt til såvel lokale lymfeknuder som kroppens organer, og omkring halvdelen af patienterne risikerer at dø af dissemineret sygdom³. Opnåelse af kontrol over den primære blæretumor er af størst mulig betydning. Uden kontrol af den primære tumor har patienten ingen mulighed for at overleve sygdommen. På Onkologisk afdeling, Århus Sygehus er RT af blærekræft inklusiv lymfeknuder forbundet med 5 års overlevelse og lokal kontrol på henholdsvis 21 % og 37 % primært afhængig af sygdomsstadie, og hyppigt forbundet med akutte og kroniske bivirkninger^{4, 5}.

I dette forsøg øges stråledosis til blæretumoren og samtidigt benyttes nyeste behandlingsteknikker til at reducere stråledosis til det raske væv.

3.1 Dosisrespons:

Det er vigtigt at opnå komplet respons og lokal kontrol for at bedre overlevelsen og undgå symptomerne ved et lokalt recidiv^{4, 6-8}. Lokal kontrol efter RT er dosisafhængig og kan beskrives ved en dosisrespons kurve, således at man ved øget stråledosis opnår forbedret lokal kontrol.

Dosisrespons sammenhæng for invasiv blærekræft er bekræftet i flere retrospektive studier^{7, 9-11}.

Dosisrespons kurvens hældning kan beskrives ved en normaliseret dosisrespons gradient γ (gamma), til et vilkårligt sted på kurven, typisk ved lokal kontrol på 37 % eller 50 %. For blærekræft er der ikke publiceret en γ -værdi, men i henhold til et review af Okunieff et al. har makroskopiske tumorer en gennemsnitlig γ -værdi på 1 %/%, dog med stor absolut spredning¹². Ved denne γ -værdi vil en dosisøgning til blæren fra 60 Gy til 70 Gy (16 %) således teoretisk føre til 16 procent point øget lokal kontrol¹³.

Lokal kontrol er desuden bestemt af stråledosis til de mest stråleresistente områder af target med høj tumorcelletæthed og/eller hypoxi¹⁴. Sædvanligvis behandles hele target, det vil sige blæren og tumoren, til samme dosisniveau på trods af at den invasive tumor oftest er begrænset til et specifikt område af blæren.

Som forberedelse til det aktuelle studie, har vi udviklet en metode til visualisering af blæretumoren baseret på lipiodol markeringer omkring tumoren kombineret med billedoptagelser med patienten på strålelejet. Dette har åbnet mulighed for at øge stråledosis billedvejledt til blæretumoren, mens resten af blæren modtager standard stråledosis. Partiel strålebehandling af blæretumoren uden dosisøgning er tidligere forsøgt med godt resultat, men ingen af studierne benyttede teknikker til visualisering af tumoren, billedvejledning under behandlingen eller modulering af stråleteknik for at mindske stråledosis til det normale væv^{15, 16}.

Bivirkninger efter RT i pelvis er ligeledes dosisafhængig, men afhænger også af det bestrålede volumen og det specifikke normalvævs tolerance overfor ioniserende stråler. Angivelse af constraints, det vil sige maksimal tolerabel stråledosis eller volumen er dog vanskelig, hvilket især skyldes manglende konsensus omkring registreringen af bivirkninger. Kliniske data for rektum viser at volumen der bestråles med 60 Gy og 70 Gy ikke bør overstige henholdsvis 40 % og 25 %¹⁷.

Desuden har lokale studier vist at den del af rektum der omslutes af 50 Gy isodoselinien bør begrænses¹⁸. Derudover kan behandlings og patients specifikke forhold som operation, infektion, hæmorer eller genetisk predisposition modulerer den patientspecifikke tolerance overfor ioniserende stråling^{17, 19-21}.

3.2 Beskyttelse af det raske væv:

På grund af dosisøgning til tumoren (boost), er det nødvendigt at gøre en ekstra indsats for at beskytte det raske væv ved optimering af stråleteknik, nedsættelse af strålevolumen og ved minimering af nødvendige marginer.

I dette forsøg gives kun boost til tumoren og ikke til hele blæren. På den måde mindskes boost volumen og dermed stråledosis til det normale væv og den resterende del af blæren. Boostet vil være baseret på daglig billedvejledt flyt ud fra placeringen af Lipiodol, og kan derfor blive planlagt med minimal sikkerheds margin.

Strålebehandlingen af blærekræft gives med Intensitets Moduleret Radioterapi (IMRT). Derved opnår man stejle dosisgradienter uden for målorganet, og tilmed konkave dosisdistributioner. Det betyder reduceret stråledosis til kritisk normalvæv, og dermed mulighed for at akutte og kroniske bivirkningerne mindskes²². Ved overgangen fra 3-felts konform stråleteknik til IMRT juni 2007 i behandlingen af blærekræft på Århus Sygehus, var det muligt signifikant at reducere den høje stråledosis til specielt tarmen og rektum²³. Det er tilmed vist i et planlægningsstudie af blærekræft, at IMRT muliggør konkomitant dosiseskalation til tumoren, samtidigt med at højdosis volumen til normalvæv mindskes²⁴.

Patienten, blæren og tumoren bevæger sig mellem og under strålebehandlingerne²⁵⁻²⁷. Traditionelt må man kompensere blærens interne bevægelser ved en isotropisk 2 cm margin omkring blæren. På trods af denne margin kan dele af blæren (og tumoren) flytte sig ud af behandlingsfeltet og potentielt føre til behandlingssvigt på grund af en geografisk fejl²⁸. På den anden side er der potentiale for at reducere betydelig i posterior, inferior og lateral retning ved anvendelse af anisotropisk margin, og dermed mindske volumen af det bestrålede raske væv. For at minimere margin og samtidig sikre at strålefeltet og patienten er placeret korrekt i forhold til hinanden, bør RT derfor foregå billedvejledt (IGRT). Begrebet IGRT dækker over strålebehandling, der vejledes af røntgenoptagelser af patienten ved lejrning under stråleapparatet. Studier af adaptiv IGRT ved blærekræft har vist, at margin og volumen af højdosis stråling til normal væv kan reduceres²⁹⁻³¹.

4 Formål

Projektet undersøger i et åbent ikke randomiseret fase I/II forsøg lokal kontrol og bivirkninger i forbindelse med billedvejledt dosisøgning til blæretumoren ved muskelinvasiv blærekræft.

4.1 Primære endepunkt:

1. Tumor kontrol i 1 år efter strålebehandlingen. Lokal kontrol vurderes ved cystoskopi og bekræftes histologisk.

4.2 Sekundære endepunkter:

1. Akutte bivirkninger til strålebehandlingen.
2. Sene bivirkninger til strålebehandlingen.
3. Tumor respons vurderet ved første kontrol cystoskopi.
4. Progressionsfri (blære, bækken og perifert) overlevelse.
5. Samlet overlevelse.
6. Opgørelse af antallet af patienter egnet til billedvejledt dosisøgning til blæretumoren baseret på Lipiodol markeringer.
7. Sammenligning af indtegnet blæretumoren i forhold til Lipiodol på perfusion CT, MR og ud fra cystoskopen.
8. Ændring af CT perfusion under strålebehandlingen.

5 Patientudvælgelse

Patienter med unifokal muskelinvasiv blærekræft henvist til onkologisk afdeling med henblik på kurativ strålebehandling vil kunne indgå i protokollen. Vi forventer at inkludere 30 patienter i forsøget. Inklusionsperiode fra 1. januar 2009 til 1. januar 2011. Opfølgning til 1. januar 2014.

5.1 Inklusion:

1. Mand eller kvinde alder ≥ 18 år
2. Histologisk verificeret unifokal muskelinvasiv transitiocellulær karcinom i blæren.

3. Sygdomsstadium II-IV (T2-4a, N0-1, M0) i henhold til TNM klassifikation (TNM classification of malignant tumours, 5th edition New York: Wiley-Liss.)
4. Fravalgt eller uegnet til kirurgisk behandling (cystektomi).
5. Mundtligt og skriftligt informeret samtykke og fuldmagt.
6. Fertile kvinder må ikke være gravide (negativ graviditetstest før indgang i forsøget), og der bruges sikker antikonception i form af p-piller eller spiral.

5.2 Eksklusion:

1. Kendt stofskiftesygdom, hyperthyroidisme, stor multinodøs struma.
2. Allergi overfor jod og jodholdige kontraststoffer inklusiv MR kontrastoffer.
3. Graviditet/Amning
4. WHO performance status >2
5. Bilateral hofteprotese
6. Patienter, som er frihedsberøvede i henhold til lov om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien.

OBS: Eventuel neoadjuverende kemoterapi er tilladt før deltagelse i aktuelle forsøg.

6 Patientundersøgelser

6.1 Før indgang i protokollen:

1. Patienten skal være vurderet i uroonkologisk regi med henblik på 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 CT skanning af abdomen samt CT eller konventionel røntgen af thorax.
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-carbondioxid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase.
5. Baseline toksicitet scoring ved CTCAE v. 3.0
6. Screening i henhold til inklusion og eksklusionskriterier.

6.2 Før strålebehandlingen:

1. Lipiodol markering af blæretumoren (se metodeafsnit)
2. CT skanning af blære/tumorområde med kontrast, samt CT perfusion. (ikke obligatorisk)
3. MR skanning af pelvis. MR diffusion af blære/tumor området. MR perfusion af blære/tumor området (ikke obligatorisk).
4. Planlægnings CT skanninger (se metodeafsnit)

6.3 Under strålebehandling:

1. Blodprøver midtvejs og ved afslutning: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-carbondioxid.
2. Ugentlig toksicitet scoring ved CTCAE v. 3.0
3. CT skanning midtvejs og sidst i strålebehandlingen.

7 Behandlingsoversigt

	Indgang				Boost	Integreret (uge)						Opfølgning (mrd)					
Tid	-3 uger				-5dage	1	2	3	4	5	6	3	6	12	18	24	36
Journal	X																
Samtykke		X															
Lipiodol			X														
Bivirkninger ^a	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
Planlægnings CT ^b				X													
CBCT _{knoglematch}						X	X	X	X	X	X						
CBCT _{tumormatch}					X ^c												
Cystoskopi												X	X	X	X	X	X
Blodprøver	X							X			X						
MR			X														
CT			X					X			X						

a) Registreres med CTCAE version 3.0

b) 2 CT skanninger.

c) CBCT før og efter strålebehandlingen

8 Metode

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

8.1 Lipiodol markering af blæretumoren:

Ved ambulant flexcystoskopi i lokal analgesi placeres mellem 4 og 6 peritumorale injektioner af Lipiodol i blærens submucosa omkring post-TURB tumorrest/arvæv. Lipiodol volumen ved hver injektionssted vil være ca. 0,25 ml eller mindre. Det er vigtigt at opnå papeldannelse under injektionen. I forbindelse med dette forsøg benyttes skema (appendiks I) til at noterer antal markeringer samt placeringen af tumor og Lipiodol markeringer vurderet ud fra urskive omkring tumoren. Om muligt tages billeder af tumoren samt injektionerne. Eventuel behandling med betablokkere skal være pauseret i forbindelse med Lipiodol markeringen.

8.2 MR skanning:

MR oversigtsskanning af pelvis (superior til L5, inferior til trochanter minor). Der suppleres med diffusions vægtede MR skanning over blære/tumor området. Ved P-creatinin i normalområdet suppleres med perfusions MR skanning over blære/tumor området. Benyttes til lokalisation af blæretumoren med MR. (MR ikke obligatorisk)

8.3 CT skanning:

CT skanning af blære og tumorområdet med høj opløsning før, under og efter strålebehandlingen. Der suppleres med CT kontrast og perfusions CT skanning ved acceptabel P-creatinin. Benyttes til beskrivelse og lokalisation af blæretumoren før under og efter strålebehandlingen. Giver mulighed for at sammenligne MR, CT og cystoskopi med hensyn til udbredelse og ændringen af blæretumoren under behandlingen. (CT ikke obligatorisk)

8.4 Planlægnings CT:

Efter Lipiodol markering af tumoren laves to planlægnings CT skanninger med 3mm snittykkelse på samme dag. Første CT udføres med oral kontrast og tørt blære. 15 minutter efter første CT skanning foretages endnu en CT skanning uden at patienten i mellemtiden har forladt CT lejet, tørt blæren og uden supplerende kontrast. CT skanningerne gemmes som henholdsvis CT1 og CT2.

8.5 **Indtegning – Target:**

CTV 70/35: GTV 70/35 indtegnes på terapiskanningerne (CT1 og CT2) ved at forbinde Lipiodol markeringerne i blærevæggen på alle CT snit hvor markeringerne er synlige. Under indtegningen benyttes beskrivelsen fra palpation i narkose og eventuelt MR skanningen til definition af tumor vækst udenfor blæren. GTV indtegning fra CT1 og CT2 repræsenterer CTV 70/35.

PTV 70/35: Defineres som CTV 70/35 + 5 mm isotropisk margin.

PTV 60/30: Blære inklusiv blærevæggen og indhold (og prostata ved indvækst i prostata T4a) indtegnes på alle CT snit. Til CTV lægges anisotropisk margin på 20mm i superior og anterior retninger, 10mm i inferior og lateral retninger og 15mm i posterior retning.

PTV 48/30: Består af PTV 60/30 samt elektive lymfeknuder. Iliaca communis lymfeknuder under promontoriet, iliaca interna lymfeknuder ned til fossa obturatoria, iliaca eksterna lymfeknuder ned til acetabulum niveau. Pararektale og præsakrale lymfeknuder (under sacroiliacaleddet er ikke med). Til kar og synlige lymfeknuder lægges isotropisk margin på 10 mm, dog ingen margin ind mod knogler og muskulatur.

8.6 **Indtegning – Risikoorganer:**

Rektum: Indtegnes inklusiv rektums væg og indhold fra den rekto-sigmoide overgang eller sacroiliacaleddet til analkanal.

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

Tarm kavitet Indtegnes fra overkanten af L5 og inferiort til sidste CT snit med tarm eksklusiv rektum. Anterior indtegnes til bækken henholdsvis abdomens væg og lateralt til bækkenvæggen. (Bowel_cav).

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

9 **Dosisplanlægning**

Strålebehandlingen består af sekventiel behandling af tumoren (boost plan) og derefter integrerede behandling til hele blæren og regionale lymfeknuder (integreret plan). Planlægningsstudier i afdelingen vil undersøge muligheden for alternative boostteknikker, eksempelvis strålebehandling af alle tre targets samtidig. Eventuelle ændringer til strålebehandlingen vil være forudgået af et amendment til protokollen.

Boost plan:

10 Gy (2Gy/fraktion, 5 fraktioner/uge) mean dosis til PTV 70/35.

Integreret plan:

60 Gy (2Gy/fraktion, 5 fraktioner/uge) mean dosis til PTV 70/35. 48 Gy (2Gy/fraktion, 5 fraktioner/uge) mean dosis til PTV 48/30.

Stråleteknik: IMRT f.eks 6 felter med gantry vinkler (45, 82, 168, 192, 278, 315).

Summen af de to planer giver total middel dosis på 70 Gy til PTV 70/35.

9.1 **Constraints:**

Dosisvolumen constraints: Integreret plan

Prioritet	Volumen	Constraints	Bemærkninger
	PTV 60/30	$D_{99\%} \geq 57 \text{ Gy}$	
	PTV 48/30	$D_{99\%} \geq 45.6 \text{ Gy}$	
	PTV 60/30	$D_{1\%} \leq 64.2 \text{ Gy}$	

Dosisvolumen constraints: Integreret + boost plan

Prioritet	Volumen	Constraints	Bemærkninger
1	CTV 70/35	$D_{min} \geq 66.5 \text{ Gy}$	
1	CTV 60/30	$D_{min} \geq 57 \text{ Gy}$	
1	CTV 48/30	$D_{min} \geq 45.6 \text{ Gy}$	
2	PTV 70/35	$D_{99\%} \geq 66.5 \text{ Gy}$	
2	PTV 60/30	$D_{99\%} \geq 57 \text{ Gy}$	
2	PTV 48/30	$D_{99\%} \geq 45.6 \text{ Gy}$	
3	Rektum	$D_{2cm^3} < 70 \text{ Gy}$	Højst $2cm^3$ må modtage over 70 Gy
3	Rektum	$V_{65Gy} \leq 25 \%$	
3	Rektum	$V_{40Gy} \leq 50 \%$	
4	Tarm kavitet	$D_{2cm^3} < 70 \text{ Gy}$	Højst $2cm^3$ må modtage over 70 Gy
4	Tarm kavitet	$V_{35Gy} \leq 40 \%$	
5	Caput femori	$D_{max} < 52 \text{ Gy}$	

Der tilstræbes god dosiskonformitet. Globalt dosis maksimum for den samlede plan skal ligge inden for PTV 70/35.

9.2 Strategi ved IGRT:

Boost del:

Dagligt CBCT før og efter strålebehandlingen. CBCT/CT1 match og isocenter flyt af patienten ud fra Lipiodol markeringerne.

Integreret del:

Daglig CBCT før strålebehandlingen. CBCT/CT1 knoglematch i pelvis.

10 Opfølgning (follow up)

Lokal kontrol undersøges ved cystoskopi 3, 6, 12, 18, 24 og 36 måneder efter RT, samt individuelt ved tegn til recidiv eller ved slimhindeforandringer. Biopsi efter afdelingens vanlige instruks, minimum efter 3 og 36 måneder samt ved mistanke om recidiv. Et eventuelt recidiv skal være bekræftet histologisk. Cystoskopian efter 3 måneder benyttes samtidig til at vurdere behandlingsrespons. Komplet respons kræver histologisk verificering.

Akutte bivirkninger registreres ved lægeadministreret spørgeskema CTCAE v.3.0

(https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm) ved primær samtale, derefter ugentligt under behandlingen. Herefter registreres akutte bivirkninger ved telefonisk kontakt med patienten 1 og 2 og 3 måneder efter afslutning på behandling.

Sene bivirkninger registreres med samme spørgeskema 6, 12 og 36 måneder efter RT.

Registreringen foregår telefonisk.

11 Statistik

Der er ikke en kontrol arm i denne fase I/II interventions studie. Derfor kan der ikke udregnes en "sample size". Øget antal inkluderet vil altid give mindre statistisk usikkerhed omkring gennemsnittet.

Ved lokal kontrol efter 3 måneder på 50 %, risiko for type 2 fejl på 5 % og 30 patienter inkluderet vil det gennemsnitlige lokale kontrol kunne angive med en sikkerhed på 18 %.

$$1.96 \times \sqrt{\frac{1-p}{n}} \times p, p=50\% n=30$$

12 Bivirkninger

12.1 *Lipiodol markering af blæretumoren:*

Flexcystoskopi:

Kan give anledning til lette smerter, hyppige vandladninger og hæmaturi i få dage efter undersøgelsen samt ca. 5 % risiko for blærebetændelse³².

Lipiodol:

Injektionen af Lipiodol i blæreslimhinden kan give anledning til forbigående hæmaturi. Ved systemisk eller i tilfælde af intravasal injektion kan Lipiodol give anledning til appetitløshed, kvalme, feber, hovedpine, påvirkning af stofskiftet og embolier (sjælden klinisk betydende)³³⁻³⁵. Anafylaktisk reaktion er sjældne, og relateret til den injicerede dosis. I pilotprojektet "Lipiodol til markering af blæretumoren i forbindelse med adaptiv billedvejledt strålebehandling: Et pilotstudie." (EudraCT.nr. 2007-007256-34) gav Lipiodol injektionerne ikke anledning til alvorlige bivirkninger eller hændelser.

12.2 *MR og CT skanninger:*

MR og CT skanning med kontrast kan hos ca. 2 % af patienterne give lette til moderate bivirkninger i form af hudkløe, varmekølelse, forbigående kvalme og sjældent opkastninger. Sjældent ses alvorlige overfølsomheds-reaktioner, som hos ca. 1 ud af 1 million patienter får dødelig udgang grundet kredsløbs-kollaps. Da kontraststofferne udskilles gennem nyrerne, er der en lille risiko for påvirket nyrefunktion. Dette vil ses hos mindre end 1 % af patienter.

CT undersøgelsen tager ca. 30 minutter og MR ca. 1 time inklusiv forberedelse. I alt skal patienten afsætte 2 timer på grund af eventuel ventetid.

12.3 *Strålebehandling:*

Kun få patienter oplever svære bivirkninger til strålebehandlingen, men de fleste vil opleve gener til behandlingen i nogen grad. Det kan ikke udelukkes at deltagelse i forsøget vil give anledning til øget bivirkninger, på grund af øget stråledosis til det normale væv.

Akut (under RT og op til 3 måneder efter):

Hyppigste bivirkning er ændret afføring, diaré, flatulens samt forværring i blæresymptomer som smerte, svie, bydende, hyppige og natlige vandladninger³. Kvalme og træthed kan også forekomme. Bivirkningerne kan typisk lindres ved kostråd, stoppende og/eller smertestillende medicin. Efter RT aftager bivirkningerne i løbet af nogle uger.

Sene bivirkninger(>3 måneder efter afsluttet RT):

Hyppigst forekommer ændret afførings frekvens og konsistens. Afføring kan være bydende, og der kan forekomme inkontinens med behov for "sanitary pads". Mindre hyppigt er der smerte ved afføring og blødning fra rektum. Alvorlige operationskrævende bivirkninger som ileus og fisteldannelse er sjældne.

Hyppigste symptomer fra blæren er øget frekvens og inkontinens. Mindre hyppigt er der dysuri, brug af "sanitary pads" og behov for kateter. Blærens reservoir funktion kan blive nedsat pga. fibrose. Sene bivirkninger er oftest kroniske⁵.

12.4 *Ekstra CT/CBCT:*

Forsøget er forbundet med 4 ekstra CT og 10 ekstra CBCT skanninger i forhold til standard strålebehandling af blærekraft på onkologisk afdeling. Effektiv stråledosis ved en CT er ca. 8 mSv og ved CBCT ca. 15 mSv. I alt får patienten 182 mSv. ekstra under behandlingen, fortrinsvis i behandlingsområdet. Denne dosis forventes ikke at bidrage selvstændigt til en deterministisk skade, men for stokastisk skade og dermed udviklingen af sekundær malignitet kendes ingen nedre grænse. Hos den raske befolkning ville ovennævnte ekstra stråledosis øge risikoen for at inducere

uhelbredelig kræft fra 25 % til 25,9 % (5 %/Sv)³⁶. Patienter i denne undersøgelse modtager imidlertid en stråledosis i forbindelse med den efterfølgende behandling, som er mange gange større og patienter med blærekræft er typisk ældre med flere konkurrerende lidelser og en a priori høj risiko for at dø af deres sygdom. Derfor betragtes den øgede stråledosis ikke at indvirke på patientens overlevelse eller udvikling af sekundær malignitet.

13 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 Jimmi Søndergaard) omgående den videnskabsetiske 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.

14 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.

15 Videnskabsetiske overvejelser

15.1 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 Onkologisk afdeling, Århus Sygehus i aflåste lokaler. Data fra forsøget opbevares i 15 år efter forsøgets afslutning.

15.2 Hvervning af patienter:

Ved visitationen sendes skriftlig information om onkologisk behandling, hvori patienten blandt andet informeres om muligheden for deltagelse i igangværende forsøg på afdelingen. (er vedlagt protokollen som appendiks II). Informationssamtale/journaloptagelse og screening af patienten ud fra inklusion og eksklusions kriterierne foretages ved læge i uroonkologisk ambulatorium. Inkluderende læge skal kende til forsøget.

15.3 Information om forsøget:

Ved første informationssamtale/journaloptagelse tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation, og en skriftlig patientinformation indeholdende samtykkeerklæring og fuldmagt udleveres til patienten (*er vedlagt protokollen som appendiks II*). 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 tumor markering, strålebehandling og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici. Specielt gøres opmærksom på øget risiko for bivirkninger forbundet med forsøget ved øget stråledosis i forbindelse med behandlingen og de billeddiagnostiske undersøgelser. 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 dansk talende patienter.

Både patienten og inkluderende læge skal underskrive og personligt datere samtykkeerklæringen. Desuden underskriver patienten 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.

15.4 *Risikovurdering:*

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

15.5 *Forventede fordele for inkluderede patienter, andre patienter og forskning generelt:*

Patientens fordele ved at deltage i forsøget vil primært være en præcis, billedvejledt moderne strålebehandling, hvor øget stråledosis til blærekræftknuden teoretisk kan føre til øget lokal kontrol og forbedret overlevelse. Sekundært vil øget fokus og registrering af bivirkninger under og efter strålebehandlingen give mulighed for tidlig symptomlindrende behandling.

Forsøget vil være medvirken til at forbedre strålebehandlingen for blærekræft patienter på mange områder. Således kan dette forsøg bane vejen for større kliniske forsøg, hvor behandlingen kan sammenlignes med traditionel stråleteknik, kemoterapi og kombination af flere behandlinger. Den billedvejledte behandling vil desuden give mulighed for at forske i muligheden for at reducere sikkerhedsmargin. På den måde kan der tages højde for den individuelle patients bevægelse af knogler, blære og tumor, med udvikling af en klinisk strategi for adaptiv strålebehandling.

Forsøget vil generelt bidrage til forskning i moderne og billedvejledt strålebehandling, specielt den tekniske side med brug af markører som Lipiodol, til tumororienteret behandling og dosiseskalation. Data indsamlet under forsøget muliggør forskning i konform registrering og af dosis-volumen forhold ved IGRT. Dette kunne meget vel udnyttes ved strålebehandlingen af andre kræftsygdomme.

16 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 Jimmi Søndergaard. Klinisk assistent Jimmi Søndergaard vil være førsteforfatter, mens vejledere og samarbejdspartnere indgår som forfattere i et omfang og en rækkefølge, som afspejler deres deltagelse i projektet.

17 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.

18 Økonomi

Projektet initieres og udføres af klinisk assistent læge Jimmi Søndergaard (investigator). Investigatoren har ingen personlig økonomisk interesse forbundet med udførelsen af forsøget. Investigatoren aflønnes af sygehusejerne og af forskningsfonde.

19 Vederlag eller udgiftsgodtgørelse

Der ydes ikke honorar til forsøgspersonerne. Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, ambulant Lipiodol markering af blæretumor og supplerende CT skanning refunderes i henhold til gældende retningslinier. Patienten er forsikringsmæssigt dækket af vanlig patientforsikring under forsøget.

20 Referenceliste

- (1) Fokdal L, Hoyer M, von der Maase H. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(2):269-79.
- (2) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-75.
- (3) Sengelov L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999;52(1):1-14.
- (4) Fokdal L, Hoyer M, von der Maase H. Treatment outcome and prognostic variables for local control and survival in patients receiving radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2004;43:749-57.
- (5) Fokdal L, Hoyer M, Meldgaard P, von der Maase H. Long-term bladder, colorectal, and sexual functions after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004;72(2):139-45.
- (6) Fossa SD, Waehre H, Aass N, Jacobsen A-B, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer: A retrospective analysis of 317 patients. *Cancer* 1993;72(10):3036-43.
- (7) Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):267-77.
- (8) Quilty PM, Duncan W, Kerr GR. Results of a randomised study to evaluate influence of dose on morbidity in radiotherapy for bladder cancer. *Clin Radiol* 1985;36(6):615-8.

- (9) Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168-73.
- (10) Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: Retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol* 2006;18(1):52-9.
- (11) Majewski W, Maciejewski B, Majewski S, Suwinski R, Miszczyk L, Tarnawski R. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):60-70.
- (12) Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit H. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;32(4):1227-37.
- (13) Bentzen SM. Dose-response relationships in radiotherapy. In: Steel GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd Edition ed. Hodder Arnold; 2008. p. 94-104.
- (14) Munro TR, GILBERT CW. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol* 1961 April;34:246-51.
- (15) McBain CA, Cowan R, Ryder D et al. Radiotherapy for muscle invasive carcinoma of the bladder: results of a randomised trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2, Supplement 1):61-2.
- (16) Piet AHM, Hulshof MCCM, Pieters BR, Pos FJ, De Reijke TM, Koning CCE. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008;184(6):313-8.
- (17) Huang EH, Pollack A, Levy L et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1314-21.
- (18) Fokdal L, Honore H, Hoyer M, Maase Hvd. Dose-volume histograms associated to long-term colorectal functions in patients receiving pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;74(2):203-10.
- (19) Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Seminars in Radiation Oncology* 1994;4(2):68-80.
- (20) Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z, Leibel SA. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):643-7.
- (21) Taylor AMR, Harnden DG, Arlett CF. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975;258(5534):427-9.
- (22) Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):880-914.
- (23) Sondergaard J, Hoyer M, Petersen JB, Wright P, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing obtained with simultaneous treatment of pelvic lymph nodes and bladder using intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol* 2008;E-pub ahead of press.

- (24) Muren LP, Redpath AT, McLaren D et al. A concomitant tumour boost in bladder irradiation: Patient suitability and the potential of intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2006;80(1):98-105.
- (25) Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;69(3):291-304.
- (26) Lotz HT, Pos FJ, Hulshof MCCM et al. Tumor motion and deformation during external radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1551-8.
- (27) Fokdal L, Honore H, Hoyer M, Meldgaard P, Fode K, von der Maase H. Impact of changes in bladder and rectal filling volume on organ motion and dose distribution of the bladder in radiotherapy for urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):436-44.
- (28) Pos FJ, Koedooder K, Hulshof MCCM, van Tienhoven G, González González D. Influence of bladder and rectal volume on spatial variability of a bladder tumor during radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):835-41.
- (29) BurrIDGE N, Amer A, Marchant T et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: Small bowel irradiated-volume reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):892-7.
- (30) Pos FJ, Hulshof M, Lebesque J et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: A feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):862-8.
- (31) Redpath AT, Muren LP. CT-guided intensity-modulated radiotherapy for bladder cancer: Isocentre shifts, margins and their impact on target dose. *Radiother Oncol* 2006;81(3):276-83.
- (32) Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU International* 2002;89(4):347-9.
- (33) Dudouet P, Portalez D, Lhez JM et al. Trans-rectal ultrasonography (TRUS) with lipiodol injection for localization of the prostatic apex before radiotherapy planning. *Radiother Oncology* 2001;61(2):135-41.
- (34) Laegemiddelstyrelsen D. Lipiodol Ultra Fluid, injektionsvæske, opløsning. 2005. http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-18548/Lipiodol+Ultra+Fluid%2C+injektionsv%C3%83%C2%A6ske%2C+opl%C3%83%C2%B8sning%2C+38_.doc
Ref Type: Internet Communication
- (35) Uzun O, Findik S, Danaci M, Katar D, Erkan L. Pulmonary and cerebral oil embolism after hysterosalpingography with oil soluble contrast medium. *Respirology* 2004;9(1):134-6.
- (36) International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 60. *Recommendations of the international commission on radiological protection* 1990.

21 Lægmandsresume Version 2 (12. Maj 2008)

Mål:

Forsøget vil undersøge effekten af at give højere stråledosis (boost) til blærekræftknoten ved strålebehandling af blærekræft.

Baggrund:

Blærekræft er en hyppig sygdom med høj dødelighed på trods af mulighed for helbredende kirurgi og strålebehandling. Under strålebehandling er det vigtigt at opnå lokal kontrol af sygdommen dvs. at behandlingen medfører at blærekræften ikke kommer tilbage i det bestrålede område. Uden lokal kontrol er der ikke mulighed for at overleve sygdommen.

På kræftafdelingen, Århus Sygehus er strålebehandling af blærekræft forbundet med 5 års overlevelse på 21 % og lokal kontrol på 37 %, hyppigt med akutte og sene bivirkninger til følge.

Øget stråledosis giver forbedret lokal kontrol, specielt i områder af kræftknoten med lav følsomhed overfor strålebehandling på grund af nedsat ilt mængde eller et stort antal kræftceller. Desværre er øget stråledosis til det normale væv også forbundet med flere akutte og sene bivirkninger. Derfor er dosisøgningen til blærekræftknoten nødvendigvis koblet til øget tiltag for at reducere stråledosis og bestrålede volumen af det normale væv.

Beskyttelse af det normale væv foregår på flere fronter. For det første har vi været med til at udvikle en teknik på onkologisk afdeling, Århus Sygehus, hvor blærekræftknoten kan markeres og dermed gøres synlig under strålebehandlingen. Derfor har vi muligheden for at øge stråledosis præcist til det ønskede område, og dermed begrænse stråledosis til det omkringliggende væv. For det andet har vi som standard i afdelingen indført intensitetsmodulerede stråleterapi (IMRT), der i høj grad kan reducere volumen af normalvæv i det høje stråledosisområde. For det tredje udføres dagligt billedvejledt placering af patienten ved stråleapparatet. Således vil vi sikre at den planlagte strålebehandling, med fokus på beskyttelse af det normale væv, bliver så præcis som muligt.

Patientudvælgelse:

Der forventes at 30 Patienter med blærekræft vil blive inkluderet i forsøget.

Inklusionskriterier

1. Mand eller kvinde alder ≥ 18 år
2. Histologisk verificeret muskelinvasiv transitiocellulær carcinom i blæren.
3. Unifokal blæretumor, carcinoma in situ tillades.
4. Sygdomsstadium II-IV (T2-4a, N0-1, M0) i henhold til TNM klassifikation (TNM classification of malignant tumours, 5th edition New York: Wiley-Liss.)
5. Fravalgt eller uegnet til kirurgisk behandling (cystektomi).
6. Mundtligt og skriftlig informeret samtykke og fuldmagt.
7. Fertile kvinder må ikke være gravide (negativ graviditetstest før indgang i forsøget), og der bruges sikker antikonception i form af p-piller eller spiral.

Eksklusionskriterier

1. Kendt stofskiftesygdom, hyperthyroidisme, stor multinodøs struma.
2. Allergi overfor jod og jodholdige kontraststoffer inklusiv MR kontrastoffer.
3. Graviditet/Amning
4. WHO performance status >2
5. Dobbeltsidig (bilateral) hofteprotese
6. Patienter, som er frihedsberøvede i henhold til lov om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien.

Metode:

Før indgang i forsøget:

1. Patienten screenes i henhold til in- og eksklusionkriterier.
2. Journaloptagelse, blodprøver.
3. Registrerer symptomer på sygdommen (bivirkninger før behandling).

Efter inklusion:

1. Blærekræftknuden markeres med Lipiodol under kikkertundersøgelse af blæren. Foregår ambulant i lokal bedøvelse.
2. MR og CT skanning af blæren / kræftknuden (ikke obligatorisk). CT skanningen gentages midtvejs og ved afslutning på strålebehandlingen.
3. To planlægnings CT skanninger (normal kun en) optaget med 15 minutters mellemrum. Indtegnning af blærekræftknuden er således baseret på to skanninger, hvor blæren er henholdsvis tom og efter 15 minutters fyldning og bevægelse. På den måde tages delvist højde for blærekræftknudens bevægelser under selve strålebehandlingen. Blærekræftknuden indtegnes ud fra Lipiodol markeringerne.

Strålebehandlingen planlægges så blærekræftknuden modtager 70 Gy, blæren 60 Gy og lymfeknuderne 48 Gy. De første fem stråledage gives strålebehandling til blæren (boostet). Herefter behandles blære og lymfeknuder samlet over 30 stråledage. Samlet strålebehandling 35 stråledage. Behandlingen gives med IMRT stråleteknik. Placering af patienten og blærekræftknuden baseres på daglig billedvejledning med patienten på behandlingslejet.

Undervejs i strålebehandlingen registreres akutte bivirkninger til strålebehandlingen ugentligt.

Opfølgning

1. Kikkertundersøgelse af blæren for at registrerer lokal kontrol 3, 6, 12, 18, 24 og 36 måneder efter endt strålebehandling.
2. Evaluering af akutte og sene bivirkninger 1, 2, 3, 6, 12, 36 måneder efter endt strålebehandling.

Registrering af bivirkninger foregår med standardiseret spørgeskema (CTCAE v 3.0). Kan foregå telefonisk.

Bivirkninger, risici og ulemper:

1. Bivirkninger til kikkertundersøgelse og Lipiodol markering af blærekræftknuden består i forbigående smerter ved vandladning, hyppig vandladning, let blødning og i omkring 5 % tilfælde urinvejsinfektion. Selve Lipiodol kan ved større mængder give anledning til appetitløshed, kvalme, feber, hovedpine og påvirkning af stofskiftet. Sjældent ses overfølsomheds reaktioner (anafylaktisk reaktioner). I sjældne tilfælde se lunge og hjerne blodpropper, dog meget sjældent af alvorlige betydning for patienten. Ved brug af Lipiodol i små mængder til lokal markering af væv er der ikke påvist alvorlige bivirkninger.
2. Ved MR og CT skanninger er der ubehag i form af larm samt eventuel ventetid. Samlet skal patienten afsætte ca. 2 timer. MR og CT kontraststof gives i en blodåre (vene) på armen. Ud over let smerte ved selve stikket er en lille risiko for efterfølgende infektion. Kontraststoffet kan i sjældne tilfælde påvirke nyrefunktionen og gives derfor kun ved normal nyrefunktion (normal creatinin). Meget sjældent ses alvorlig allergisk reaktion.
3. Planlægnings CT adskiller sig ikke fra almindelige CT skanninger. Tidsforbruget kan dog være højere på grund af ventetid, to skanninger og behov for korrekt placering af patienten. (Omkring 2 timer i alt.)
4. Strålebehandling af blærekræft giver hyppigt akutte bivirkninger, og mindre hyppigt sene bivirkninger. De akutte bivirkninger består typisk af diarre, smerte ved afføring, bydende afføringstrang, smerte eller bydende vandladning, svie og hyppige vandladninger. Sene bivirkninger til strålebehandlingen består typisk af ændret afføringsmønster, smerte eller bydende afføring, blod eller slim i afføringen, smerte eller bydende vandladning, nedsat

reservoir funktion af blæren pga. arvævsdannelse samt påvirkning af seksualfunktion. Sjældent ses operationskrævende bivirkninger i form af ikke funktionel blære, tarmslyng eller kronisk sår dannelse til hud eller andre organer (fisteldannelse). Akutte bivirkninger forsvinder nogle uger efter endt behandling, men kan give anledning til indlæggelser og pauser i strålebehandlingen. Sene bivirkninger kan opstå fra måneder til år efter endt strålebehandlingen og vil typisk være blivende. Ved deltagelse i forsøget kan øget risiko for strålerelateret bivirkninger på grund af øget stråledosis ikke udelukkes.

5. I forbindelse billedvejledt strålebehandling udsættes patienterne for ekstra ”stråling”. Stråledosis ved billedoptagelse er meget mindre end ved selve strålebehandlingen. På den anden side vil selv minimal ekstra stråling være forbundet med øget risiko for ” skader på arvematerialet” og dermed udvikling af en ny kræftsygdom til følge. Denne risiko skal ses i lyset af at patienterne i gennemsnit er 72 år, og en ny kræftsygdom udvikler sig meget langsomt. Desuden er blærekræftpatienternes a priori risiko for at dø af deres kræftsygdom meget stor. Således vil kun 18-28 % af blærekræft patienter behandlet med RT være i live 5 år efter behandlingen. Derfor vil den ekstra stråledosis i forbindelse med ekstra undersøgelser ikke have nogen behandlings, bivirknings eller overlevelsesmæssig betydning.

Videnskabsetisk redegørelse:

Forsøget gennemføres i overensstemmelse med principperne i Helsinki-deklarationen. Forsøget forudsætter godkendelse af den videnskabsetiske komité region Midtjylland og Datatilsynet. Patienten informeres om forsøgets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen, for andre patienter og for forskningen. I detaljer beskrives forsøgets metode inklusiv de praktiske omstændigheder omkring skanningerne, Lipiodol markeringen, strålebehandlingen, og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici.

Risikovurdering er beskrevet afsnittet om bivirkninger, ulemper og risici.

Patientens fordele ved at deltage i forsøget vil primært være en præcis, billedvejledt moderne strålebehandling, hvor øget stråledosis til blærekræftknuden teoretisk kan føre til øget lokal kontrol og forbedret overlevelse. Sekundært vil øget fokus og registrering af bivirkninger under og efter strålebehandlingen give mulighed for tidlig symptomlindrende behandling.

Forsøget vil være medvirken til forbedret strålebehandling for blærekræft patienter på mange områder. Således kan forsøget bane vejen for større klinisk forsøg, hvor behandlingen kan sammenlignes med traditionel teknik, ny kemoterapi og kombination af flere behandlinger. Den billedvejledte behandling vil desuden give mulighed for at forske i behandling, der kan tage højde for den individuelle patients bevægelse af knogler, blære og tumor (adaptiv behandling).

Forsøget vil bidrage til generel forskning i strålebehandling, specielt den tekniske side, moderne stråleteknik, billedvejledning, brug af Lipiodol til markering, men også dosiseskalation.

På baggrund af ovenstående redegørelse vurdere forsøget at være videnskabsetisk forsvarligt.

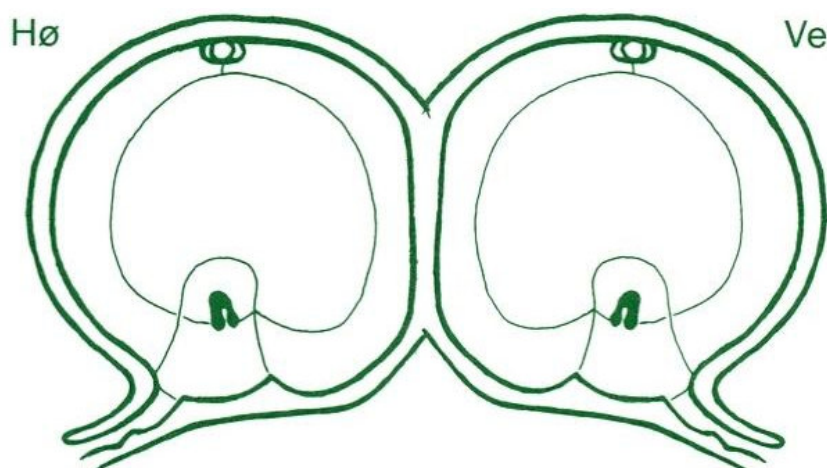
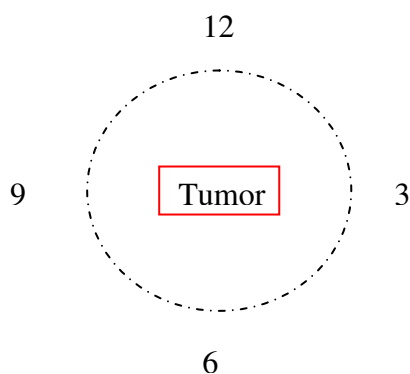
Økonomisk støtte:

Projektet støttes indirekte af fondsmidler, der betaler løn til klinisk assistent. I 2007 280000kr. fra Dansk Kræftforskningsfond.

22 Appendiks

Appendiks I:**Lipiodol cystoskopiskema****CRR.****Dato for intervention:****Navn.****Tumor lokalisation**

Hø. sidev.		Hø. ostium		Bagvæg.	
Ve. sidev.		Ve. ostium.		Forvæg.	
Trigonum.		Urethra			

Størrelse i max. diam.(mm)**Marker udbredelse og placering af tumor og Lipiodol injektionerne.****Placering af Lipiodol i forhold til tumoren.****Lipiodol**

• Antal

• Antal med papeldannelse

• Volumen Lipiodol brugt pr. injektionssted.

Oversigtsbillede af tumor og injektionssteder i forhold til tumoren

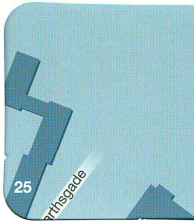
ja

nej

Kommentarer:

Appendiks II:

Velkomst mappe til nye patienter på onkologisk afdeling, hvor patienterne blandt andet informeres om ledsager, mulighed for deltagelse i forskning med mere.



Nordjyllands Amt.
Århus Sygehus er et lokalt sygehus for borgerne i og omkring Århus. Desuden modtager Århus Sygehus patienter til specialbehandling fra den vestlige del af Danmark.

25
Århusgade

www.aarhussygehus.dk

Velkommen til Århus Sygehus

I denne mappe finder De en række praktiske oplysninger til hjælp i forbindelse med Deres indlæggelse. Læger, sygeplejersker og andre medarbejdere vil i tæt samarbejde varetage behandlingen af Dem.

De har ret til at blive fuldt informeret om Deres sygdom, undersøgelser og behandling. De er til enhver tid velkommen til at stille spørgsmål, og De har ret til at få at vide, hvad der skrives i læge- og sygeplejejournaler. De kan også få udleveret en kopi af journalerne.

Personalet har tavshedspligt, og sygehuset videregiver derfor ingen personlige oplysninger uden Deres samtykke. Vi anmoder dog om tilladelse til at videre-sende helbredsoplysninger til Deres praktiserende læge og eventuelt til hjem-meplejen efter udskrivelsen.

Kontaktkort

I forbindelse med indlæggelsen får De udleveret et *kontaktkort* med navnet på én eller flere kontaktpersoner, som De kan henvende Dem til med spørgsmål i forbindelse med forløbet på sygehuset.

Deres kontaktperson kan være en læge, sygeplejerske eller en anden medarbejder, der indgår i det team, som tager sig af Dem i afdelingen.

Kontaktpersonen vil formentlig ikke selv være i stand til at besvare alle spørgsmål, men vil i givet fald sørge for, at De får svar fra rette vedkommende.

Kontaktpersonens funktion ophører, når De er færdigbehandlet på sygehuset. Skulle De senere have spørgsmål i forbindelse med Deres sygdom, vil vi bede Dem kontakte egen læge.

VED INDLÆGGELEN

De bør medbringe

- Denne mappe og indkaldelsesbrevet
- Den medicin, De tager
- Eventuelle hjælpemidler, fx briller, stok, høreapparat, kørestol eller rollator
- Toiletartikler og morgenkåbe
- Tøj og sko til brug i løbet af dagen

De bør ikke medbringe

- Smykker og andre værdigenstande
- Større kontante beløb
- Bankbøger, værdipapirer og lignende

Sygehuset kan desværre ikke påtage sig ansvaret for værdigenstande og personlige ejendele, som patienterne har med.

De er velkommen til at medbringe

- Læsestof, håndarbejde og lignende
- Discman eller lignende med hovedtelefoner
- Penge til personligt brug, fx til telefon

Ledsager

De er velkommen til at have en pårørende eller en bekendt med ved indlæggelsen.

Sådan finder De vej

Der findes informationstavler ved alle indkørsler til sygehuset.

Parkering

Der er parkeringspladser på sygehusets område. Se venligst kortet på bagsiden. Der gøres opmærksom på, at det kan være vanskeligt at finde parkeringspladser.

Busforbindelser

Se venligst kortet på bagsiden.

UNDER INDLÆGGELEN

Identifikationsbånd

Ved indlæggelsen får De et armbånd om håndledet med Deres navn, personnummer og afsnittets navn. Det fjernes, når De udskrives.

Undersøgelser på andre hospitaler

De fleste undersøgelser vil foregå på Århus Sygehus. De kan dog komme ud for, at en undersøgelse/behandling foregår på et andet hospital.

Måltider

Morgenmad ca. kl. 07.45
Frokost ca. kl. 11.45
Eftermiddagskaffe . . . ca. kl. 14.15
Middagsmad ca. kl. 17.15
Aftenkaffe ca. kl. 19.30

Er De vegetar, har De allergi eller ønsker De fx af religiøse grunde en bestemt kost, kan De bede personalet om at bestille den. Diætkost ordineres af lægen.

Besøgstider

Der er fri besøgstid alle ugens dage mellem kl. 14.30 og kl. 21.00. Besøg om formiddagen kan aftales med personalet. Kl. 12.00-14.00 skal der være ro på stuerne af hensyn til patienter, der ønsker at hvile sig.

Tobaksrygning

Århus Sygehus er røgfrit område, og rygning er kun tilladt i de afmærkede områder.

Tv og aviser

Der er mulighed for at se tv og læse aviser i de fleste opholdsstuer. Desuden er der tv på mange sengestuer.

Telefoner

Der er forskellige telefonordninger i afdelingerne på Århus Sygehus. Generelt findes der en telefon ved hver seng. Nærmere oplysninger herom kan De få af afdelingens personale.

Brug af mobiltelefon er kun tilladt visse steder på sygehuset, da det kan forstyrre sygehusets apparatur. Spørg venligst i afdelingen.

Deltagelse i undervisning af studerende

Århus Sygehus er et universitetshospital. Personale under uddannelse deltager derfor i behandlingen, plejen og genoptræningen af patienter. De kan blive spurgt, om De vil medvirke ved undervisning af fx læge- og sygeplejestuderende. Det er naturligvis frivilligt, om De vil deltage. Deltagelse i undervisning vil normalt ikke være forbundet med gener.

Deltagelse i forskning

Nogle patienter bliver anmodet om at deltage i et forskningsprojekt. Alle projekter er godkendt af Den Videnskabetiske Komité, og De får mundtlig og skriftlig information om projektet. Det er frivilligt, om De vil deltage, og De kan til enhver tid sige fra undervejs.

Præst

Der kan dukke mange spørgsmål og overvejelser op i forbindelse med sygdom og indlæggelse. Har De eller Deres pårørende behov for en personlig samtale om nogle af disse spørgsmål, står sygehusets præst til rådighed. Kontakt til sygehuspræsten kan formidles af personalet. Der holdes korte gudstjenester. Opslag om tid og sted findes på afdelingerne.

Socialrådgiver

Opstår der sociale problemer i forbindelse med Deres sygdom/indlæggelse, kan De i visse situationer få hjælp af sygehusets socialrådgivere. De bedes henvende Dem til personalet herom.

Tolk

Fremmedsprogs- og døvetolk kan tilkaldes af personalet. Denne tolkebistand betales af sygehuset.

Patienthotel

En del af Deres ophold kan evt. foregå på Patienthotellet. Her er det også muligt for pårørende at leje et værelse. De kan kontakte Patienthotellet på telefon: 8949 4000.



EFTER INDLÆGGELSEN

Ved udskrivelsen

Personalet vil informere Dem om evt. efterbehandling og kontrol, og om hvordan De skal forholde Dem i tiden efter udskrivelsen. Er der noget, De er i tvivl om, så spørg.

Hjemmehjælp og hjemmepleje

Hvis De har behov for det, sørger personalet inden udskrivelsen for kontakt til hjemmesygepleje eller hjemmehjælp.

Ved dødsfald

Det kan være vigtigt for Dem og Deres pårørende at tage stilling til organdonation og obduktion. Ved en obduktion kan lægerne med sikkerhed fastslå dødsårsagen. Både organdonation og obduktion kræver, at der er givet tilladelse fra Dem eller Deres pårørende. Yderligere information om organdonation, obduktion og oprettelse af livstestamente fås ved henvendelse til personalet.

Patientklager og patientforsikring

Hvis De føler Dem dårligt eller forkert behandlet, kan De klage til afdelingsledelsen eller sygehusledelsen. Hvis De mener, der er sket en faglig fejl, kan De også fremsende en klage til:

*Sundhedsvæsenets Patientklagenævn
Frederiksborggade 15, 2
1360 København K
Tlf.: 3338 9500
Telefontid: Mandag-fredag kl. 10-14*

De er omfattet af en patientforsikring. Hvis De mener, at sygehuset er ansvarlig for en fysisk skade som følge af behandlingen, kan De søge erstatning. I afdelingen kan De få nærmere oplysninger.