

## DAHANCA 22

### **Sentinel node biopsi ved behandling af oral planocellulært karcinom**

### **(”lægmandstitel”: Skildvagtknudeprøve ved behandling af kræft i munden).**

Denne protokol og de til den hørende dokumenter kan findes på DAHANCA hjemmesiden:

[www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)

Protokollen er  
godkendt af Den Videnskabetiske Komité for x (jour.nr. )  
og omfattet af  
Datatilsynets godkendelse af DAHANCA protokoller og database (jour.nr.2005-41-4802)

Protokol udarbejdet af  
DAHANCA sekretariatet  
og  
Anders Bilde og Christian Buchwald

Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bygning 5  
DK-8000 Århus C, Danmark  
Tlf. +45 8949 2629  
Fax +45 8619 7109  
E-mail: bilde@rh.hosp.dk

**Version 1.0 (draft) 17. januar 2007**

**Forventes aktiveret: 2007.**

## PROTOKOL ORGANISATION (EORTC)

Department of Oral & Maxillofacial Surgery  
GUYS & ST THOMAS HOSPITAL  
Floor 23 St Thomas Street  
London SE1 9RT  
United Kingdom  
Tel +44 20 7955 4342 / Fax +44 20 7955 4165

Coordinator:  
Prof. Mark McGurk  
E-mail: mark.mcgurk@kcl.ac.uk

## PROTOKOL ORGANISATION (Danmark)

DAHANCA sekretariat  
Afd. For Eksp. Klinisk onkologi  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bld. 5  
8000 Århus C

Investigatorer:  
Klinisk assistent Anders Bilde  
E-mail: bilde@rh.dk

Overlæge, dr. med. Christian Buchwald  
E-mail: buchwald@rh.dk

Hovedansvarlige koordinatorer:  
Professor, dr.med. Jens Overgaard  
E-mail: jens@oncology.dk

Professor, dr.med. Cai Grau  
E-mail: cai.grau@dadlnet.dk

Patologisk koordinator:  
*Navn*  
E-mail:

## DELTAGENDE AFDELINGER (Danmark)

Onkologisk Klinik  
H:S Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø

Protokol ansvarlig:  
Overlæge dr. med. Lena Specht  
E-mail: specht@rh.dk

Øre-Næse-Halskirurgisk Klinik  
H:S Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø

Protokol ansvarlig:  
Overlæge, dr.med. Christian Buchwald  
E-mail: buchwald@rh.dk

Onkologisk afd.  
Amtssygehuset i Herlev  
Herlev Ringvej  
2730 Herlev

Protokol ansvarlig:  
Overlæge Elo Andersen  
E-mail: eland@herlevhosp.kbhamt.dk

Øre-Næse-Hals Afdeling E  
Amtssygehuset i Gentofte  
Niels Andersens Vej 65  
2900 Hellerup  
Onkologisk afd. R  
Odense Universitetshospital  
5000 Odense C

Plastikkirurgisk afd. Z  
Odense Universitetshospital  
5000 Odense C

Onkologisk afd. D  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bld. 5  
8000 Århus C

Øre-, næse- og halsafdeling H  
Århus Universitetshospital  
Nørrebrogade 44, bld. 5  
8000 Århus C

Onkologisk afd.  
Aalborg Sygehus – afsnit Syd  
9100 Aalborg

Øre-, næse- og halsafdeling H  
Aalborg Sygehus – afsnit Syd  
9100 Aalborg

Protokol ansvarlig:  
Overlæge Henrik Møller  
E-mail: HEMOL@gentoftehosp.kbhamt.dk

Protokol ansvarlig:  
Overlæge, ph.d. Jørgen Johansen  
E-mail: j.johansen@dadlnet.dk

Protokol ansvarlig:  
Overlæge, ph.d. Jens Ahm Sørensen  
E-mail: jens.sorensen@ouh.fyns-amt.dk

Protokol ansvarlig:  
Overlæge Marie Overgaard  
E-mail: marie@oncology.dk

Protokol ansvarlig:  
Overlæge, dr.med. Ulrik Pedersen  
E-mail: ulrikpedersen@hotmail.com

Protokol ansvarlig:  
Overlæge Lisbeth J. Andersen  
E-mail: aas.lja@nja.dk

Protokol ansvarlig:  
Overlæge Søren Dammand Henriksen  
E-mail: aas.ads3@nja.dk

## Indholdsfortegnelse

<b>1. Forord</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Baggrund</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Undersøgelsens design</b> .....	<b>6</b>
3.1 Inklusion.....	6
<b>4. Undersøgelses formål</b> .....	<b>7</b>
4.1 Endpoints .....	7
4.1.1 Primær endpoint.....	7
4.1.2 Sekundært endpoint .....	7
<b>5. Inden behandling</b> .....	<b>7</b>
5.1 Inklusionskriterier .....	7
5.2 Eksklusionskriterier.....	8
5.3 Inkludering .....	8
<b>6. Behandling – terapeutiske regimer og modifikationer</b> .....	<b>8</b>
6.1 Lymfeskindtografi.....	8
6.2 Kirurgi .....	9
6.3 Histopatologi .....	9
6.3.1 Del I .....	9
6.3.2 Del II.....	9
6.4 Behandling i tilfælde af SN+.....	10
<b>7.0 Efter behandling – kontrol undersøgelse</b> .....	<b>10</b>
7.1 Follow-up .....	10
7.2 Recidiv .....	10
<b>8.0 Statistiske overvejelser</b> .....	<b>11</b>
8.1 Indrapportering.....	11
8.2 Statistisk design.....	11
8.3 Interim analyse .....	12
8.4 Overvågning.....	12
<b>9. Translationel research og biobank</b> .....	<b>12</b>
<b>10. Ethiske overvejelser</b> .....	<b>12</b>
<b>11. Reference liste</b> .....	<b>13</b>
<b>Appendiks I – Kirurgi</b> .....	<b>15</b>
<b>Appendiks II – Patologi</b> .....	<b>16</b>
<b>Appendiks III – Patient information</b> .....	<b>17</b>
<b>Appendiks IV- Lægmandsbeskrivelse</b> .....	<b>23</b>
<b>Appendiks V – DAHANCA 22 INCLUSION FORM</b> .....	<b>25</b>

## 1. Forord

Nærværende DAHANCA protokol, sentinel node biopsi ved behandling af oral planocellulært karcinom (OSCC), repræsenterer det danske bidrag til den europæiske protokol SENT (Sentinel European Node Trial), som finder sted i regi af EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), og som har til hensigt at afklare anvendeligheden af sentinel node biopsi ved behandlingen af oral planocellulære karcinomer. Grundet den lave forekomst af orale planocellulære karcinomer på de enkelte onkologiske centre, nationale som internationale, er det nødvendigt at samle resultaterne på europæisk niveau fra flere centre for at afklare anvendeligheden af teknikken.

DAHANCA protokollen følger overordnet den europæiske protokol, men er tilrettet danske forhold, således at selve behandlingen af orale planocellulære karcinomer følger vore nationale retningslinier for behandling af oral planocellulære karcinomer.

For at det enkelte onkologiske center kan tilslutte sig protokollen er det en forudsætning at de er i besiddelse af en probe, de nødvendige nuklearmedicinske faciliteter til påvisning af sentinel node foruden de nødvendige histopatologiske ressourcer til patologisk undersøgelsen af sentinel node i henhold til protokollen.

Det er endvidere en forudsætning at det enkelte center som led i implementering og validering af teknikken indleder med – i forlængelse af sentinel node biopsi – en selektiv halsdissektion for at sikre teknikkens anvendelighed.

For at kunne indsamle resultaterne på europæisk niveau er det nødvendigt for hvert center samtidig at registrere sig hos den ansvarlige for europæiske protokol professor McGurk. For yderligere information vedrørende den europæiske protokol jævnfør hjemmesiden <http://www.sent.eu.com>.

Januar 2007

Anders Bilde  
Christian Buchwald

**KOMMENTARER:** Helt overordnet: Ikke alle centre kan endnu udføre sentinel node biopsi alene, men med implementeringen af denne protokol skal alle patienter vel tilbydes indgang (eller i hvert tilfælde informeres om muligheden). Dette bør diskuteres.

## 2. Baggrund

Sentinel node biopsi (SNB) baserer sig på antagelsen om at primær tumor drænerer til en (eller flere) adskilte lymfeknuder før disseminering til de øvrige regionale lymfeknuder. Det forudsættes tillige at såfremt der forefindes metastaser i sentinel lymfeknude (sentinel node) er der en øget sandsynlighed for at de øvrige lymfeknuder er involveret. I sådanne tilfælde taler dette for en selektiv halsdissektion af de afficerede regionale lymfeknuder. Imidlertid er det en logisk konsekvens at hvis såfremt der ikke identificeres metastaser i de sentinelle lymfeknuder så kan de øvrige regionale lymfeknuder antages at være uden metastaser. I forbindelse med oral cancer (defineret som orale planocellulære karcinomer) er hypotesen derfor at status af den sentinelle lymfeknude indikerer status af de regionale lymfeknuder. Såfremt denne forudsætning kan dokumenteres, da kan en mere skånsom behandling af de regionale lymfeknuder adopteres.

Der er et stærkt rationale for sentinel node biopsi i behandlingen af oral cancer eftersom status af de regionale lymfeknuder har en signifikant indflydelse på udfaldet af behandlingen [1] og eftersom regionale lymfeknudemetastaser er relativt almindeligt forekommende (20 - 30 %) for tumorer stadie II (T2N0M0) og større [2], mens en egentlig disseminering er sjældent forekommende [3]. Loko-regional kontrol af sygdommen (primær tumor og regionale lymfeknuder) er derfor ofte lig med helbredelse. Følgelig har den valgte behandling været at eliminere subklinisk metastasering ved en elektiv halsdissektion hos alle de patienter hos hvem dette synes at være tilfældet. Denne behandling betyder imidlertid at op til 70 - 80 % af patienterne med en klinisk N0 hals bliver unødvendigt opereret. Oral cancer er særdeles velegnet til evaluering af de sentinelle lymfeknuder eftersom metastasering sker gennem lymfatiske korridorer til specifikke regioner af halsens lymfeknuder afhænger af lokaliseringen af primær tumor[2,4].

Sentinel node biopsi teknikken er etableret i behandlingen af brystkræft [5] og i behandlingen af malignt melanom [6] og for nylig i behandlingen af hoved og hals kræft [7-9]. Den oprindelige teknik med brug af farvestof [10] er senere modificeret [11] til at inkorporere brugen af radioaktivt sporstof. Den kombinerede teknik indebærer injektion af radioaktivt sporstof i periferien af primær tumor indenfor 24 timer før operation. Indenfor denne periode kan migrationen af de radioaktive sporstof følges på et gamma kamera og positionen af sentinel node kan markeres på halsens hud. Under operationen identificeres lymfeknuderne ved det radioaktive signal som detekteres med en håndholdt gamma probe \*. Efter identifikation kan lymfeknuderne sendes til histopatologisk undersøgelse. I et multicenter studie af Ross et al, blev sensitiviteten af denne teknik estimeret til 94 % hos de centre som havde foretaget mere end 10 SNB procedurer. Imidlertid reduceres sensitiviteten til 57 % hos mindre erfarne kirurger [12].

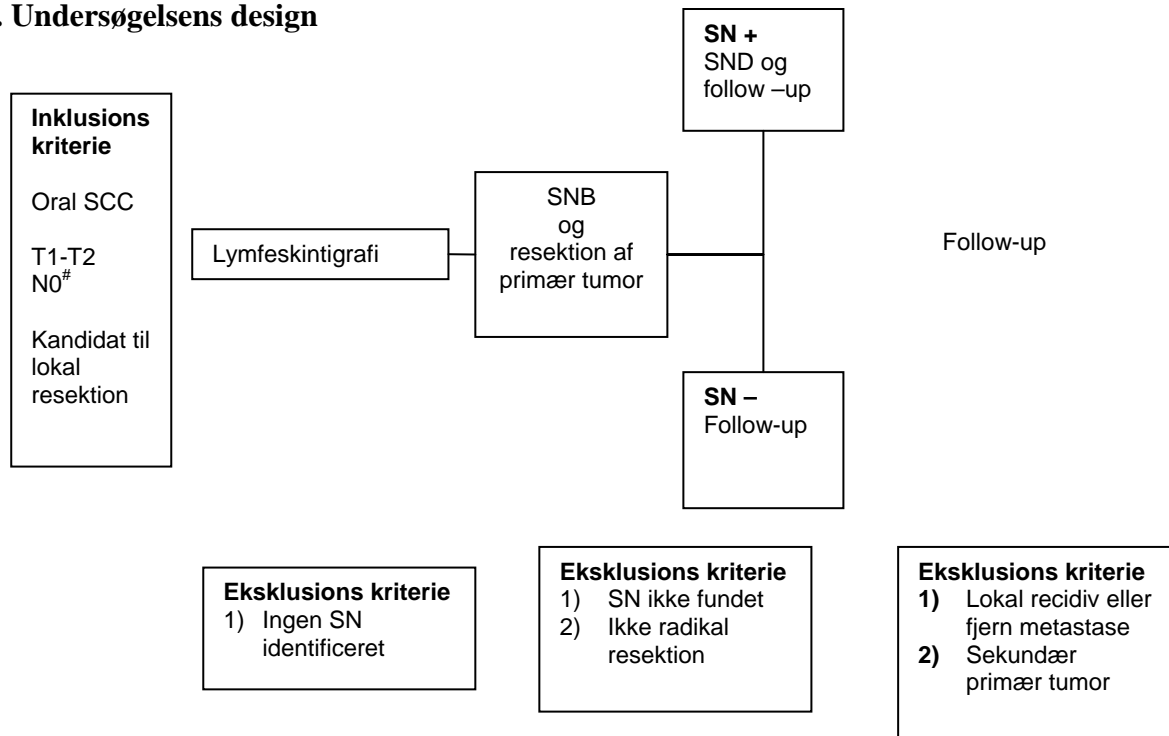
Erfaring fra melanom og brystkræft har vist at rutine histopatologisk undersøgelse med begrænset trinsnit af lymfeknuden er ikke sufficient ved undersøgelsen af sentinelle lymfeknuder. Detaljeret histopatologisk undersøgelse med serielle trinsnit og immunhistokemi har i melanom og brystkræft vist sig at opgradere sygdommen med 3-33% [13]. Gershenwald [14] undersøgte antallet af recidiver efter 243 melanom sentinelle lymfeknude biopsier og fandt at 80 % kunne være undgået havde serielle trinsnit og immunhistokemi været anvendt. Immunhistokemi har tidligere vist at opgradere sygdommen med 8-23% i den kliniske N0 hals hos hoved- og halscancer planocellulært karcinom

---

\* I den europæiske protokol SENT indgår brugen af blå farvestof (blue dye). Dette er valgt frit, således at der ved påbegyndelsen af operationen kan injiceres blå farvestof (blue dye) på tilsvarende vis som ved injektionen af det radioaktive sporstof. Over en periode på 20 minutter passerer farvestoffet over i de lymfatiske kanaler og ophobes i de sentinelle lymfeknuder, hvilket giver dem et blå skær, hvorved de kan identificeres af den blå farve.

[13, 15, 16]. MacDonald har vist en opgradering hos næsten 20 % ved brug af sentinel node biopsi hos den kliniske N0 hals [17]. Endelig histopatologisk undersøgelse af sentinelle lymfeknuder involverer derfor brugen af serielle trinsnit og immunhistokemi.

### 3. Undersøgelsens design



Inkluderede patienter, jf. 4.1 inklusionskriterier, vil efter lymfeskindtografi få foretaget SNB og resektion af primær tumor i henhold til de nationale retningslinier [18]. Efterfølgende histopatologisk undersøgelse vil bekræfte om de identificerede sentinelle lymfeknuder indeholdt metastaser (SN+) og om selektiv halsdissektion er nødvendig. Patienter, hvor de sentinelle lymfeknuder ikke indeholder metastaser (SN-) vil blive fulgt regelmæssig i henhold til gældende retningslinier, jf. follow-up.

#### 3.1 Inklusion

Patienter, der opfylder kriterierne for egnethed ved konference mellem hoved- og halskirurg og onkolog, vil blive tilbudt indgang i protokollen til at få foretaget SNB.

Alle patienter, der opfylder kriterierne for inklusion, vil blive bedt om at give informeret samtykke, af den protokolansvarlige på afdelingen.

Mundtlig og skriftlig information om undersøgelsen vil blive givet i forbindelse med indledende forundersøgelse inden konference. Endelig stillingtagen til SNB skal gives på konferencen, hvilket vil give patienten flere dages betænkningstid med mulighed for at medbringe en bisidder.

## 4. Undersøgelses formål

Undersøgelsen primære formål er i et ikke randomiseret observationsstudie at fastslå om sentinel node biopsi (SNB) (på dansk: skildvagtknudeprøve) markant kan reducere incidensen af elektive halsdissektioner, som er foreskrevet i behandlingen af den kliniske N0 hals.

Undersøgelsen sekundære formål er at beskrive overlevelsen hos SNB+ patienter behandlet med halsdissektion og relatere det til SNB- tilfælde behandlet med efterfølgende halsdissektion i tilfælde af recidiv svarende til de regionale lymfeknuder.

Undersøgelse tertiære formål er at fastslå om histopatologisk undersøgelse af sentinel node ved brug af immunohistokemi og H&E (haematoxylin og eosin) trinskåret med 2,5 mm intervaller er tilstrækkeligt til at detektere tumor, eller om en mere detaljeret undersøgelse med brug af serielle trinsnit er mere passende. Dette formål er udelukkende deskriptivt.

### 4.1 Endpoints

#### 4.1.1 Primær endpoint

Regional kontrol (recidiv fri rate) 3 år efter registrering for kohorten af patienter, der er SNB- ved inklusionen.

#### 4.1.2 Sekundært endpoint

1. Total overlevelse for begge grupper af patienter, som efter SNB status, men kun deskriptivt.
2. Progressions fri overlevelse<sup>‡</sup> for SNB- kohorten
3. Sygdomsspecifik overlevelse for SNB- patienter, som har regionalt recidiv indenfor de første 3 år efter registrering.
4. Falsk negativ rate for del I og del II af den histopatologiske undersøgelse

## 5. Inden behandling

### 5.1 Inklusionskriterier

1. Histologisk påvist oral planocellulært karcinom (SCC)
2. T1 og T2 tumorer, der er synlige, det vil sige hvor der ikke er foretaget excisionbiopsi, og hvor tumor kan radikalt reseceres<sup>#</sup>
3. Tumorer, der kan reseceres lokalt og som er tilgængelig for injektion af radioaktivt sporstof
4. Klinisk negativ hals (N0) baseret på enten CT eller MR scanning. (**Ultralydsundersøgelse af halsen er operatør afhængigt og ikke universelt tilgængeligt ifølge den europæiske protokol SENT**).
5. Velkontrolleret medicinsk lidelse med henblik på at kunne gennemføre en halsdissektion inden inkludering i forsøget.
6. Ingen tidligere patologi eller behandling af hverken primær tumor eller halsen (kirurgi, strålebehandling eller kemothapi), som kan påvirke lymfedrænen.
7. Alder 18 – 75 år
8. WHO PS 0-2

<sup>‡</sup> Tid fra registrering til første observation af progression eller død benævnes progression fri overlevelse.

<sup>#</sup> I den europæiske protokol SENT inkluderes udelukkende T1>1 cm. Inklusionskriteriet er således ændret.

9. Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
10. 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 registrering.

**KOMMENTAR:** Bemærk note forgående side. Der er korresponderet med professor McGurk. Grunden til at man vælger at inkludere udelukkende T1>1 cm er at incidensen af lymfeknudemetastaser da vil være større. Dette sætter imidlertid os i en uheldig situation, idet mindre tumorer fortsat vil få foretaget en selektiv halsdissektion i henhold til de nationale retningslinier, og at disse patienter netop har gavn af SNB, idet vi ikke benytter wait-and-see politikken i Danmark.

## 5.2 Eksklusionskriterier

1. Lymfeskintigrafi: Ingen sentinel lymfeknuder identificeret (injection af sporstof kan gentages en enkelt gang efter 1 time). Patienten behandles da i henhold til de nationale retningslinier med selektiv halsdissektion.
2. Operation:
  - a. Sentinel lymfeknuder ikke fundet.
  - b. Resektion af primær tumor ikke radikal medførende adjuverende strålebehandling.
3. Follow-up: Lokal recidiv eller fjernmetastase. Sekundær primær tumor (recidiv efter 3 år og mere end 2 cm væk fra primær tumor)

## 5.3 Inkludering

For alle potentielt egnede patienter udfyldes og indtastes ”DAHANCA 22 INCLUSION FORM”, som samtidig er en check liste for inklusionskriterierne.

Alle felter skal udfyldes og formen sendes med fax til DAHANCA sekretariatet:

**Fax +45 8619 7109.**

Samtidig udfyldes DAHANCA ON STUDY skemaet, som indtastes snarest muligt til DAHANCA sekretariatet.

## 6. Behandling – terapeutiske regimer og modifikationer

### 6.1 Lymfeskintigrafi

Indenfor 24 timer inden operationen bliver patienten injiceret med radioaktivt sporstof så mange steder som muligt for at dække periferien af primær tumor med 10-40 MBq af  $^{99m}\text{Tc}$  mærket nanocolloid<sup>§</sup> (på operationstidspunktet). Kolloidet fordeler sig langs lymfekarene og lokaliseres i de regionalt drænerende lymfeknuder. Det er en hjælp (men ikke essentielt) at signalet følges med et gamma kamera indtil de sentinel lymfeknuder detekteres. Disse lymfeknuder identificeres normalt mellem 15 minutter og en time efter injektion. Positionen af de sentinel lymfeknuder markeres på huden til at hjælpe med at lokalisere dem under operationen. Enten statisk, dynamisk eller SPECT-CT kan bruges afhængig af det enkelte center.

---

<sup>§</sup> Anden kolloid kan også benyttes ifølge den europæiske SENT protokol

Dette studie vil fokusere på den ipsilaterale hals. Hvis flere end en sentinel lymfeknude identificeres eller flere sentinelle lymfeknuder er beliggende i en level, da skal alle disse lymfeknuder fjernes til histopatologisk undersøgelse. Kontra-laterale sentinelle lymfeknuder vil kun blive undersøgt i tilfælde af mulig lymfeknudemetastasing til den kontralaterale hals (for eksempelvis midtlinietumorer).

Status af den kontralaterale hals vil blive bestemt ved follow-up.

**KOMMENTAR:** Det er muligt at bruge andre kolloider end Nanocoll. Såfremt der findes en kontralaterale SN vil blive bestemt ved follow-up med mindre der er tale om midtlinietumorer.

## **6.2 Kirurgi**

Til fjernelse af de sentinelle lymfeknuder vælger kirurgen en passende incision, der vil gøre det muligt at foretage en efterfølgende halsdissektion, såfremt det skulle blive tilfældet i tilfælde af SN+. De sentinelle lymfeknuder vil blive identificeret ved brug af gamma probe og evt. Patent Blå\*.

**KOMMENTAR:** Bemærk note nederst på siden angående Patent Blå.

## **6.3 Histopatologi**

Histopatologisk undersøgelse falder i to dele. Del I og Del II.

### **6.3.1 Del I**

De sentinelle lymfeknuder fikseres i 10 % neutral bufferet formalin og deles gennem hilus, hvis denne kan identificeres, eller gennem længdeaksen. Såfremt tykkelsen af halvdelen er mere end 2,5 mm deles den sentinelle lymfeknude yderligere for at opnå en tykkelse i blokkene på 2,5 mm. To histologiske snit tages fra hver 2,5 mm blok: et snit til H&E farvning, et snit til immunohistokemisk farvning med cytokeratin antistof.

### **6.3.2 Del II**

Såfremt de sentinelle lymfeknuder er fri for metastaser efter H&E farvning, da er serielle trinsnit obligatorisk. Trinafstanden er tilnærmelsesvis 150 µm og for hvert trin farves to snit med henholdsvis H&E og multicytokeratin antistof (AE 1/3). Alt positivt immunhistokemi skal sammenholdes med H&E serielle trinsnit for at bekræfte positive fund. Centre som ikke kan foretage del II af den histopatologiske undersøgelse kan sende deres blokke til et central kvalitets kontrol laboratorium for undersøgelse (jf. kvalitetskontrol). Alt væv vil blive opbevaret i lufttætte beholdere for translational forskningsprojekter sammen med patient samtykke til dette projekt.

I et studie omfattende 125 vellykkede sentinel node biopsier hos Canniesburn gruppen blev den kliniske N0 hals opgraderet i 34 % af tilfældene (42/125). Opgraderingen forekom i 32 tilfælde ved brug af H&E og i 10 tilfælde ved brug af yderligere serielle trinsnit og immunhistokemi.

---

\* I den europæiske protokol SENT indgår brugen af blå farvestof (blue dye). Dette er valgt frit, således at der ved påbegyndelsen af operationen kan injiceres 1 til 2 ml Patent Blå, opløst i 1:3 i vand, ligeligt fordelt fire steder for at dække periferien af primær tumor.

Opgradering af data i dette studie resulterede i en rapporteret incidens af subklinisk metastasering på omkring 30 % for T1 og T2 tumorer.

#### **6.4 Behandling i tilfælde af SN+**

En positive sentinelle lymfeknude vil medføre en selektiv halsdissektion i henhold til de nationale retningslinier for behandling af orale planocellulære karcinomer indenfor 28 dage. I tilfælde af at der er mere end to positive sentinelle lymfeknuder (pN2b) eller der findes ekstrakapsulær vækst er adjuverende strålebehandling indiceret. Principper for strålebehandlingen er fastlagt i DAHANCA's vejledninger. I henhold til den europæiske protokol vil en positiv sentinel node i level IV medføre en modificeret radikal halsdissektion. Ventetid fra positiv sentinel lymfeknude til kirurgi må ikke overskride 28 dage. Et af formålene med studiet er at beskrive total overlevelsen for SNB+ patienter med halsdissektion ligesom total overlevelsen af SNB- patienterne som efterfølgende udvikler recidiv svarende til de regionale lymfeknuder. Der vil være en forsinkelse på fire uger efter at SNB+ tilfælde er identificeret til en efterfølgende halsdissektion. Der er anekdotiske indicier for at forsinkelse gør det svært at kontrollere halsen. Medmindre data indrapporteres for denne del af studiet vil det være en kritikpunkt. Præparatet fra den efterfølgende selektive halsdissektion skal formalinfixeres og undersøges i henhold til The Royal College of Pathologists Guidelines [19].

**KOMMENTAR:** I henhold til den europæiske protokol SENT skal der foretages en modificeret radikal halsdissektion ved SN+ i level IV. Dette bør diskuteres.

#### **7.0 Efter behandling – kontrol undersøgelse**

Faktorer i patientens anamnese eller klinisk undersøgelse, som vil forudsige abnorm lymfedrænage, for eksempel ar, tidligere kirurgi, tidligere biopsi, skal indrapporteres.

##### **7.1 Follow-up**

CT eller MR scanning skal foretages inden kirurgi. Ved follow-up er scanning den eneste reference for studiet. Inklusionskriteriet vil være CT eller MR scanning og dette vil blive brugt ved follow-up hver 3 måned for de første 3 år og hver 6 måned op til 5 år efter inkludering. Skemaet DAHANCA FOLLOW-UP udfyldes.

**KOMMENTAR:** Book til CT/MR når histologi haves. Det vil dreje sig om 30 (antal patienter T1-2) \*3 (antal regioner) \*4 (årlige kontroller) = 360 scanninger på landsplan per år.

##### **7.2 Recidiv**

Patienter, der mistænkes for at have recidiv, skal undersøges som bedømt af den enkelte læge. Såfremt recidiv detekteres et hvilket som helst sted (det være sig lokalt, kontralateralt regionalt eller som fjernmetastase) skal patienten behandles efter centerets retningslinier og vil blive behandlet som konkurrerende årsag i analyse af det primære formål. Sekundær primær tumor vil også blive behandlet som konkurrerende årsag. Patienten bør udredes med henblik på fastlæggelse af årsag til recidiv. Dette særligt i tilfælde af isoleret regionalt recidiv. Skemaet DAHANCA RECIDIV udfyldes.

## 8.0 Statistiske overvejelser

### 8.1 Indrapportering

Data registreres på dels på vanlige DAHANCA skemaer (ON-STUDY, FOLLOW-UP, RECIDIV) dels på SENT skemaer. For at samle data nationalt som på europæisk niveau er det nødvendigt at disse indtastes separat til henholdsvis DAHANCA databasen som InfoFlex databasen.

**KOMMENTAR:** Der følger tre skemaer med i SENT protokollen. Nogle data er dækket af DAHANCA ON-STUDY skemaet, mens de andre mere detaljeret omhandler skintigrafi og sentinel node. Det skal diskuteres hvorledes de to databaser kobles, og registreringen i det hele taget.

### 8.2 Statistisk design

Efter registrering af patienten i protokollen foretages sentinel node biopsi (SNB). Baseret på SNB resultatet klassificeres patienten som enten SNB positiv (SNB+) eller SNB negativ (SNB-).

Der foretages en elektiv selektiv halsdissektion hos SNB+ patienter, mens SNB- patienter følges den næste fem år. Validiteten af SNB vil blive fastslået ved at undersøge om SNB- patienter stadig er fri for recidiv svarende til N-lokalisation 3 år efter inklusion.

Baseret på denne evaluering vil patienterne enten blive klassificeret som fri for recidiv svarende til N-lokalisation 3 år efter registreringen (rec-) eller ikke (rec+).

Det forventes at der hos 75 % af de registrerede patienter ikke vil være spredning fra primær tumor til de regionale lymfeknuder på inkluderingstidspunktet. Det forudsættes at alle disse patienter vil være rec-. Siden der ikke forventes falsk positive resultater af SNB proceduren forudsættes det endvidere at alle disse patienter vil være SNB-. SNB teknikken vil kun være værdifuld såfremt flere end 2/3 af rec+ evalueres til at være SNB+ ved registreringen. For at der er evidens for SNB fremover kan blive brugt i stedet for elektiv selektiv halsdissektion skal mindre end 8,33 % (for eksempel 1/3 af 25 % rec+) af de registrerede patienter både være rec+ og SNB-. Det forudsætter at kohorten af SNB- patienter, som er fri for recidiv svarende til N-lokalisation 3 år efter registrering, skal være mere end  $75/83,33=0,90$ . Det er udtrykt i nul hypotesen i en ensidig statistisk test:  $H_0: p=0,90$  versus  $H_1: p=0,9474$ , hvor  $p$  er den sande recidiv fri rate hos sentinel node(s) hos SNB- patienter 3 år efter registrering af patienten i protokollen. Studiet er designet til med en teststyrke på 80 % at kunne detektere om SNB teknikken tillader at evaluere 5/6 af rec+ tilfældene som er SNB+ ved registreringen. Antallet af patienter i studiet (patientantal) er baseret på den sande recidiv fri rate hos sentinel nodes hos SNB- patienter 3 år efter registrering er  $75/79,17$  ( $p=0,9474$  under  $H_1$ , for eksempel 75 % rec- ud af en SNB- kohorte på 75 % rec- og 1/6 af 25% rec +). Med et signifikans niveau på 5% medfører dette at 203 SNB- patienter skal inkluderes. Dette estimat (af patientantallet) skal forhøjes på grund af flere årsager:

- Det kan forventes at SNB proceduren ikke er mulig hos 10 % af de registrerede patienter.
- 25 % af patienterne som får foretaget SNB forventes at være SNB+
- Det kan forventes at 30 % af SNB- patienterne vil udgå af protokollen på grund af manglende follow-up eller anden fejl indenfor de første 3 år efter registrering

Medtages disse årsager i forhøjelsen af estimatet forudsættes det at 430 patienter skal inkluderes i studiet. Det anslås at dette antal af patienter vil kunne rekrutteres over en periode på tre år.

Den regionale recidiv frie rate hos SNB- kohorten vil blive beregnet ved brug af kumulativ incidens.

### **8.3 Interim analyse**

Det antages at SNB proceduren vil fejle i kun 10 % af tilfældene og at den overordnede fejl rate (raten af alle begivenheder det være sig recidiv lokalt eller regionalt eller fjernmetastaser eller død efter 3 år) ikke er højere end 25 % (16,7 % for recidiv lokalt og fjernmetastaser, og 8,3 % for regionalt recidiv). Omsættes dette til etårs rater må fejl som følge af regionalt recidiv eller fjernmetastaser eller død ikke være mere end 9 % om året.

Stop-reglen vil være baseret på test for et års progressions fri overlevelse med  $p_0=0,91$  (svarende til 9 % fejl) og  $p_1=0,81$  (svarende til 19 % fejl) med ensidet test med teststyrke på 80 % og et signifikansniveau på 5 %. På den baggrund skal 59 SNB- patienter følges det første år eller indtil død eller progression, hvilket der måtte komme først. Såfremt 51 eller flere SNB- patienter er fri for progression efter et år, skal inkluderingen forlænges for at opnå protokollens formål. Medtages det SNB ikke er mulig hos 10 % af patienterne, at 25 % af patienterne som får foretaget SNB forventes at være SNB+, og at 10 % ikke vil kunne følges indenfor det første år skal der være inkluderet 98 patienter ved interim analysen. Eftersom det at stoppe forsøget på tidspunktet for interim analysen vil resultere i accept af nulhypotesen, behøver alpha niveauet (signifikans niveauet) ikke at blive justeret i den endelige test.

### **8.4 Overvågning**

Protokollen vil blive overvåget af EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) IDMC (Independent Data Monitoring Committee), som vil foretage en gennemgang efter 1,5 år efter inkludering af patienterne med henblik på raten af fejl generelt foruden raten af SNB procedurer som fejler.

## **9. Translational research og biobank**

I forbindelse med undersøgelsen vil der blive indsamlet blod- og vævsprøver (histopatologisk materiale) til en forskningsbiobank (der vil ikke blive taget flere prøver end normalt, men vævet vil blot blive gemt). Dette med henblik på senere videnskabelige analyser, bl.a. af faktorer, der kan have betydning for tilbagefald og indikation for behandlingsvalg. Sådanne undersøgelser vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den videnskabetiske komite. Der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger, som vil kunne personificeres.

## **10. Ethiske overvejelser**

Undersøgelsen er en ikke-randomiseret observationsundersøgelse, der repræsenterer det danske bidrag til den europæiske protokol SENT (Sentinel European Node Trial), som finder sted i regi af EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), og som har til hensigt at afklare anvendeligheden af sentinel node biopsi (SNB) ved behandlingen af oral planocellulære karcinomer. Den gennemføres i overensstemmelse med principperne i Helsinkideklarationen II med tillæg og vil blive anmeldt til den Videnskabetiske Komite for Århus Amt med fremsendelse af protokol til øvrige komitéer via denne.

Patienterne vil få såvel skriftlig som mundtlig information om undersøgelsen. Den mundtlige information sker ved en af afdelingens læger. Patienten vil få mulighed for betænkningstid og for at få gentaget den mundtlige information om forsøget. Patienten opfordres til at have en pårørende med ved informations samtalen. Det vil blive understreget, at patienten når som helst kan trække sit tilsagn om deltagelse tilbage, og at dette på ingen måde vil få indflydelse på den fremtidige

udredning og behandling. Deltagelse i undersøgelsen vil ikke have nogen konsekvenser for en evt. senere recidivbehandling, eller mulig deltagelse i andre forsøgsprotokoller. Patienten vil ikke på et senere tidspunkt blive kontaktet vedrørende resultaterne af det aktuelle studie.

Det forventes, at forsøgsbehandlingen fører til en reduktion af incidensen af elektive halsdissektioner, som er påkrævet i behandlingen af den kliniske N0 hals. Overlevelsen hos SNB+ patienter behandlet med halsdissektion vil blive sammenholdt med SNB- tilfælde behandlet med efterfølgende halsdissektion i tilfælde af recidiv svarende til de regionale lymfeknuder. Dette for at sikre at der ikke ved indførelsen af sentinel node biopsi teknikken ikke bliver gået på kompromis med overlevelse på bekostning af reduceret antal halsdissektioner.

Patienterne vil blive informeret om at der vil blive opbevaret væv i biobank, og der vil blive bedt om samtykke til dette. Et sådant samtykke er ikke en nødvendig forudsætning for at deltage i undersøgelsens kliniske problemstilling. Undersøgelser på indsamlet vævs- og blodprøver vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den Videnskabsetiske komite. Der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger, som vil kunne personificeres.

## 11. Reference liste

1. Jones AS. Prognosis in mouth cancer: Tumor factors. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 30B,1,8-15, 1994.
2. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-1449, 1972.
3. Zbaren P., Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell cancer: An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 113:762, 1987.
4. Shah J.P. Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 160: 405-409, 1990.
5. Albertini J., Lyman G., Cox C., Yeatman T., Balducci L., Ku N., Berman C., Wells K., Rapaport D., Shons A., Horton J., Greenberg H., Santo N., Clark R., Cantor A. and Reintgen D. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276: 1818-1822, 1996.
6. Pijpers R. Meijer S. Hoekstra OS. Collet GJ. Comans EF. Boom RP. van Diest PJ. Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nuclear Medicine*. 38:366-8, 1997.
7. Koch WM, Choti MA, Civelik C., et al. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 455-459, 1998.
8. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE., et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 21:728-733, 1999.
9. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN., et al. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 110:198-203, 2000.
10. Morton D., Wen D., Wong J., et al. Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma. *1992 Arch Surg* 127: 392-399.
11. van der Veen H. Hoekstra OS. Paul MA. Cuesta MA. Meijer S. Gamma probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 81:1769-70, 1994.

12. Ross GL, Shoib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, Gray HW. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002 May;9(4):406-10
13. Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJLM. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 26: S43-S49, 1999
14. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tsang C, Lee J, Balch C, Ross MI. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage 1 or 11 melanoma. *J Clin Oncol* 16:2253-2260, 1998
15. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: Detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 17:473-479, 1995
16. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: Incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:181-186, 1999.
17. MacDonald DG. Pathology of sentinel nodes. First International conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. (unpublished)
18. Bilde A, von Buchwald C, Johansen J, et al. The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2006;45(3):294-9.
19. McGurk M. Sentinel node biopsy in the head and neck. Second International Conference. Zurich 2003. (Unpublished abstracts).
20. Cady B. Consensus on sentinel node biopsy. *The Breast Journal*, 8(3), 123-125, 2002.
21. Minimum dataset for head and neck carcinoma. Royal College of Pathologists, 1998.

## **Appendiks I – Kirurgi**

Erfaring har vist at lymfeskintigrafi af halsen kan være svær [20] og at der er en læringskurve [21, 12]. Derfor vil kun centre som tidligere har udført sentinel node biopsi på mindst 10 patienter få lov til at indgå i undersøgelsen. En kvalitet sikrings komite skal verificere 10 patienter fra hvert center ved at gennemgå skintigrafiske undersøgelser foruden histopatologiske besvarelser. En video baseret undervisningsprogram (CD ROM) vil blive stillet til rådighed for alle deltagende centre. Den vil i detaljer gennemgå hver trin i sentinel node biopsi proceduren og omfatte a) den peroperative del med injektion og afbildning af radioaktivt sporstof, b) den operative del med injektion af blue dye, c) en protokol for registrering af gamma counts og kriterium for identifikation af sentinel nodes. Egen kvalitetskontrol vil blive udført af hver enkelt center ved registrering af manglende identifikation af sentinel nodes. Det findes upraktisk at evaluere sentinel node biopsi proceduren på hvert center, men det er muligt for de to koordinatører at besøge hvert center, såfremt det findes nødvendigt af hensyn til studiet.

På tilsvarende vis vil et patologisk kvalitets panel blive stillet til rådighed (på den samme CD ROM) indeholdende konsensus kriterier og eksempler til hvert center på immunohistokemiske farvninger og H&E kriterier på diagnosen af mikrometastaser.

Centre, der endnu ikke har erfaring med sentinel node biopsi teknikken skal først validere teknikken ved at foretage en sentinel node biopsi efterfulgt af en selektiv halsdissektion og sammenligne det patologiske resultat i 10 konsekutive tilfælde. En overordnet sentinel node identifikationsrate på 90 % i disse 10 konsekutive tilfælde skal være opnået før patienterne kan inkluderes i protokollen. Manglende identifikation må ikke overstige 10 % i dette studie.

## Appendiks II – Patologi

En tilfældig stikprøve på 25 % af patienterne vil blive konsensus vurderet af et ekspert panel i Storbritannien og Belgien (professor Sloan, University of Manchester; overlæge Silvana Di Palma, Guildford, overlæge Brigit Weynand, St Luc Brussels). Materialet fra alle falsk/positive og falsk/negative tilfælde vil blive vurderet. Et *standard operating procedure (SOP)* dokument vil blive sendt til alle deltagende centre indeholdende detaljer omkring behandling af vævet inkl. fiksering, behandling og tekniske metoder for immunhistokemi. Ufarvede snit af en reference lymfeknude indeholdende metastatisk planocellulært karcinom vil blive sendt til hvert deltagende laboratorium sammen med et *standard operating procedure (SOP)* dokument og efterfølgende med seks måneders intervaller. Det deltagende laboratorium skal farve det ufarvede snit fra reference lymfeknuden med H&E og cytokeratin for efterfølgende at foretage en kvalitets vurdering på en 4 point skala. Snittet returneres til kvalitets kontrol laboratoriet i Manchester til bedømmelse af det patologiske ekspert panel. Hvert deltagende laboratorium skal endvidere farve snit fra deres sidste positive sentinel lymfeknude (mens studiet pågår) og videresende disse til reference laboratoriet. Kvalitets vurderingen og snittene vil blive returneret til hvert deltagende laboratorium sammen med et anonymiseret data sæt for alle deltagende centre. Kvalitets kontrollen vil følge de procedurer som benyttes af det veletablerede NEQAS system for immunhistokemi i Storbritannien. Som angivet ovenfor vil en CD ROM blive sendt til hvert center for at hjælpe patologen i at tolke de immunhistokemiske farvninger. Enkelte tilfælde kan videresendes til reference laboratoriet for vejledning, hvis resultaterne er uklare.

Kalibrering af de deltagende laboratorier vil være påkrævet. To medlemmer af den patologiske under-komite vil foretage en gennemgang af 25 % af det patologiske materiale. Blokke og snit fra de første patienter fra hvert deltagende center skal fremsendes til kvalitets kontrol laboratoriet i Manchester. Yderligere skal 25 % af de behandlede patienter, tilfældigt valgt, videresendes til kvalitet kontrol laboratoriet. Falsk negative/positive tilfælde skal også gennemgås centralt. Såfremt et hvilket som helst center har > 10 % recidiv rate, så skal al det patologiske materiale revurderes. For at fremme kvalitets kontrollen skal studiet indeholde tilladelse til at materialet kan blive revurderet på et central laboratorium.

## Appendiks III – Patient information

### Patientinformation og samtykkeerklæring/fuldmagt til et videnskabeligt forsøg

Vedrørende projektet:

**DAHANCA 22**

## **Skildvagtknudeprøve ved behandling af kræft i munden**

*Projektet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt (jour.nr. XXX)*

**Onkologisk Afdeling  
X-købing Sygehus**

Vi vil spørge, om De vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af Deres sygdom.

Først når De er blevet informeret af en af afdelingens læger, og har læst og forstået det følgende, kan De afgøre om De vil deltage i forsøget. De har mulighed for betænkningstid og for at få gentaget den mundtlige information om forsøget. Det kan være en fordel at have en pårørende med, hvis De ønsker hjælp til at vurdere informationen.

### **Om sygdommen**

Kræft i munden spreder sig via lymfebanerne, som fjerner væske fra vævet i munden, til lymfeknuderne på halsen. Hos patienter med kræft i munden foretages der derfor altid en undersøgelse af halsens lymfeknuder blandt andet med brug af scanning. På trods af disse undersøgelser vil 25 % af patienter med kræft i munden have ikke erkendt mikroskopisk spredning af kræften til halsens lymfeknuder, når disse er fjernet til yderligere undersøgelse ved en operation.

### **Om forsøget**

De nationale retningslinier for behandling af kræft i munden er en operation med fjernelse af såvel kræften i munden som operation med fjernelse af samtlige halsens lymfeknuder. En operation som ikke er uden bivirkninger først og fremmest smerter, infektion, blødning foruden skade på halsens nerver. Eftersom kun 25 % af de patienter har ikke erkendt mikroskopisk spredning af kræften til halsens lymfeknuder foregår der aktuelt en overbehandling af de øvrige 75 % af patienterne. Denne behandling er imidlertid nødvendig, idet de nuværende undersøgelsesmetoder ikke er følsomme nok til at opdage netop denne tidlige spredning.

En velkendt metode, skildvagtknudeprøve (på engelsk *sentinel node biopsy*), vil i dette forsøg blive undersøgt for om den er anvendelig i behandlingen af kræft i munden til at identificere tidlig spredning, og dermed kan mindske antallet af operationer, hvor samtlige af halsens lymfeknuder skal fjernes. Skildvagtknudeprøve anvendes i behandlingen af brystkræft og af modermærkekræft.

Den første lymfeknude, som modtager væske fra et bestemt område i munden, kaldes vogter- eller skildvagtknude. Den antages at være den lymfeknude, der har størst sandsynlighed for at modtage tidlig spredning af kræften i munden. Ved identifikation af skildvagtknuden og fjernelse af denne ved operation til yderligere undersøgelse er det muligt at afgøre, om der er sket en spredning fra kræften i munden til halsens lymfeknuder. Afhængig af resultatet af den yderligere undersøgelse af skildvagtknuden er det derved muligt at afgøre om der skal foretages yderligere behandling af halsens lymfeknuder eller ej.

Forsøget består i at der i stedet for operation af samtlige halsens lymfeknuder foretages skildvagtknudeprøve med fjernelse af en eller flere lymfeknuder under operation.

Skildvagtknudeprøven foretages inden operationen. Den indebærer at der foretages en indsprøjtning af radioaktivt sporstof omkring kræften i munden. Sporstoffet udsender en radioaktivitet, som er mindre end en scanning af lungerne. Sporstoffet spreder sig via lymfebanerne og ophobes i skildvagtknuderne. Disse skildvagtknuder identificeres efter indsprøjtningen af det radioaktive sporstof ved at der foretages en scanning, som viser sporstoffets vandring i lymfebanerne og ophobning i skildvagtknuderne. Scanningen tager en halv til en hel time. Ved operationen bruger kirurgen billederne fra scanningen foruden en gammatæller under operationen til at lokalisere og fjerne de radioaktive skildvagtknuder.

### **Hvis De ikke ønsker at deltage i forsøget**

Hvis De vælger *ikke* at deltage i forsøget, bliver De behandlet efter de nationale retningslinier med operation hvor samtlige af halsens lymfeknuder fjernes. Efterfølgende vil De blive fulgt med regelmæssige kontroller.

### **Bivirkninger ved operation på halsen med fjernelse af skildvagtknudeprøve**

Bivirkningerne ved skildvagtknudeprøven er mindre end ved operation hvor samtlige af halsens lymfeknuder fjernes. Bivirkninger som kan forekomme er smerter, blødning, hævelse foruden infektion. Afhængig af lokaliseringen af skildvagtknude kan der desuden være risiko for nerveskade.

### **Plan for forløbet af behandlingen**

Skildvagtknudeprøven forlænger ikke forløbet af behandlingen i forhold til den nuværende behandling. De vil være indlagt efter operationen i nogle dage afhængig af mulige bivirkningerne efter operationen. De kan forvente at være sygemeldt indtil svaret på undersøgelserne af skildvagtknudeprøven foreligger, ca. 2 uger efter operationen.

### **Undersøgelser før, under og efter behandlingen**

Dagen før eller på selve dagen for operationen vil de blive undersøgt med henblik på identifikation af skildvagtknuderne. Efter endt behandling vil De blive undersøgt med regelmæssige mellemrum på enten onkologisk eller hoved- og halskirurgisk afdeling. Vi vil her følge virkning, bivirkninger og komplikationer af behandlingen.

### **Nytte ved forsøget**

Hvis skildvagtknudeprøven viser sig at være anvendelig i behandlingen af kræft i munden til at identificere tidlig spredning kan det i fremtiden medføre en bedre behandling og mere skånsom behandling af patienter med kræft i munden. Samtidig vil 75 % af patienter med kræft i munden kunne undgå en operation med fjernelse af samtlige af halsens lymfeknuder. Vi kan ikke sige om De personligt vil få fordel af at deltage i forsøget.

### **Ophør med forsøgsbehandling**

Forsøgsbehandlingen (skildvagtknudeprøve) vil blive afbrudt i tilfælde at kirurgen skønner at en sådan operation ikke er mulig at gennemføre, eller i det tilfælde at der indtræffer en hændelse, som gør at operation klart ikke er i Deres interesse.

### **Registrering og brug af oplysninger**

Forsøget laves i et samarbejde med europæiske og danske kræftafdelinger. Oplysninger om effekt og gener vil blive registreret og benyttet i videnskabelig opgørelse. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, der vil kunne personificeres.

### **Opbevaring og senere videnskabelige undersøgelser af vævsprøver**

Nogle af de blod- og vævsprøver, der bliver taget i forbindelse med Deres behandling, beder vi om tilladelse til at opbevare i en såkaldt biobank med henblik på fremtidige videnskabelige undersøgelser af Deres sygdom og behandling. Sådanne undersøgelser vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den Videnskabsetiske komite og der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger, som vil kunne personificeres. De skal give særskilt samtykke til at prøverne gemmes.

Det skal understreges at De kan deltage i selve behandlings-undersøgelsen, også selv om De

evt. ikke ønsker at give tilsagn om at vævsprøverne gemmes.

### **Forsikring**

Som ved al hospitalsbehandling, er De under forsøget dækket af Patientforsikringen, og De har mulighed for at søge erstatning, hvis der skulle opstå skader i forbindelse med forsøget. Hvis De ønsker at klage over behandlingen, kan dette ske til Patientklagenævnet.

### **Aktindsigt**

De har mulighed for aktindsigt. Det vil sige, at De kan få adgang til at se alle papirer vedrørende selve forsøget, bortset fra private oplysninger om andre.

### **Økonomi**

Dette forsøg får ingen økonomisk støtte fra firmaer.

### **Det er frivilligt at deltage i forsøget**

Meningen med denne skriftlige information er, at De i ro og fred skal kunne overveje situationen og drøfte den med Deres nærmeste. Det er Deres egen frivillige beslutning, om De vil deltage i forsøget. Desuden kan De i på internettet ([www.cvk.im.dk](http://www.cvk.im.dk)) eller i den vedhæftede folder "Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt" læse om patienters rettigheder ved deltagelse i sundhedsvidenskabelige forsøg.

Vælger De at deltage, kan De når som helst og uden begrundelse tilbagekalde Deres samtykke. Uanset om De siger ja eller nej eller fortryder senere, vil vi give Dem den bedst mulige behandling af Deres sygdom. Forsøget er godkendt af Den Videnskabsetiske Komité.

Hvis De beslutter Dem for at deltage i forsøget, kræver dansk lov, at De bekræfter dette ved at skrive under.

Med venlig hilsen

NN (ansvarlig overlæge)  
Onkologisk Afdeling  
X-købing Sygehus  
Tlf.: xxxx xxxx

Hvis De har spørgsmål vedrørende forsøget, er De naturligvis velkommen til at kontakte:

---

Navn, informerende læge Telefon. xxxx xxxx  
De kan også kontakte visitationssygeplejersken på telefon xxxx xxxx hverdage kl. 8.00 – 15.00.

## Samtykkeerklæring/fuldmagt

### Vedrørende projektet:

**DAHANCA X: Skildvagtknudeprøve i behandlingen af kræft i munden.**

Jeg bekræfter hermed, at jeg efter at have modtaget ovenstående information, såvel mundtligt som skriftligt, indvilliger i at deltage i den beskrevne undersøgelse. Jeg er klar over, at det er frivilligt at deltage, og at jeg når som helst og uden begrundelse kan trække mit tilsagn om deltagelse tilbage.

### Udfyldes af patienten:

Dato: \_\_\_\_\_ Patientnavn (blokbogstaver) \_\_\_\_\_

Patientunderskrift: \_\_\_\_\_

### Udfyldes af lægen:

Dato: \_\_\_\_\_ Lægenavn (blokbogstaver): \_\_\_\_\_

Lægeunderskrift: \_\_\_\_\_

Jeg giver samtykke til, at de vævsprøver og blodprøver, der er udtaget må gemmes i en forskningsbiobank til senere supplerende analyser. (Der vil ikke blive taget flere prøver end normalt.)

Dato: \_\_\_\_\_ Patientunderskrift: \_\_\_\_\_

For yderligere oplysninger, herunder vedrørende tavshedspligt, aktindsigt, klageadgang, erstatning og kompensation henvises til vedlagte folder fra Forskningsministeriet: "Før du beslutter dig" der er udlevet sammen med denne vejledning. Findes også på ([www.cvk.im.dk](http://www.cvk.im.dk))

Erklæringen underskrives i **3 enslydende eksemplarer** (et til patienten, et bevares i journalen, et til afdelingens projektetmappe)

*Projektet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt (jour.nr. xxxx)*

## Bilag til patientinformation

### Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt

Til højre herfor ligger materialet som PDF-dokument til download.

#### Til deltagere i biomedicinske forskningsprojekter

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at :

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan 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,
- opbevaringen af oplysninger om dig, herunder oplysninger i væv, blodprøver, der hidrører fra dig, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og lov om patienters retsstilling
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser herom. 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 klageadgang, muligheder for erstatning efter patientforsikringsloven eller lov om erstatning for lægemiddelskader samt anden kompensation ved skader som følge af forskningsprojektet.

*(Ovenstående tillæg er udgivet af Den Centrale Videnskabetiske komité og skal vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt)*

## Appendiks IV- Lægmandsbeskrivelse

### DAHANCA 22 Skildvagtknudeprøve ved behandling af kræft i munden

I Danmark registreres årligt ca. 320 tilfælde af mundhulekræft, hvoraf langt hovedparten udgår fra overfladeslimhinden. Det er karakteristisk, at denne form for hoved- og halskræft overvejende forbliver på halsen med primær spredning til halsens lymfeknuder, hvorimod spredning til andre organer på diagnosetidspunktet er sjældne.

Behandlingen af mundhulekræft følger de nationale retningslinier. For kræftknude mindre end 4 cm er behandlingen i henhold til retningslinierne kirurgisk fjernelse af kræftknuden i munden foruden fjernelse af halsens lymfeknuder.

Ved hoved- og halscancer er spredning til halsens lymfeknuder den mest betydende faktor for overlevelsen med en reduktion af femårsoverlevelsen med op til 50% ved spredning fra kræftknuden i munden til halsens lymfeknuder.

De nuværende kliniske undersøgelsesteknikker har vist sig at være utilstrækkelige til en sikker afgørelse af eventuel spredning til halsens lymfeknuder, idet følsomheden ved brug af diverse scanninger er meget varierende for patienter med hoved- og halscancer uden klinisk erkendelige metastaser. For mundhulekræft vides det at ca. 25 % på operationstidspunktet har mikroskopisk spredning af kræftknuden til halsens lymfeknuder.

Der er derfor brug for en sikker metode til påvisning af eventuel spredning til halsens lymfeknuder, idet der med den nuværende behandling foregår en overbehandling af ca. 75 % af patienterne.

Den aktuelle undersøgelse skal afklare om en velkendt metode, skildvagtknudeprøve (på engelsk *sentinel node biopsy*), er anvendelig i behandlingen af mundhulekræft til at identificere tidlig spredning, og dermed kan mindske antallet af operationer. Skildvagtknudeprøve har vist sig anvendelig og anvendes som rutine i behandlingen af brystkræft og af modermærkekræft.

Den første lymfeknude, som modtager væske fra et bestemt område i munden, kaldes vogter- eller skildvagtknude. Den antages at være den lymfeknude, der har størst sandsynlighed for at modtage tidlig spredning af kræften i munden. Ved identifikation af skildvagtknuden og fjernelse af denne ved operation til yderligere undersøgelse er det muligt at afgøre, om der er sket en spredning fra kræften i munden til halsens lymfeknuder. Afhængig af resultatet af den yderligere undersøgelse af skildvagtknuden er det derved muligt at afgøre om der skal foretages yderligere behandling af halsens lymfeknuder eller ej.

Skildvagtknudeprøven foretages inden operationen. Den indebærer at der foretages en indsprøjtning af radioaktivt sporstof omkring kræften i munden. Sporstoffet (40MBq 99m-Tc mærket Nanocol) udsender en radioaktivitet, som svarer til 1/10 af den stråling, der udsendes ved en scanning af lungerne

(1/10 af den stråling, der udsendes ved en lungescanning svarer til 60 MBq). Sporstoffet spreder sig via lymfebanerne og ophobes i skildvagtknuderne. Disse skildvagtknuder identificeres efter indsprøjtningen af det radioaktive sporstof ved at der foretages en scanning, som viser sporstoffets vandring i lymfebanerne og ophobning i skildvagtknuderne. Ved operationen bruger kirurgen billederne fra scanningen foruden en gammamatæller under operationen til at lokalisere og fjerne de radioaktive skildvagtknuder.

Komplikationerne ved en operation med fjernelse af halsens lymfeknuder er ikke ubetydelig, først og fremmest pga. risiko for nervelæsioner. Eftersom skildvagtknudeprøve indebærer en selektiv fjernelse af en eller flere lymfeknuder, må det forventes at komplikationerne ved behandlingen af halsens lymfeknuder mindskes væsentligt.

Undersøgelse, skildvagtknudeprøve ved behandling af kræft i munden, repræsenterer det danske bidrag til den europæiske protokol SENT (Sentinel European Node Trial), som finder sted i regi af EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) under ledelse af professor McGurk, Guys & St. Thomas Hospital, London. Der er tale om et ikke randomiseret observationsstudie, hvortil der er beregnet inkludering af 430 patienter. Grundet den lave forekomst af mundhulekræft på mindre end 4 cm på de enkelte onkologiske centre, nationale som internationale, er det nødvendigt at samle resultaterne på europæisk niveau fra flere centre for at afklare anvendeligheden af teknikken.

Undersøgelsen er designet og godkendt af protokol komiteen i EORTC ligesom undersøgelsen i Storbritannien er godkendt af den Videnskabsetiske komite (Multicentre Research Ethics Committees, UK).

I forbindelse med undersøgelsen vil der blive indsamlet blod- og vævsprøver til en biobank. Der vil ikke blive taget flere prøver end normalt, men vævet vil blot blive gemt. Dette med henblik på senere videnskabelige analyser, bl.a. af faktorer, der kan have betydning for tilbagefald og indikation for behandlingsvalg. Sådanne undersøgelser vil kun blive foretaget efter supplerende godkendelse fra den Videnskabsetiske komite og der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort oplysninger, som vil kunne personificeres.

## Appendiks V – DAHANCA 22X INCLUSION FORM

### DAHANCA-22 Inclusion Form

Registrering (erstatte ikke On Study Form)

include

#### Checkliste for inklusions og eksklusionkriterier

Histologisk påvist oral planocellulært karcinom (SCC)	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Klinisk T1>1 cm og T2 tumorer, der kan radikalt reseceres	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Tumorer, der kan reseceres lokalt og som er tilgængelig for injektion af radioaktivt sporstof	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Klinisk stadium N0 baseret på enten CT eller MR scanning	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Velkontrolleret medicinsk lidelse med henblik på operabilitet	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Ingen tidligere patologi eller behandling af hverken primær tumor eller halsen, som kan påvirke lymfedrænen	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Alder 18-75 år	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
WHO performance 0-2	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Ingen øvrige faktorer som vil kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja

#### Center

Institution 1:Finsen; 2:Herlev; 3:Odense; 4:Århus; 5:Ålborg; 7:Oslo \_\_\_\_\_

Patientinformation  Ja  
underskrevet  Nej

Dato (dd-mm-yy) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Godkendt af Underskrift \_\_\_\_\_

Blokbogstaver \_\_\_\_\_

**FAXES TIL DAHANCA SEKRETARIATET**  
**FAX: 86197109**