

Postoperativ accelereret strålebehandling versus konventionel strålebehandling for planocellulær højrisikocancer i hoved-halsregionen (POPART)
En fase III randomiseret undersøgelse (CKTO 2003-11)

Dato:

Version: 15-06-2005

Studiekoordinator:

Dr. J.A. Langendijk, Dept. of Radiation Oncology, VUMC Amsterdam

E-mail: ja.langendijk@vumc.nl

Protokolforfattere:

Drs. F.R. Burlage, Dept. of Radiation Oncology, University Hospital Groningen

Drs. A. Chin, Dept. of Radiation Oncology, LUMC Leiden

Drs. P.L.A. van den Ende, Radiotherapeutisch Instituut Limburg, Maastricht

Dr. J. Kaanders, Dept. of Radiation Oncology, UMC Nijmegen Sint Radboud

Dr. J.A. Langendijk, Dept. of Radiation Oncology, VUMC Amsterdam

Prof. Dr. P. Levendag, Dept. of Radiation Oncology, Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam

Dr. C. Rasch, Dept. of Radiation Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Dr. Chr. Terhaard, Dept. of Radiation Oncology, UMC Utrecht

Livskvalitet:

Prof. Dr. N.K. Aaronson, Division of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Drs. M. Muller, Division of Psychosocial Research and Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam

Cost-effectiveness study:

Drs. M. van Agthoven, Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC Rotterdam

Statistiker:

Drs. H. van Tinteren, Intergraal Kankercentrum Amsterdam

Databehandling:

Siena van der Wilt, IKA-trialburo, Amsterdam

Deltagende institutioner:

VU medical center Amsterdam, Holland

UMC Utrecht, Holland

UMC Nijmegen Sint Radboud, Holland

University Hospital Groningen, Holland

LUMC Leiden, Holland

Maastricht/RTIL, Maastricht, Holland

Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden, Holland

Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA), Danmark

1. Baggrund og introduktion

1.1. Introduktion

Traditionel behandling af avanceret, operabel planocellulært karcinom i hoved-halsregionen består af primær kirurgi fulgt af postoperativ bestråling. Denne kombinationsbehandling er baseret på talrige observationer om høj incidens af loko-regionalt recidiv efter primær kirurgi alene samt, at adjuverende strålebehandling forbedrer den loko-regionale kontrol [Bartelink 1982, Huan 1992, Huang 1992, Kokal 1988, Lundahl 1998].

1.2. Postoperativ versus præoperativ strålebehandling

I to randomiserede studier sammenlignedes præoperativ strålebehandling med postoperativ strålebehandling [Vandenbrouck 1977, Tupchong 1991]. Postoperativ strålebehandling resulterede i højere frekvens af loko-regional kontrol end præoperativ strålebehandling. Desuden pegede resultaterne af et systematisk resumé [Wennerberg 1995] også på, at postoperativ strålebehandling gav højere loko-regional kontrol sammenlignet med præoperativ strålebehandling. Dette review baseredes på resultater af 9 retrospektive opgørelser og de 2 førnævnte prospektive studier. Man fandt ingen forskel med hensyn til totaloverlevelsen. En anden teoretisk fordel ved postoperativ strålebehandling i forhold til præoperativ er, at histopatologiske fund af operationspræparatet giver vigtige prognostiske informationer og tillader bedre selektion af patienterne til strålebehandling, afgrænsning af target volume ved strålebehandling og planlagt stråledosis til forskellige områder. Selvom senere studier har vist, at præoperativ strålebehandling kan give ligeså gode resultater, er postoperativ strålebehandling stadig standard for højrisikopatienter i det meste af Holland og andre steder.

1.3. Definition af højrisikopatienter

Selvom operation suppleres med postoperativ strålebehandling, forbliver loko-regionalt recidiv den hyppigste årsag til recidiv blandt disse patienter og varierer fra 30% til 40% [Ang 2001, Sanguineti 2002, Awwad 2002]. Efter kombineret behandlingsmodalitet er et antal patologiske prognostiske faktorer identificeret inkl. resektionsafstand [Amdur 1989, Bastit 2001, Mantravadi 1983, O'Brien 1986, Chen 1987, Parsons 1997]. og lymfeknudemetastaser og ekstranodal spredning [Amdur 1989, Bartelink 1983, Carter 1987, Peters 1992, Johnson 1981, Johnson 1985] de faktorer, der hyppigst nævnes som prognostiske for loko-regional kontrol. I Holland, men også i mange andre lande, anses højdosis-postoperativ strålebehandling for standard og anbefales, når mindst én af disse faktorer er til stede. Patienter med følgende karakteristika anses for risiko-patienter: multiple lymfeknudemetastaser (> 1), T3 og T4, tæt resektionsafstand, perineural vækst og invasiv vækst. For disse risikopatienter anses 56 Gy for tilstrækkelig dosis.

1.4. Dosiseffekt relation ved postoperativ behandling

Oplysninger om dosiseffekt for postoperativ behandling er relativ sparsomme. I et prospektivt randomiseret studie [Peters 1992] blev patienterne klassificeret som lav eller høj risiko for lokalt recidiv efter primær operation baseret på antallet af forventede prognostiske faktorer. Efterfølgende blev lavrisikopatienter randomiseret til 52,2-54,0 Gy over for 63 Gy, mens patienter med højrisiko blev randomiseret mellem 63 Gy og 68 Gy. Efter den første interimanalyse blev dosis i den lave arm øget til 57,6 Gy, idet der var flere lokalrecidiver end forventet efter 52,2-54,0 Gy. Sluttelig fandt man ingen dosiseffekt-relation for hverken lavrisiko- eller højrisikogruppen af patienter, undtagen for patienter med ekstranodal spredning. Disse havde en signifikant øget lokal kontrol efter 2 år, fra 52% efter 57,6 Gy til 74% efter 53 Gy. Der var ingen yderlig forbedring registreret efter totaldosis > 63 Gy. I nogle retrospektive studier fandtes dosiseffekt relation ved positiv resektionsafstand og/eller ekstranodal spredning [Preundner 2000, Zelefsky 1992]. I disse

tilfælde var loko-regional kontrol bedre, når dosis øgedes til 66 - 68 Gy. Baseret på disse resultater besluttede man, at lade totaldosis på 66 Gy være standard i mangle lande inkl. Holland for højrisiko-patienter. Endvidere sammenligner mange prospektive randomiserede studier konventionel fraktioneret postoperativ strålebehandling med nyere modaliteter f.eks. konkomitant kemo- og strålebehandling, hvor standardarmen også har fået 66 Gy [EORTC 22931, RTOG 95-01/Intergroup].

1.5. Totalbehandling

Den totale behandling er defineret som perioden fra operationsdag til den sidste strålefraktion er givet, og kan opdeles i interval mellem kirurgi og den totale strålebehandlingstid.

1.5.1. Interval mellem operation og strålebehandling

I flere studier er betydningen af intervallet mellem operation og strålebehandling undersøgt (tabel 1).

Table 1: Overview of studies regarding the prognostic significance of the interval between surgery and radiotherapy.

Author	Study design	Interval surgery and radiotherapy	Number of patients	Results		Comments
				Local-regional control	Survival	
Ang (2001)	Retrospective analysis in data from a prospective phase III study	Interval: 0-31 days	76	5 yr LRC: 80%, 72% ^a	5 yr OS: 51%, 47% ^a	No randomization for interval between surgery and radiotherapy No multivariate analysis
		Interval: > 31 days PORT (63 Gy)	75	5 yr LRC: 65%, 48% p = 0.34, 0.03	5 yr OS: 41%, 20% p = 0.50, 0.01	
Bastit 2001	Retrospective Multivariate	Interval: 0-30 days Interval: > 30 days PORT (45-74 Gy)	219 201	5 yr LRC: 78% 5 yr LRC: 73% ns	5 yr OS: 35% 5 yr OS: 28% ns	Multivariate analysis: no effect
Muriel 2001	Retrospective Multivariate	Interval: 0-50 days Interval: > 50 days PORT (50-75 Gy)	Total: 214	5 yr LRC: 83% 5 yr LRC: 68% p = 0.02	not mentioned	Interval independent prognostic factor for LRC
Parsons 1997	Retrospective Univariate	Interval: 0-50 days Interval: > 50 days PORT (55-73 Gy)	76 39	LRC: 79% LRC: 59% p = 0.02	not mentioned	Not taken into account in the multivariate analysis
Peters 1992	Retrospective analysis in data from a prospective phase III study	Interval: 0-6 weeks	105	2 yr LRC: 77%	not mentioned	
		Interval: > 6 weeks PORT (54-68 Gy)	37	2 yr LRC: 64% p = 0.35		
Schiff 1990	Retrospective Univariate	Interval: 0-6 weeks Interval: > 6 weeks PORT (32-76 Gy)	61 50	5 yr LRC: 88% 5 yr LRC: 73% p = 0.11	not mentioned	

LRC = local-regionale control, OS = overall survival, PORT = postoperative radiotherapy

^a Results en p-values for overall treatment time of 5 weeks and 7 weeks, respectively.

I de fleste studier med univariat analyse er intervallet mellem operation og strålebehandling signifikant og relateret til loko-regional kontrol. Dette blev bekræftet i en enkelt multivariat analyse [Muriel]. I et studie [Ang 2000] var intervallet relateret til loko-regional kontrol og overlevelse hos patienter, der fik konventionel fraktionering, men ikke patienter med accelereret fraktionering.

1.5.2. Totaltid for strålebehandling

Betydningen af strålebehandlingstiden har været undersøgt i et begrænset antal prospektive randomiserede studier (tabel 2). Ang et al [Ang 2001] randomiserede 151 patienter mellem 63 Gy på 7 uger og 63 Gy på 5 uger. Der var en klar forskel i loko-regional kontrol og totaloverlevelse, men forskellen var ikke signifikant.

Sanguineti et al [Sanguineti 2002] viser et præliminært resultat af et prospektivt randomiseret

Konventionelt fraktioneret versus accelereret postoperativ strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer - en fase III randomiseret undersøgelse

studie, hvor patienter fik 60 Gy i 6 uger over for 64 Gy i 5 uger. Igen, viste der sig at være en lille forskel i den loko-regional kontrol efter 3 år, men denne var heller ikke statistisk signifikant. Imidlertid var antallet af patienter inkluderet i dette studie for lille til at finde en forskel på 6% i loko-regional kontrol efter 3 år (forventet med reduktion af 1 uge i behandlingstiden).

Endelig har Awwad et al [Awwad 2002] randomiseret 100 patienter mellem konventionel strålebehandling (60 Gy over 6 uger) med hyperfraktioneret accelereret strålebehandling (42,2 Gy, 1,4 Gy per fraktion, 3 x dagligt i 12 dage). Der blev fundet en signifikant bedring med hensyn til loko-regional kontrol efter 3 år svarende til 88% med hyperfraktionering og accelerering sammenlignet med 57% med konventionel fraktioneret strålebehandling ($p=0,01$). På baggrund af disse tre prospektive studier, forventes en forbedring af loko-regional kontrol med postoperativ bestråling at være 6-8% per uges reduktion i total behandlingstid.

Table 2: Overview of studies regarding the importance of the overall treatment time of radiation.

Author	Study design	Radiotherapy	Number of patients	Results		Improvement LRR
				Local-regional control	Survival	
Ang (2001)	Prospective randomized	CF: 63 Gy in 7 weeks	76	3-yr LRC: 64%	3-yr OS: 34%	7.0% per week
		AF: 63 Gy in 5 weeks	75	3-yr LRC: 76% $p = 0.11$	3-yr OS: 50% $p = 0.08$	
Sanguineti (2002)	Prospective randomized	CF: 60 Gy in 6 weeks	119	3-yr LRC: 68%	3-yr OS: 48%	6.0% per week
		AF: 64 Gy in 5 weeks	117	3-yr LRC: 74% ns	3-yr OS: 50% ns	
Awwad (2002)	Prospective randomized	CF: 60 Gy in 6 weeks	50	3-yr LRC: 57%	3-yr OS: 46%	7.8% per week
		CHART: 46.2 Gy in 12 days	50	3-yr LRC: 88% $p=0.01$	3-yr OS: 60% ns	

LRC = Local-regional control, OS = overall survival

1.6. Toksicitet

I to randomiserede studier [Ang 2001, Awwad 2002], så man en øget akut toksicitet. I Ang *et al*'s studie var frekvensen af epitelit øget fra 36% med konventionel strålebehandling til 62% med accelereret fraktionering. Ingen signifikant øgning sås med hensyn til anlæggelse af sonde, 47% versus 51%. Frekvensen af sen-toksicitet efter 2 år var 36% versus 36% og efter 5 år 42% versus 38% ved konventionel versus accelereret bestråling. I et andet studium [Awwad 2002], sås øget epitelit fra 8% til 16% og øget slimhindereaktion fra 10% til 23%. Begge accelererede fraktioneringer var acceptable.

1.7. Rationalet

I dag betragtes 66 Gy som postoperativ bestråling med konventionel fraktionering som standardbehandling til højrisiko-patienter inkl. patienter med positiv resektionsmargin og/eller ekstranodal spredning. Et begrænset antal randomiserede studier indikerer, at loko-regional kontrol, som stadig er det hyppigste område for recidiv, kan forbedres med omtrent 6% til 8% per uges reduktion af den totale strålebehandlingstid (tabel 2). Imidlertid har ingen af studierne inkluderet et tilstrækkeligt antal patienter for at opnå signifikant forbedring af loko-regional kontrol med en moderat reduktion af totalbehandlingstid. Derfor vil det aktuelle studie afprøve den hypotese, at loko-regional kontrol kan bedres signifikant ved at reducere tiden for den totale strålebehandling med næsten 2 uger.

Selvom den akutte stråleinducerede toksicitet øges med kortere behandlingstid, anses en moderat reduktion af strålebehandlingstiden med 1 eller 2 uger at være acceptabel [Ang 2001].

2. Undersøgelsens formål

2.1. Generelle formål

Det primære formål med studiet er i et fase III studie at undersøge, om man kan opnå øget loko-regional kontrol med accelereret postoperativ strålebehandling (66 Gy på 5 uger) sammenlignet med konventionel fraktioneret strålebehandling (66 Gy på 7 uger) for patienter i høj-risikogruppen. Disse er patienter med høj risiko for loko-regionalt recidiv efter primær operation for planocellulært karcinom i cavum oris, oropharynx, hypopharynx og/eller larynx.

2.2. Endpoints

2.2.1. Primære endpoint

Det primære endpoint vil være loko-regionalt recidiv (ethvert recidiv i primære tumorområde eller på halsen inden for det bestrålede område).

2.2.2. Sekundære endpoint

Sekundære endpoints vil omfatte:

- Fjernmetastaser
- Sygdomsfri overlevelse
- Total overlevelse
- Livskvalitet
- Akut toksicitet
- Sen-toksicitet
- Cost-effectiveness

3. Kriterierne for patientudvælgelsen

Patienter, der indgår i studiet, skal opfylde følgende kriterier:

- Klinisk evaluering af patienten udført i henhold til retningslinjer beskrevet i kapitel 6.1. og 6.2.
- Histologisk verificeret planocellulært karcinom (WHO grad 1-3) i cavum oris, oropharynx, hypopharynx eller larynx (ukendt primærtumor udelukket).
- Primær operation med kurativt sigte.
- Højrisiko for loko-regionalt recidiv, dvs. positiv resektionsafstand (< 1 mm) og/eller lymfeknudemetastasering med ekstranodal spredning.
- Ingen makroskopisk restsygdom svarende til primære tumorleje og/eller hals.

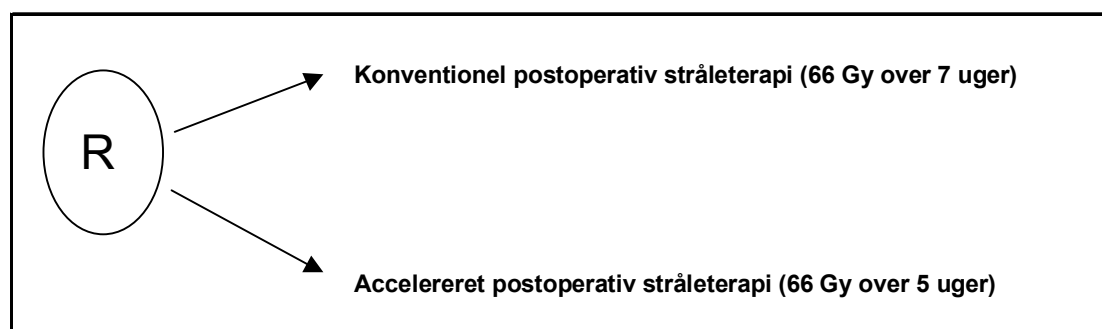
- Strålebehandling skal helst starte inden for 6 uger og ikke senere end 7 uger efter operationen.
- Ingen fjernmetastaser.
- Ingen tidligere maligne sygdomme i de 5 forudgående år ud over basalcellekarcinomer i hud eller carcinoma in situ i cervix eller superficiel blærecancer (pTa).
- Tidligere ubehandlede patienter (undtagen operation).

- Ingen tidligere induktionskemoterapi, ingen samtidig eller adjuverende kemoterapi.
- Alder > 18 år.
- WHO performance status 0-2 (se appendix 1)
- Patienter i den fertile alder skal være indstillet på at bruge effektiv prævention. Kvinder i den fødedygtige alder må ikke blive gravide eller amme.
- Ingen psykosociale, sociale eller geografiske forhold må afholde patienten fra at deltage i studiet og i follow-up perioden; disse betingelser bør diskuteres med patienten før inklusion.
- Patienten skal give informeret samtykke før randomisering i henhold til ICH/EU GCP og national/international lovgivning.

4. Studiets opbygning

Dette er et randomiseret fase III studie, som går ud på at undersøge om en forbedret loko-regional kontrol kan opnås v.hj.a. accelereret postoperativ strålebehandling over for konventionel strålebehandling til patienter, der har gennemgået kurativ intenderet operation for planocellulært karcinom i cavum oris, oropharynx, hypopharynx og larynx, og som har høj risiko for loko-regionalt recidiv.

Patienterne vil blive randomiseret mellem:



Stratificering vil blive foretaget i henhold til institution, pN-kategori (pN0 versus pN1-pN2b versus pN2c-pN3), pT-kategori (pT1-pT2 versus pT3-pT4), ekstranodal spredning (ja/nej) og positiv resektionsafstand (ja/nej).

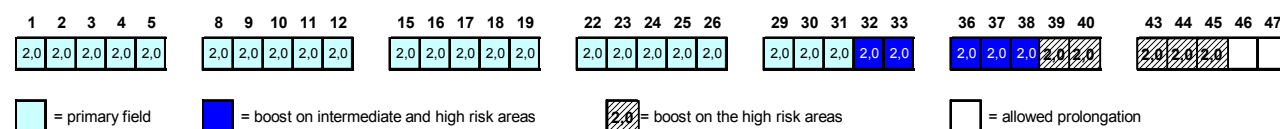
Standardarmen (konventionelt fraktioneret postoperativ strålebehandling)

Strålebehandling til elektivt område: 2 Gy per fraktion, 5 dage ugentligt, til en totaldosis på 46 Gy.

Strålebehandling til intermediære risikoarealer: 2 Gy per fraktion, 5 dage ugentligt, til en totaldosis på 56 Gy.

Strålebehandling til højrisikoområde: 2 Gy per fraktion, 5 dage ugentligt, til en totaldosis på 66 Gy.

Behandlingen skal gøres færdig inden for 47 dage uanset søn- og helligdage samt maskinnedbrud (højst 2 dages pause tilladt). Behandlingsafbrydelser, der får behandlingen til at strække sig over 47 dage skal der kompenseres for, f.eks. med en ekstra fraktion om fredagen eller lørdagen.



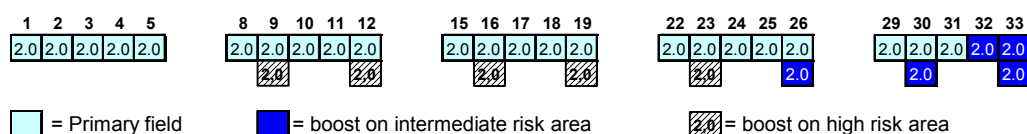
Ekspérimentel arm (accelereret strålebehandling med konkomitant boost-teknik)

Strålebehandling til elektive områder: 2 Gy per fraktion, 5 gange ugentlig til en totaldosis på 46 Gy fra dag 1 til dag 31.

Strålebehandling til intermediære risikoområder: 2 Gy per fraktion dag 32 og 33 og som konkomitant boost (interval > 6 timer) som en ekstra fraktion på dagene, 26, 30 og 33.

Strålebehandling til højrisikoområder med konkomitant boost (interval > 6 timer) som ekstra fraktion på dag 9, 12, 16, 19 og 23 til totaldosis på 66 Gy.

Behandlingen skal fuldendes indenfor 33 dage. Planlagte pausedage er ikke tilladt. Overskrides behandlingstiden på 33 dage ved utilsigtede pauser, skal der kompenseres for disse v.h.j.a. strålebehandling om lørdagen(e).



5. Terapeutisk behandling, forventet toksicitet, dosismodifikationer

5.1. Operation

Operation med (elektiv) halsglandeldisektion vil blive udført med kurativ intention, dvs. at opnå makroskopisk resektionsrand (R0 og R1). Patienter, der efter operation, har makroskopisk tumor (R2-resektion) kan ikke randomiseres.

Hvis patienten klinisk har N1-3-sygdom, skal operationen mindst omfatte modificeret radikal eller radikal halsglandeldisektion. I disse tilfælde anbefales ikke selektiv halsglandeldisektion. Hvis en sådan udføres, skal kirurgen redegøre for årsagen hertil. Alle andre kirurgiske procedurer er udelukket (fx lymfeknudeexcision).

For at sikre en præcis patologisk analyse, skal kirurgen videregive følgende kliniske data til patologen:

Primære tumorområde:

- Lokalisation og side af primærtumor skal registeres i henhold til UICC-klassifikation [UICC 2002].
- Operationstype fx total eller partiel glossektomi, laryngektomi.
- Klinisk TNM-stadie [UICC 2002].
- Ved mistanke om kort resektionsafstand eller tumorvækst i resektionsranden, skal dette markeres på præparatet.

Hals:

- Halsglandeldisektionstypen skal specificeres af kirurgen såvel som regionen, der er reseceret og de ikke-lymfatiske strukturer, der er fjernet (fx vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus, nervus spinalis, hud m.m.).
- Halsglandelregionerne med deres afgrænsning skal identificeres på operationspræparatet.
- Ved mistanke om kort resektionsrand eller positiv histologi fra margin, skal dette indikeres på præparatet.
- Operatøren skal registrere, om der er makroskopisk resttumor.

5.2. Patologisk undersøgelse

Følgende patologiske data skal rapporteres:

Primær tumorlokalisering:

- Maksimal diameter på primærtumor (millimeter):
Den makroskopiske diameter skal benyttes, medmindre den histologiske udstrækning er større end makroskopisk synlig, og i så tilfælde skal den mikroskopiske udstrækning benyttes. Målene er gjort pragmatiske, vel vidende at vævene ændres ved fiksatoren og forarbejdning.
- Maksimum invasionsdybde (millimeter) under den lumenale del af slimhindeoverfladen:
Hvis tumor er ulcereret, kan målene tages efter den rekonstruerede overflade.
- Histologisk type af karcinomet.
- Differentieringsgrad i henhold til WHO-klassifikation.
- Afstand fra det invasive karcinom til kirurgisk resektionsrand (millimeter) både for slimhinde og afstand i dybden. Følgende definition for marginer bruges:
Helt fri: > 5 mm
Tæt: 1-5 mm
Positiv: < 1 mm
- Nerveinvasion:
Det skal registreres, hvis nerveinvasion findes uden for den invasive del af karcinomet.
- Knogle- og bruskinvasion.
- Svær dysplasi/in situ karcinom
- Vaskulær invasion.

Hals:

- Registrering af totale antal lymfeknuder identificeret.
- Totale antal lymfeknuder involveret af tumor i hver anatomisk region, dvs. region Ia (submental), region Ib (submandibulær), region II (subdigastrisk), region III (midtjugulær), region IV (nedre, jugulær), region V (accessorius) og region VI (paratrakeal).
- Størrelse af den største metastatiske lymfeknude.
- Det totale antal lymfeknuder med ekstranodal spredning i hver anatomisk region.
- Involvering af anatomiske nabostrukturer skal registreres.
- Hvis der er klar metastatisk sygdom fusionerende med lymfeknuderregionerne, skal største diameter på lymfeknuderne (og deres stadie) og tilhørende region(er) registreres.

5.3. Strålebehandling

5.3.1. Interval mellem operation og strålebehandling

Strålebehandling skal starte inden for 6 uger, men ikke senere end 7 uger efter operationen.

5.3.2. Præirradiatorisk tandundersøgelse

Alle patienter, der skal have strålebehandling, skal have en oral og tandmæssig undersøgelse inkluderende klinisk og radiologisk undersøgelse. Intervallet mellem ekstraktion og start på strålebehandling skal være minimum 10 dage. Adækvat tandbehandling bør foretages før og under strålebehandling.

5.3.3. Lejring af patienten under strålebehandlingen

Alle patienter vil modtage strålebehandling i rygleje. Immobilisationsudstyr så som individuelle masker skal benyttes for at sikre nøjagtig lejring og reproducerbar lejring under strålebehandlingen. Det foretrækkes sædvanligvis at bruge masker til immobilisation af hoved, hals og skuldre.

5.3.4. Terapiskanning

Alle patienter planlægges med 3D (conformal) strålebehandlingsteknik og kræver planlægnings-CT-skanning med mindst 5 mm tykke snit fra basis cranii til under klaviklen. Terapiskanningen udføres i behandlingslejringen med flad tabletop og med immobilisationsudstyret. For at øge kontrasten i bløddelsvæv og kar, anvendes kontrast. Billedrekonstruktionen skal være mindst 512 x 512 pixel matrix.

5.3.5. Target volumes

5.3.1.1. Gross tumour volume (GTV)

5.3.1.1.1. Præoperativ gross tumour volume (GTV)

Det præoperative GTV inkluderer:

- Primærtumor: GTV-PT
- Lymfeknudemetastaser uden ekstranodal spredning: GTV-NLL
- Lymfeknudemetastaser med ekstranodal spredning: GTV-ENS

5.3.1.1.2. Afgrænsning af præoperativ gross tumor volume

Det er frivilligt, om der laves en præoperativ CT-skanning, for at lette definitionen af det præoperative GTV. Denne kan så matches og fusioneres med den postoperative terapiskanning. For at fremhæve bløddele og kar, anvendes kontrast. Billederne skal konstrueres med min. 512 x 512 pixel matrix. Alternativt kan præoperativt MRI af den involverede region bruges. panendoskopifundene bør også bruges for indtegnning af korrekt tumorudstrækning, hvis denne ikke ses på billedmaterialet.

5.3.1.2. Klinisk target volume (CTV)

Med henblik på indtegnning af elektive halsglandelområder, benyttes retningslinjer beskrevet af Levendag et al. [Levendag 2003, in press].

5.3.1.2.1. Klinisk target volume for primære felt (CTV1)

CTV1 skal mindst inkludere følgende strukturer:

- GTV-PT + GTV-NLL + 1,0 cm.

Hvis præoperativ CT-skanning benyttes, skal CTV1 tilrettes således, at den kirurgiske margin tillægges en sufficient margin for at også mikroskopisk restsydom inkluderes.

Bemærk: I tilfælde af at præcis lokalisering af GTV-NLL ikke kan rekonstrueres ud fra præoperativ billeddiagnostik, skal hele den involverede lymfeknuderegion inkluderes.

- Ipsilateral hals:

Hvis pN+, skal CTV1 mindst inkludere region 1b (submandibulær), region II (øvre jugulær), region III (midtjugulær), region IV (nedre jugulær) og region V (lymfeknuder langs nervus accessorius).

I tilfælde af pN0 er det optimalt, om man vil inkludere ipsilaterale halslymfeknuder eller ej. Hvert center skal deklarere sin egen politik og holde sig til denne gennem hele studiet.

- Kontralaterale hals:

Generelt anbefales bilateral bestråling. Unilateral bestråling kan overvejes i tilfælde af laterale tumorer med pN0-1. Dette gælder ikke hypopharynx, larynx og tungebasis-tumorer.

Bemærk: Lymfeknuderegionen skal aftegnes på hvert CT-snit i henhold til guidelines defineret af Levendag et al [Levendag 2003, in press].

Bemærk: I tilfælde af N3-sygdom eller større spredning ud over lymfeknuderne, kan det blive nødvendigt med en passende dækning af det område, der er i risiko for lokalt recidiv.

5.3.1.2.2. Klinisk target volume for første boost-felt (CTV2)

Klinisk target volume CTV2 skal inkludere følgende strukturer (GTV-PT + GTV-NLL + GTV-ENS) + 0,5 cm.

I tilfælde af at præoperativt skanning foreligger, skal CTV1 indtegnes således, at den kirurgiske margin + en sufficient margin for mikroskopisk resttumor inkluderes, såvel som i de tilfælde, hvor der er positiv resektionsmargin.

Bemærk: I tilfælde af at den nøjagtige lokalisering af GTV-NLL og GTV-ENS ikke kan rekonstrueres ved præoperativ billeddiagnostik, må hele lymfeknuderegionen inkluderes i stedet.

5.3.1.2.3. Klinisk target volume for reduceret felt (= 2. boostfelt) (CTV3)

CTV3 skal inkludere følgende strukturer:

- GTV-PT + 0,5 cm, i tilfælde af positiv resektionsmargin lægges yderligere 0,5 cm til

I tilfælde hvor præoperativ CT-skanning er benyttet, kan CTV1 tegnes på sådan en måde, at kirurgisk margin + en sufficient margin for mikroskopisk resttumor inkluderes såvel som specielt de tilfælde, hvor der er positiv resektionsmargin.

- GTV-ENS + 0,5 cm

Bemærk: I tilfælde af at den præcise lokalisering af GTV-ENS ikke kan rekonstrueres v.h.j.a. præoperativ billeddiagnostik, må hele lymfeknuderegionen inkluderes i stedet.

5.3.1.3. Planlægningstarget volume (PTV)

Der vil blive brugt en sikkerhedsmargin omkring CTV for at tage højde for unøjagtigheder i patientens set-up. Denne margin skal beslattes af hvert deltagende center afhængig af deres udstyr, bestrålingsteknik og erfaring. Typisk for patienter lejret i hoved-hals-skulderfiksation er en margin på 4-5 mm tilstrækkelig [Gilbeau, 2001].

5.3.1.4. Risikoorganer

Medulla spinalis (fra toppen af dens til ud for TH3) skal indtegnes v.h.j.a. den ossøse grænse for spinalkanalen.

Parotisglandlerne på begge sider.

Submandibulære glandler på begge side.

5.3.2. Equipment

Der kræves megavolt-behandlingsapparat, der kan levere højenergifotoner og elektroner. Derfor skal deltagende centre have mulighed for 4-8 MV fotonenergi fra lineær accelerator eller en multibladskollimator (MCL) ± bestråling med energier fra 8 til 14 MeV.

Fortrinsvis bør fotonenergien ikke overstige 6 MV.

I tilfælde af CTV tæt på hudoverfladen kan anvendelse af bolusmateriale eller andet være nødvendigt for at sikre tilstrækkelig dækning subkutant.

5.3.3. Strålebehandlingsteknik

Alle patienter skal behandles isocentrisk. Alle felter skal behandles dagligt. Feltarrangement og strålekvalitet er overladt til den enkelte læges skøn. Standardopponerede felter med et enkelt anteriort felt med eller uden midtlinjesplit (blok), såvel som konformel teknik kan anvendes, såfremt de overholder førnævnte krav.

5.3.4. Ordination af dosisspecifikationer og rapportering af dosis i PTV

5.3.4.1. Generelt

Dosisspecifikation og rapportering vil blive foretaget i henhold til anbefalinger fra ICRU-rapport 50 og 62 [ICRU 1993; ICRU 1999].

Dosis vil blive ordineret, specificeret og rapporteret i henhold til ICRU-referencepunktet.

Udstyr og speciel teknik så som kiler, kompensatorer eller bolus skal bruges for at holde en homogen dosis i PTV mellem 95% og 107% af den ordinerede dosis.

5.3.4.2. Dosisordination

5.3.4.2.1. Standard-behandlingsarm

PTV1: 46 Gy i 2 Gy fraktioner, én fraktion dagligt til ICRU's referencepunkt.

PTV2: Supplerende dosis på 10 Gy i 2 Gy fraktioner, én fraktion dagligt til totaldosis 56 Gy til ICRU's referencepunkt.

PTV3: Supplerende dosis på 10 Gy i 2 Gy fraktioner, én gang dagligt til totaldosis på 66 Gy til ICRU's referencepunkt.

5.3.4.2.2. Eksperimentel behandlingsarm

PTV1: 46 Gy i 2 Gy fraktioner, én fraktion dagligt (dag 1 til 31) til totaldosis på 46 Gy i henhold til ICRU's referencepunkt.

PTV2: Supplerend 10 Gy i 2 Gy fraktioner, én fraktion på dagene 32 og 33 og som konkomitant

boost (interval > 6 timer) som en ekstra fraktion på dagene 26, 30 og 33, til totaldosis på 56 Gy i henhold til ICRU's referencepunkt

PTV3: Supplerende dosis på 10 Gy i 2 Gy fraktioner som konkomitant boost (interval > 6 timer) som en ekstra fraktion på dagene 9, 12, 16, 19 og 23 til totaldosis på 66 Gy i henhold til ICRU's referencepunkt.

5.3.4.3. Total behandlingstid

5.3.4.3.1. Standardbehandlingsarm

Behandlingen udføres indenfor 47 dage inkl. planlagte afbrydelser pga. maskinelle nedbrud, helligdage etc. (der tillades højst 2 dages pause). Behandlinger, der vil medføre overskridelse af 47 dages behandlingstid, skal kompenseres med en ekstra fraktion om fredagen eller en sjette ugentlig fraktion om lørdagen.

5.3.4.3.2. Eksperimentel arm

Den totale behandlingstid i den eksperimentelle arm må ikke overskride 33 dage. Strålebehandlingen skal starte en mandag og slutte en fredag. Behandlingen skal fuldendes inden for 33 dage. Planlagte afbrydelser tillades ikke. Behandlingsafbrydelser, der medfører overskridelse af 33 dages behandlingstid, skal kompenseres med en ekstra fraktion om lørdagen.

5.3.5. Dosis til risikoorganer

Dosis til medulla spinalis må ikke overstige 50 Gy for 100% isodose-kurven (2 Gy per fraktion) eller tilsvarende biologisk dosis for andet isodose-niveau ved brug af alpha-beta ratio på 2,0.

5.3.6. Feltfoto

Feltfotos skal foretages af alle felter på den første behandlingsdag og for hvert af de reducerede felter. Det anbefales også at tage feltfotos af udvalgte felter én gang ugentligt under behandlingen. Feltfotos skal sammenlignes med lokaliseringsfilm og/eller DRR (digitalt rekonstrueret radiografi) og alle uoverensstemmelser skal korrigeres. Alternativt kan opstillingskorrektioner foretages i henhold til lokalt gældende korrektionsregler.

5.3.7. Behandlingsmodifikationer

Ingen modifikationer tillades med hensyn til CTV-dosis og total behandlingstid (større uoverensstemmelser).

5.4. Eksklusion af protokollen

Protokolbehandlingen vil afbrydes i tilfælde af:

- Tumor progredierer under behandlingen
- Patienten nægter behandling
- Ethvert andet tiltag, som klart ikke er i patientens interesse

6. Klinisk vurdering, laboratorieundersøgelser og follow-up

6.1. Før randomisering

Undersøgelser før behandling skal evaluere, om patienten kan inkluderes i studiet. Følgende undersøgelser eller procedurer er obligatoriske:

- Før operation: Komplet journalskrivning inklusiv performance status (se appendix 1), væggtab, tobaks- og alkoholforbrug.
- Før operation: Klinisk undersøgelse af øvre luftveje og mave-tarmkanal inkluderende panendoskopi under general anæstesi med biopsi af alle suspekte områder.
- Før operation: Hoved- og halsdiagnostik med (planlægning) CT og/eller MR for at afgøre præoperativ tumorudstrækning.
- Før operation: Røntgen af thorax.
- Før operation: Ultralydvejledt finnålsaspirat til cytologisk diagnose af kontrallaterale halsglandler i tilfælde af ipsilateral klinisk N+ og/eller suspekte lymfeknuder verificeres på CT/MR i den kontralaterale halsregion.
- Al operation af primære tumorsted + elektiv eller terapeutisk modificeret (funktionel) eller radikal halsglandeldissektion.
- Patologirapport svar for at vurdere primærtumors patologiske udstrækning og patologisk halsglandelstatus som omtalt i sektion 5.2.

6.2. Før start på protokollen

Følgende undersøgelser skal være udført, før protokollen starter:

- Præirradiatorisk tandeftersyn og, hvis nødvendigt, behandling
- Fysisk undersøgelse for at vurdere den postoperative status (sårheling, resttumor eller recidiv heraf)
- Udgangsværdi for thyreoideafunktion (TSH, T4)
- Hæmatologi og biokemi (Hgb., hæmatokrit, creatinin, urinstoffer, ALAT, bilirubin, LDH)
- Legemsvægt
- Livskvalitetvurdering

6.3. Under behandling (se appendix 4)

Følgende parametre skal foretages ugentligt i behandlingsperioden, indtil den akutte toksicitet er svundet:

- Akut toksicitet i henhold til Common Toxicity Criteria (CTC, version 2.0) skala (se appendix 2). Følgende oplysninger skal registreres:
 - Stråledermatit
 - Mucositis forårsaget af strålebehandling
 - Synkeproblemer – pharynxslimhinde relateret til stråleterapi
 - Sondeernæring (PEG- eller nasogastrisk sonde)
 - Medicinindtagelse
- Hæmatologi og biokemi (Hgb., hæmatokrit, creatinin og urinstoffer)
- Legemsvægt

- WHO performance status (se appendix 1)
- Livskvalitet svarende til dagen for sidste strålefraktion

6.4. Efterfølgende follow-up (se appendix 4)

Patienterne vil blive fulgt hver 2. måned i det første år, hver 3. måned i det andet år, hver 4. måned i det tredje år og hver 6 måned derefter. Hvert besøg vil inkludere følgende undersøgelser:

- Komplet klinisk undersøgelse af mundhule, pharynx, larynx og hals.
- Mistanke om recidiv på halsen og/eller primær tumorlokalisering og/eller ny sekundær primærtumor skal bekræftes ved egnet billeddiagnostik (CT/MR-skanning) og ved histopatologisk undersøgelse af biopsi fra tumor eller finnålsaspirat (af lymfeknude) I tilfælde af mistanke om metastase ved klinisk undersøgelse skal egnet undersøgelse (røntgen, CT-, MR, cytologi, biopsi) benyttes til bekræftelse. Patienter med recidiv skal behandles i henhold til lokale retningslinjer.
- I tilfælde af lokal og/eller regionalt recidiv skal planlægnings-CT-skanning gentages om muligt med benyttelse af oprindelig fiksimasker. Det lokale recidiv (GTV-REC) vil blive indtegnet og behandlingsplanen vil blive rekonstrueret. Et DVH (dosis-volumen-histogram) af GTV-REC vil blive fremstillet til at afgøre recidivlokaliseringen i relation til den givne dosis. Alternativt kan der, såfremt original fiksimasker ikke længere er til rådighed og/eller er uegnet, foretages CT- eller MR-skanning af recidivet og denne kan matches eller fusioneres med den originale dosisplan for at afgøre dosis til recidivlokaliseringen.
- Performance status (se appendix 1).
- Legemsvægt
- Evaluering af sentoksicitet ved brug af EORTC/RTOG-skala (se appendix 3). I særdeleshed skal følgende informationer nedskrives:
 - Sentoksicitet til knogler
 - Sentoksicitet til oesophagus
 - Sentoksicitet til larynx
 - Sentoksicitet til slimhinderne
 - Sentoksicitet til spytkirtlerne
 - Sentoksicitet til huden
 - Sentoksicitet til subkutane væv, knogler (mandibul)
- TSH, T4 (én gang årligt)
- Livskvalitet (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EuroQol), ved 6. ugers- og 6. måneders-kontrol efter afsluttet strålebehandling og herefter hver 6. måned indtil 2 år efter strålebehandling.

7. Undersøgelseskriterier

7.1. Loko-regional kontrol

Loko-regional kontrol måles fra randomiseringsdatoen til dagen for første tegn, hvor følgende kan konstateres:

- Ethvert recidiv på halsen

- Ethvert recidiv svarende til primære tumorlokalisering
- Positiv resektionsafstand anses ikke for loko-regional failure

7.2. Sygdomsfri overlevelse

Sygdomsfri overlevelse vil blive regnet fra randomiseringsdatoen til den dag, hvor følgende kan konstateres:

- Ethvert recidiv over klaviklen
- Fremkomst af fjernmetastaser
- Død uanset årsag

7.3. Overall survival

Overall survival vil blive beregnet fra randomiseringsdatoen til dødsdatoen uanset årsag.

7.4. Akut toksicitet

Senreaktioner i det bestrålede område vil blive evalueret v.h.j.a Common Toxicity Criteria (se appendix 2). Specielt skal følgende information rapporteres:

- Mucositis
- Dysfagi
- Stråle dermatitis
- Spytkirtelændringer
- Smerter relateret til strålingen
- Fistler

7.5. Senfølger

Senreaktion i det bestrålede område vil blive evalueret i henhold til EORTC/RTOG's skala (se appendix 3). Specielt vil følgende oplysninger blive rapporteret:

- Senfølger i larynx
- Senfølger i slimhinderne
- Senfølger i spytkirtlerne
- Senfølger i huden
- Senfølger i subkutane væv og knogler (mandibel)

8. Vurdering af livskvalitet

8.1. Introduktion

Nedsat mortalitet og morbiditet er fortsat de vigtigste faktorer i klinisk forskning. Ikke desto mindre er forhold som bivirkninger, symptomlindring og patientens tilfredshed også relevante parametre i

evaluering af medicinske strategier. Cancerbehandling kan medføre bivirkninger, der reducerer livskvalitet (QoL), selvom overlevelsen er forlænget. Acceptering af fremskridt i cancerterapi er somme tider afgørende afhængig af deres QoL-konsekvenser.

Sundhedsrelateret QoL er en multidimensional vurdering, som repræsenterer fysiske, psykologiske og sociale forhold af sygdommen og terapeutiske fremskridt set fra patientens synspunkt. Det består af fire hovedkomponenter: det fysiske, psykosociale og sociale velbefindende og den daglige funktion. I tilfælde af operation fulgt af postoperativ strålebehandling for planocellulær hoved-halscancer har et antal studier allerede undersøgt QoL, men der er fortsat udtalt lejlighed til at forstå og forbedre livskvaliteten i denne patientpopulation. Endvidere er der ikke publiceret information om livskvalitet efter accelereret postoperativ strålebehandling.

8.2. Rationale og hypotese

I dette studie er loko-regional kontrol det primære endpoint. QoL er et af de sekundære endpoints. Hovedformålet med livskvalitetsopgørelse i dette kliniske trial er at bestemme, om en betydelig reduktion af behandlingstiden for strålebehandling har indflydelse på synkning og smerter. Det forventes, at reduktion af behandlingstiden for strålebehandling vil øge den akutte stråleinducerede bivirkningsfrekvens og dermed også sentoksicitet (6 måneder efter behandling) medinddragende mucositis resulterende i synkebesvær og smerter. Teoretisk set vil en reduktion af behandlingstiden for strålebehandling ikke blive forbundet med en øget frekvens af sentoksicitet. Imidlertid er det sandsynligt, at kort- og langtidseffekt af strålebehandling vil have indflydelse på patientens fysiske og psykologiske funktion og dermed livskvalitet.

Følgende hypoteser vil blive undersøgt:

1. Patienter, der har modtaget accelereret postoperativ strålebehandling, vil have udtalt flere synkegener og synkesmerter i hoved-halsområdet sammenlignet med de patienter, der får konventionel fraktionering umiddelbart efter og kort efter strålebehandling (op til 6 måneder).
2. Der vil ikke være nogen forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til synkebesvær, smerter i hoved-halsregionen 6 måneder eller mere efter strålebehandlingens afslutning.

Det andet formål med QoL er at vurdere effekten af reduceret behandlingstid på symptomer og funktionsskala, idet strålebehandlingsrelaterede bivirkninger kan have en (midlertidig) negativ effekt på sygdomsopfattelsen og livskvaliteten for disse patienter. Dette vil undersøges nærmere. Formålet med dette studium er at få en bedre forståelse af virkningen af accelereret strålebehandling på frekvens og grad af behandlingsrelaterede bivirkninger for patienten.

Livskvalitetsvurdering er sekundært endpoint i denne protokol og vil tillade konklusion mht. kort- og langtidss forskel i livskvalitet mellem patienter, der modtager konventionel postoperativ strålebehandling og patienter, der modtager accelereret postoperativ strålebehandling.

8.3. Værktøj

Til vurdering af livskvalitet vil spørgeskemaet (QLQ-C30 version 3.0) (se appendix 5) fra EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), EORTC's Head and Neck Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-H&N35) (se appendix 6) og EuroQoL-spørgeskemaet blive benyttet (se appendix 7) [Aaronson 1993, Bjordal 1994].

EORTC QLQ-C30 er et cancerspecifikt livskvalitetsspørgeskema udviklet for gentagne vurderinger inden for kliniske trials. Det er udviklet i et tværkulturelt forum og er fundet gyldigt og troværdigt for livskvalitetsvurdering i forskellige cancerpublikationer inkl. hoved- og halscancer [LIT]. Det indeholder fem funktionsskalaer (fysisk, kognitivt, emotionelt, socialt, rolle), en global livskvalitetsskala, tre symptomskalaer (smerter, træthed, kvalme/opkastning) og seks enkelte funktioner (dyspnø, søvnmangel, appetitløshed, obstipation, diarré og økonomiske problemer).

EORTC QLQ-N&N35 er et diagnosespecifikt spørgeskema udviklet til livskvalitetsvurdering af hoved-halscancer-patienter. Det er meningen, at det skal bruges sammen med EORTC QLQ-C30. Det er udviklet og afprøvet efter standardiserede retningslinjer af EORTC QoL Gruppen. Det indeholder syv symptomskalaer (smerter, synkning, sanser, tale, spisning ved sociale lejligheder, social kontakt og seksualitet), seks symptomerspecifikke områder (tænder, trismus, mundtørhed, sejt sekret, hoste og sygdomsfølelse) og yderligere fem områder ang. brug af smertestillende medicin, ernærings supplement, ernæringssonde, vægttab eller -øgning). I alle skalaer og områder gives points fra 0 til 100. Mange points på den funktionelle eller globale livskvalitetskala repræsenterer et højt niveau af symptomer.

EORTC har godkendt hollandsk/dansk oversættelse af begge spørgeskemaer.

EuroQoL-5D-spørgeskema er et lille standardiseret slægtslivskvalitetsspørgeskema bestående af to dele. Den første del er et 5-dimensionelt spørgeskema, EQ-5D. De fem dimensioner er mobilitet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depressioner [Essink-Bot 1993, Brooks 1996, Kind 1996]. Med hensyn til hver af disse dimensioner bliver patienten bedt om at markere, om han/hun har oplevet: ingen problemer, nogle problemer eller ingen større problemer. Svarprofilen (et af 243 mulige (35)) kan omdannes til at være gældende for hele befolkningen: EQ-5Dindex [Dolan 1997]. Den anden del af EuroQoL-spørgeskemaet er en visuel analogskala, EQvas, som repræsenterer patientens bedømmelse af sit eget hedbredsstade. Fordelen ved EuroQoL-spørgeskemaet er, at det er let at omdanne til en anvendelig score, der udtrykker patientens helbredsstatus, som kan bruges til at beregne livskvalitetsår (Quality Adjusted Life Years, QALYs). QALY kombinerer antallet af leveår vundet og livskvalitet i disse år til et enkelt mål. Se appendix med spørgeskemaerne.

Spørgeskemaet før behandlingen skal udfyldes før randomiseringen. Efterfølgende spørgeskemaer udfyldes efter strålebehandling samt 6, 12, 18 og 24 måneder efter strålebehandlingens afslutning. Pt. selv skal udfylde spørgeskemaerne på sit eget sprog under besøg i hospitalsambulatoriet. Det anbefales, at en nøgleperson (fx en projektsygeplejerske) ved hvert center er ansvarlig for spørgeskemaernes udfyldelse for at optimere patienternes accept og sikre, at alle data indhentes. Én koordinationsperson vil samle alle spørgeskemaerne fra alle centre og sikre, at disse er komplette.

8.4. Study design of QoL

Patienterne kan indgå i livskvalitetsvurderingen i dette studie, hvis de opfylder inklusionskriterierne og endnu vigtigere udfylder baseline QoL-livskvalitetsskemaerne før randomisering. QoL, på alle patienter, der indgår i studiet, vil blive vurderet longitudinalt. Patienterne orienteres herom i den skriftlige patientinformation.

8.4.1. Livskvalitetsdata - indsamling og timing

QoL-spørgeskemat skal udfyldes på hospitalet, når patienterne kommer til kontrolbesøg. Spørgeskemaerne vil blive uddelt til patienterne af investigator eller en projekt-sygeplejerske, før patienten ses af lægen til klinisk vurdering. Patienten vil blive bedt om at udfylde spørgeskemaet så komplet og akkurat som muligt. Gennemsnitstiden for at udfylde alle spørgeskemaerne er omkring 10-15 minutter. Originalen af livskvalitetsskemaerne (EORTC QLQ-30 og EORTC QLQ-H&N35) vil blive sendt til studiekoordinator sammen med CRF'erne. De kliniske formularer vil inkludere spørgsmål, om livskvalitetsskemaerne blevet udfyldt, og hvis ikke, hvorfor dette ikke er sket. Per institution er der én person, helst en anden end investigator, som er ansvarlig for samling af livskvalitetsskemaerne.

Brugbare follow-up-vurderinger er som følger:

1. Spørgeskemaet vil blive anset for evaluerbart, hvis det er blevet udfyldt inden

randomiseringsdatoen.

2. Spørgeskemaet skal udfyldes efter endt strålebehandling og dette skal ske den 1. uge efter strålebehandling.
3. Spørgeskemaet 6 måneder efter behandlingen bør udfyldes så nøje som muligt og tidspunktet for udfyldelsen må ikke variere mere end +/- 1 måned.
4. Spørgeskemaerne 12, 18 og 24 måneder efter strålebehandlingens afslutning bør udfyldes så nøje som muligt og tidspunktet for udfyldelsen må ikke variere mere end +/- 2 måneder.

8.4.2. Compliance

Manglende data i livskvalitetundersøgelsen hæmmer vurderingen af kliniske trials. Dette kan skyldes, at centre ikke samler spørgeskemaerne på et passende tidspunkt (unit non-response) og at patienterne springer spørgsmål over (item non-response). Det sidste problem sker i gennemsnit for 2% og skulle ikke være et problem. Det første problem vil blive minimeret ved at sikre, at deltagende centre er ordentligt informerede og motiverede omkring kvalitetsvurdering.

Gennem studiet vil compliance til udfyldelsen af spørgeskemaerne blive vurderet på hvert udfyldelsestidspunkt. Derudover vil det blive revideret mindst gange årligt og vil indgå i den skriftlige rapport.

Compliance mellem de to arme vil blive sammenlignet på alle udfyldelsestidspunkter v.hj.a. en chi-square test. For at tage højde for multipliciteten af testene, vil Bonferoni's adjustment blive foretaget, hvorved hver test vil indgå med et 0,01 signifikansniveau.

8.5. Statistiske overvejelser vedr. livskvalitet

Primære OoL-endpoints, som er relevante for dette studie, er synkning (H&N35), smerter (H&N35) og globalt livskvalitet (QLQ-C30).

Synke- og smerteskala på EORTC QLQ-H&N35 vil blive benyttet som primærvurdering. En forskel på 10 points på 100-pointsskalaen mellem de to arme, vil blive betragtet som klinisk relevant. Standarddeviation af denne skala er omkring 20 points. Med en minimal effektstørrelse på 0,5, med alpha på 0,05 og en beta på 0,80, skal minimum 64 patienter indgå. Andre skalaer vil kun blive analyseret på undersøgelsesbasis.

Data vil give points i henhold til den algoritme, der er beskrevet i EORTC's manual for pointsystem. Alle skalaer og enkelttemaer giver points i henhold til kategoriskalaer og oversættes lineært til 0-100 skalaer.

Forandringer i symptomer og livskvalitet vil blive evalueret gentagne gange v.hj.a. ANOVA, hvorved bruges en mixed effect modelling procedure, SAS PROC. I modsætning til en "komplet caseanalyse" beholder den mixed effect modelling procedure analysen for den patient, der er gået ud under follow-up. Udviklingen af patienter, der går ud og færdigudfyldte skemaer vurderes under den antagelse, at patienter inden for samme gruppe har det samme mønster over tid. SAS Proc. Mixed benytter metoden restricted maximum likelihood for at evaluere parameter i modellen. F-test benyttes for at vurdere hovedeffekten af grupperne og tiden og interaktionseffekten af gruppe x tid.

9. Statistiske betragtninger

9.1 Study Design

9.1.1 Patientgruppens størrelse

Den loko-regional kontrol vil være det primære endpoint med analysen. Baseret på publicerede undersøgelser og centrets erfaring forventes loko-regional kontrol med konventionelt fraktioneret strålebehandling efter 3 år at være 65%. Det forventes, at accelereret postoperativ strålebehandling vil forbedre den loko-regionale kontrol med 12%, dvs. at denne efter 3 år vil være op til 77%. For at afsløre denne forskel (konstant hazard ratio på 1,648), med 0,05 to-sidet signifikansniveau med 80% power, vil det kræve i alt 350 patienter (175 i hver gruppe). Denne beregning kræver endvidere en inklusionsperiode på 3 år og maksimum follow-up tid på 6 år med en vanlig frafaldsrate på 0,07 (5% inden for 3 år efter indgang i studiet). Det forventes, at incidensen vil være 5% i tilfælde af små mængder bestråling af hjertet og 20% i tilfælde af store mængder bestråling af hjertet. For at afsløre denne forskel (relativ risiko på 4,0), kræves et samlet patientantal på 177 (power 80%, alpha to-halet: 0,05). Hvis man går ud fra, at der vil være en frafaldsrate på 20% efter indgang i studiet til evaluering, vil det samlede antal inkluderede patienter være 221. I UMCG (hollandsk center) vil i alt 130 patienter kunne indgå i dette studium årligt.

9.1.2. Randomisering

Patienterne vil blive randomiseret centralt ved opkald til trial centre (se adressen under punkt 14). Ved computer randomisering tages hensyn til følgende stratifikationsvariabler:

- Institution
- pN-kategori (pN0 versus pN1-pN2b versus pN2c-pN3)
- pT-kategori (pT1-pT2 versus pT3-pT4)
- Resektionsmargen (positiv versus negativ)
- Ekstranodal spredning (ja versus nej)

Inklusion kan først afgøres, når endelig patologi af halsglandeldissektionen foreligger.

9.2. Analyseplan

9.2.1. Definition af variable

9.2.1.1. Loko-regional kontrol

Varigheden af loko-regional kontrol måles fra randomiseringsdatoen til den første påvisning af loko-regionalt recidiv, som anført i afsnit 7.1. Patienter i live og uden tegn på loko-regionalt recidiv eller progression på analysetidspunktet og patienter, der er døende eller med fjernmetastaser uden tegn på loko-regionalt recidiv/resttumor vil blive censureret svarende til sidste follow-up, dødsdato eller dato for dokumentation af fjernmetastaser.

Udvikling af sekundær cancer eller udvikling af metastaser forventes ikke at ske, før primærtumor recidiverer hos de fleste patienter. Behandling af sekundære tumorer bør ikke i almindelighed influere på lokalkontrol af primær tumor. Vi kan derfor ikke forudse en konkurrerende risikosituation. Imidlertid vil behørlige konkurrerende risikometoder blive brugt til at analysere dataene, hvis der skulle være behov herfor.

9.2.1.2. Sydomsfri overlevelse

Sydomsfri overlevelse måles fra randomiseringsdato til dødsdato eller dato for loko-regionalt recidiv eller metastasering fra primærtumor. Patienter, der stadig er i live og patienter, der stadig er

i live og uden tegn på sygdom, vil blive censurerede svarende til sidste follow-up dato.

9.2.1.3. Samlet overlevelse

Den samlede overlevelse vil blive målt fra randomiseringsdato til dødsdato (uanset årsag). Patienter, der fortsat er i live på analysetidspunktet, vil blive censureret svarende til dato for sidste follow-up.

9.2.2 Vurdering af effektivitet

Den overordnede analyse af effektiviteten vil blive udført på alle randomiserede patienter svarende til den behandlingsarm, som de er randomiserede til (intention-to-treat principle). Kaplan-Meier estimat vil blive benyttet til at undersøge loko-regionalt recidiv i relation til tiden. Behandlingsregimerne vil blive sammenlignet v.hj.a. to-sidet logrank test.

Cox proportional hazard regressionsanalyse vil blive benyttet til at undersøge, hvorvidt sammenligningerne af den primær behandling er påvirket af forskellige ko-variater. Disse analyser vil blive betragtet som sekundære og udbyttegivende.

9.2.3 Sikkerhedsanalyse

Sikkerhedsanalyse vil udføres både for intention-to-treat og svarende til den modtagne aktuelle behandling (protokolanalyse).

Acute Adverse Events (komplikation) (se definition punkt 10) vil registreres ugentligt. Data vil blive analyseret for hvert behandlingsregime og evaluering vil blive foretaget per patient per uge (værst observerede grad).

Senkomplikationer vil blive vurderet som funktion af tid ved Kaplan-Meier estimat, og vil blive sammenlignet med logrank test, hvis dette skulle være relevant.

9.2.4 Interimanalyse og regler for ophør med projektet

Fordelene ved en højere loko-regional kontrol skal ikke modvirkes ved en øget antal af alvorligt indtrædende tilstande eller senfølger. Eftersom incidensen af alvorligt indtrædende tilstande generelt er relativt lav, er definitionen på grænseværdierne for de statistiske undersøgelser ikke tilstrækkelig. For at sikre sikkerhed i studiet, vil der blive planlagt en interimanalyse, når 100 patienter er blevet inkluderet. Analysen vil indbefatte data vedr. sikkerhed og data for alvorligt indtrædende tilstande (loko-regionale recidiver, metastaser og dødsfald).

En uafhængig datamonitoreringskomite (IDMC, Data Monitoring Committee) vil evaluere den statistiske rapport. IDMC vil bestå af en uafhængig statistiker, onkolog og en øre-næse-halskirurg. I lyset af denne interimanalyse vil IDMC så rådgive hovedinvestigatorerne om, hvorvidt undersøgelsen efter deres mening skal modificeres eller stoppes. Medmindre dette sker vil hovedinvestigatorerne, samarbejdspartnere og alt centralt administrativt personale imidlertid forblive uvidende om interimanalysens resultater.

10. Rapportering af komplikationer (adverse events)

10.1. Definitioner

En bivirkning (**Adverse Event, AE**) er enhver uheldig medicinsk hændelse eller tilstand hos en patient eller ved den kliniske undersøgelse, som sker som følge af administration af projektmedicin uanset dosis og årsagssammenhæng. Dette kan inkludere ufavorabel eller utilsigtet tegn (så som

rash eller forstørret lever), eller symptomer (så som kvalme eller bryst smerter), et abnormt laboratorieresvar (inkl. svar på blodprøver, røntgen eller skanning) eller sygdom midlertidigt forbundet med reduktion af behandlingstid.

En alvorlig bivirkning (**Serious Adverse Events, SAE**) er defineret som enhver uønsket hændelse, hvad enten dette er relateret til patientens behandling eller ej. Adverse events, som anses for alvorlige, er forhold, der ender med:

- død
- livstruende forhold (fx at patient var i umiddelbar risiko for at dø, da reaktionen blev observeret)
- indlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold
- vedvarende eller udtalt funktionsnedsættelse eller invaliditet
- en medfødt anomali/fødselsdefekter
- andre vigtige medicinske forhold (fx det være sig uønskede reaktioner, som ikke er umiddelbart livstruende eller resulterende i død eller indlæggelse, men medførende at patienten kan bringes i fare eller kan få brug for behandling for at undgå et af ovenstående forhold)

10.2. Rapportering

10.2.1. Alvorlige bivirkninger

Alle bivirkninger (serious adverse events, SAE) relateret eller ikke-relateret til behandlingen, som forekommer under behandlingerne og op til 90 dage efter sidste strålebehandling skal rapporteres. Enhver sen SAE, som sker efter den initiale periode, bør følge samme procedure.

Investigator vil beslutte, om disse forhold er relateret til behandlingen (dvs. ikke-relaterede, usandsynlige, eventuelle, mulige, definerede og ikke afklarede) og beslutningen vil blive nedskrevet på SAE-formular.

Beslutningen om relation til studiet foretages af investigator efterfølgende:

Relation	Beskrivelse
IKKE RELATERET	Der er ingen evidens for årsagssammenhæng
USANDSYNLIG	Der er lille evidens for at antage årsagssammenhæng, (dvs. foreteelsen er ikke sket inden for acceptabel tid efter behandlingen). Der er andre sandsynlige forklaringer på begivenheden (dvs. patientens kliniske tilstand, andre konkomitante behandlinger).
EVENTUELLE	Der er nogen evidens for at antage en relation til behandlingen (dvs. begivenheden er opstået inden for en acceptabel tid efter behandlingen). Indflydelse af andre faktorer kan imidlertid have medvirket til begivenheden (dvs. patientens kliniske tilstand, konkomitante behandlinger).
MULIG	Der er evidens for at antage en behandlingsrelateret sammenhæng og indflydelse

	af andre faktorer er usandsynlig.
SIKKER	Der er klar evidens for at antage årsagssammenhæng og andre mulige medvirkende faktorer kan udelukkes.
IKKE AFKLARET	Der er utilstrækkelig evidens for klinisk at afgøre årsagssammenhæng.

11. Økonomisk evaluering – ikke aktuel i DK – forholdene ikke sammenlignelige over landegrænser.

Ud over det traditionelle kliniske resultat (så som overlevelse eller tumorkontrol) og livskvalitet er der en yderligere dimension, som skal vurderes for at fastslå, at et behandlingsalternativ er bedre: cost-effectiveness. Under hensyn til begrænsede ressourcer til sundhedssektoren bør en ny forbedret behandling vægtes med finansielle konsekvenser. Vanligvis er spørgsmålet, om øget omkostninger ved nye behandlingsmodaliteter kan forsvares. Specielt inden for hovedhalsoncologi er dette et vigtigt emne i betragtning af de relativt høje omkostninger ved diagnose og behandling af patienter med denne type tumore [van Agthoven 2001].

11.1. Rationalet

Cost-effectiveness er et sekundært endpoint i dette studie. Formålet med denne økonomiske vurdering er at afgøre forskellen mellem det accelererede strålebehandlingsskema og dets mulige bivirkninger målt på direkte medicinudgifter og plejeprocessen, sammenlignet med det konventionelle skema.

Den mulige konflikt ved behandling af patienter, når det accelererede strålebehandlingsskema bruges, gør cost-effectiveness til et vigtigt emne i dette studie. Som tidligere omtalt, forventes det, at en reduktion af den samlede behandlings tid vil bedre den loko-regionale kontrol betragteligt. På den anden side forventes akut stråleinduceret toksicitet at øges med den kortere totale behandlingstid.

Den måde, hvorpå cost-effectiveness vil blive vurderet på i denne undersøgelse, tillader en konklusion mht. udgifter og effektivitet på kort og lang tid (op til 3 år) mellem patienter, der får konventionel postoperativ strålebehandling og patienter, der får accelereret postoperativ strålebehandling.

11.2. Metoder

Den økonomiske vurdering i dette studie inkluderer en sammenligning af direkte medicinudgifter for begge behandlingsarme. Direkte medicinudgifter er beløb, der er direkte relateret til behandlingen under studiet. Disse omfatter både omkostninger ved selve sygdomsprocessen, såvel som udgifter, som er direkte influeret af behandling af sygdommen under studiet, så som indlæggelsesudgifter, lægekonsultationer, laboratorieprøver, billeddiagnostiske undersøgelser osv. [Rutten-van Mólken 2000]. Institutionen vil blive taget i betragtning, hvilket betyder, at alle omkostninger, som måtte finde sted for det behandelende hospital tages med i beregningerne [Drummond 1997].

En fuld økonomisk vurdering sammenligner både omkostninger og effekt.

De effekter, der undersøges i dette studie, er loko-regionalt recidiv, sygdomsfri overlevelse, total overlevelse og livskvalitet. Måden disse effektivitetsdata samles på i dette studie, er beskrevet andetsteds i denne protokol.

En økonomisk analyse består basalt af at gange patientens medicinske ressourcetræk med hver undersøgelsesomkostning, som kan uddifferentieres.

Først trin er derfor at bestemme patientens brug af ressourcer på hospitalet så detaljeret som muligt (fx antal hospitalsdage, antal konsultationer etc.). I dette studie baseres dette på patientdata registreret i hospitalsinformationssystemet. Alle deltagende radioterapeuter anmodes om at bede om disse data i form af elektroniske databaser til cost-effectiveness-forskeren. Det er hensigten at inkludere så mange patienter som muligt i den økonomiske vurdering af studiet. Imidlertid vil hospitaler, der ikke er i stand til at levere elektronisk data inkluderende økonomisk evaluering, ikke deltage i denne del.

Det andet trin i den økonomiske vurdering, vurdering af ressourcetræk, vil blive udført i et udvalg af de deltagende hospitaler. Dette trin omfatter beregning af omkostninger for undersøgelser, der betragtes som mest væsentlige for analysen (med hensyntagen til frekvens og forventet enhedspris). Disse enhedspriser vil blive beregnet i samarbejde med udvalgte repræsentanter for hospitalernes økonomiafdelinger. Formålet er at beregne middelenhedspris for de væsentligste undersøgelser, som reflekterer de reelle undersøgelser, inklusiv et tillæg for faste indirekte omkostninger (overhead costs) [Oostenbrink 2000]. Derfor vil enhedsomkostninger inkludere personaleomkostninger, materialeomkostninger og faste indirekte omkostninger (overhead costs). En særskilt beregning vil blive foretaget for procedureomkostninger for konventionel fraktionering og accelereret fraktionering. For forhold, der betragtes som mindre væsentlige, vil hollandsk tarif blive benyttet, så nær de faktiske enhedsudgifter.

Omkostningerne vil blive beregnet fra start på strålebehandling op til 3 års follow-up.

11.3. Analyse af cost-effectiveness-data

Når halvdelen af patientantallet er blevet inkluderet, vil alle hospitaler, der deltager i den økonomiske evaluering blive bedt om at fremsende en første database indeholdende de data, der på det tidspunkt foreligger fra patienterne. Denne første dataopsamlingsproces skulle gøre det klart, hvilke undersøgelsesomkostninger for de forskellige enhedsomkostninger, der er væsentlige. Økonomiafdelingen vil blive kontaktet for at beregne disse enheders omkostninger i tæt samarbejde med cost-effectiveness-forskeren. Databaserne med de endelige ressourceforbrug vil hospitalerne blive afkrævet, når studiet er lukket. På baggrund af denne database og data fra den kliniske database og de beregnede enhedspriser, vil den endelige cost-effectiveness-analyse blive foretaget.

Den totale gennemsnitsomkostning per patient vil blive beregnet. For at sammenligne de to studiearme benytter man Mann-Whitney U-test. Desuden vil non-parametric bootstrap blive benyttet. Denne test, der ofte benyttes i økonomiske vurderinger, tager hensyn til en skæv fordeling af omkostningsdata [Briggs 1998, Severens 1999].

Den endelige cost-effectiveness-analyse vil blive relateret til ovenstående forhold. Omkostning per Quality Adjusted Life Year (QALYs) vil blive beregnet.

12. Translationel forskning

Et translationelt forskningsprogram vil blive indledt inden for rammen af denne kliniske

undersøgelse. Deltagelse er frivillig. Interesserede centre kan kontakte studiekoordinator for yderligere information. Informeret samtykke vil afkræves patienterne med henblik på brug af biopsimateriale og operationspræparater til translationelt formål.

13. Ethiske betragtninger

Dette studie udføres i henhold til Helsinki-deklarationen (se appendix 7) og i overensstemmelse med lokale love og retningslinjer.

Inkluderede patienter vil blive fuldt informerede om studiet og anmodet om at deltage. Patienterne vil modtage patientinformationsark (se appendix 8) og vil få mulighed for at stille spørgsmål. Patienten vil få tilstrækkelig tid til at overveje inklusion i studiet, før de beslutter sig. Patientens accept vil blive noteret på en informeret samtykkeerklæring i henhold til de etiske regler.

Hvis patienten under studiet uanset årsag ikke længere ønsker at deltage, kan han/hun trække sin accept tilbage når som helst.

Før start på studiet vil protokollen blive forelagt Videnskabsetisk Komité.

14. Administrative forpligtelser

Man vil blive forsynet med Case Report Forms (CRF) fra IKA projektkontrol (trial office). Investigator eller en kvalificeret ansat vil påføre alle relevante data på CRF-formularerne med sort kuglepen og i overensstemmelse med foreliggende instruktioner. Investigator må underskrive CRF-formularerne og derved tilkendegive, at han/hun har ansvaret for kvaliteten af oplysningerne. IKA trial office/projektkontor vil være ansvarlig for samling og håndtering af data.

IKA trial office

PO box 9236
1006 AE Amsterdam
Telefon: 020-3462544
E-mail: trialbureau@ikca.nl

Studiekoordinator er ansvarlig for protokolskrivning, gennemgang af alle case report formularer og at dokumentere denne gennemgang på evalueringsformularer, samt diskutere indholdet af rapporterne med datamanager og/eller statistiker, og at publicere resultaterne. Han vil også være ansvarlig for besvarelsen af kliniske spørgsmål vedr. patientudvælgelse, behandling og evaluering af patienterne.

Studie ko-ordinator

Dr. J.A. Langendijk
Department of Radiation Oncology
VU Medical Centre
De Boelelaan 1117
PO Box 7057
Tel: +31-20-4440414
Fax: +31-20-4440410
E-mail: ja.langendijk@vumc.nl

15. Forsikring

Alle deltagende institutioner skal forsikres mod retsligt ansvar stammende fra medicinske procedurer, også når det drejer sig om et videnskabeligt studie.

16. Publikationspolitik

Efter revision af medforfattere vil manuskriptet blive sendt til et større videnskabeligt tidsskrift. Interrim publikationer eller præsentation af studiet kan indeholde data om demografi og toksicitet, men oplysninger om effekt må ikke publiceres før inklusionen er afsluttet og alle svar er revurderet.

Publikationens forfattere vil være studiekoordinator, et medlem af hver institution, der har inkluderet mindst 5% af evaluerbare patienter, samt statistikeren.

En separat publikation vil blive skrevet om cost-effectiveness-analysen. Forfatteren af denne publikation vil være cost-effectiveness-forskeren, studiekoordinatoren og et medlem af hver institution, der har bidraget med mindst 5% af de evaluerbare patienter (afhængig af journalpolitikken).

17. Referencer

Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365-76, 1993.

van Agthoven M, et al. The costs of head and neck oncology: primary tumours, recurrent tumours and long-term follow-up. *Eur J Cancer* 37: 2204-2211; 2001.

Amdur RJ, et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 25-36; 1989.

Ang KK, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 571-578; 2001.

Awwad HK, et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *BJC* 86; 517-523; 2002.

Bartelink H, et al. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer* 52: 1008-1013; 1983.

Bastit L, et al. Influence of the delay of adjuvant postoperative radiation therapy on relapse and survival in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 139-146; 1987.

Bjordal K, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol* 33(8):879-85; 1994.

Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ* 1998; 7:723-40.

Brooks R (on behalf of the EuroQol Group). EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.

Carter RL, et al. Radical neckdissections for squamous carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 825-832; 1987.

Chen TY, et al. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 833-837; 1987.

Dolan P. Modeling valuations for the EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35: 1095-1108.

Drummond MF, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, Oxford University Press: 1997.

Essink-Bot M, Stouthard M, Bonsel G. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQol-questionnaire. *Health Economics* 1993; 2: 237-246.

Huang D, et al. Incompletely resected advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: The effectiveness of adjuvant vs. salvage radiotherapy. *Radiat Oncol* 24: 87-93; 1992.

Huang D, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 737-742; 1992.

Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T, Renard L, Scalliet P, Gregoire V. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 58:155-62; 2001.

Johnson JT, et al. The extracapsular spread of tumor cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 107: 725-729; 1981.

Johnson JT, et al. Cervical lymph node metastasis: incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 111: 534-537; 1985.

Kind P. The EuroQol instrument: an index of health-related quality of life. In: Spilker B (ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1996: 191-201.

Kokal WA, et al. Postoperative radiation as adjuvant treatment for carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx: preliminary report of a prospective randomized trial. *J Surg Oncol* 38: 71-76; 1988.

Levendag P, et al. Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared to the surgical levels as defined by the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press 2003)

Lundahl RE, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 529-534; 1998.

Mantravadi RVP, et al. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancer. *Laryngoscope* 93: 1337-1340; 1983.

Muriel VP, Tejada MR, de Dios Luna del Castillo J. Time-dose relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiat Oncol* 60:137-145; 2001.

O'Brien CJ, et al. Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence and survival. *Am J Surg* 152: 456-463; 1986.

Oostenbrink JB, et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Amstelveen, College voor Zorgverzekeringen: 2000.

Parsons JT, et al. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 137-148; 1997.

Peters LJ, et al. Evaluation of the dose for postoperative therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 3-11; 1992.

Pfreundner L, et al. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1287-1297; 2000.

Rutten-van Mülken MPMH, et al. Van kosten tot effecten, een handleiding voor evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Maarssen, Elsevier Gezondheidszorg: 2000.

Sanguineti G, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: preliminary results of a multicenter phase III study. *Radiat Oncol* 64 (Suppl 1); 2002: S118.

Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, Sessions R, Gerold F, Vikram B, Fuks ZY. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol* 43:203-8, 1991.

Severens JL, et al.. Uncertainty of incremental cost-effectiveness ratios. A comparison of Fieller and bootstrap confidence intervals. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15:608-14.

Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG Study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 21-28.

UICC TNM Classification of Malignant Tumours 6th edition. Edited by Sobin LH and Wittekind Ch. Wiley-Liss New York 2002.

Vandenbrouck C, Sancho H, Le Fur R, et al. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer* 1997; 39,: 1445-1449.

Wennerberg J. Pre versus postoperative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 465-474.

Zeleftsky MJ, et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: Impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 17-21; 1992.

Appendix 1

WHO performance status scale

Grade	Performance scale
0	Able to carry out all normal activity without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out light work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair

Appendix 2

Acute toxicity according to the Common Toxicity Criteria (CTC version 3.0)

Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Radiation dermatitis	None	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation mostly confined to skin folds and crease; moderate oedema	Confluent moist desquamation, \geq 1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting oedema	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Dysphagia – pharyngeal related to radiation	None	Mild dysphagia, but can eat regular diet	Dysphagia, requiring predominantly liquid, pureed or soft diet	Dysphagia requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	Complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not influenced by minor trauma or abrasion or perforation
Fistula – oesophageal	-	-	-	Present	Requiring surgery
Fistula – pharyngeal	-	-	-	Present	Requiring surgery
Mucositis	None	Erythema of the mucosa	Patchy pseudomembranous reaction (patches generally \leq 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	Confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally $>$ 1.5 cm in diameter)	Necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Salivary glands changes	None	Slightly thickened saliva / may have slightly altered taste (e.g., metallic); additional fluids may be required	Thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	Acute salivary gland necrosis
Pain due to radiation	None	Mild pain not interfering with function	Moderate pain: pain or analgetics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	Severe pain: pain or analgetics severely interfering with activities of daily living	Disabling

Note: for all scales: grade 5 = death

Appendix 3

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme

Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bone - Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Asymptomatic; reduced bone density	Moderate pain or tenderness; irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; dense bone sclerosis	Necrosis / spontaneous fracture
Oesophagus – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Mild fibrosis; slight difficulty in swallowing solids	Unable to take solid food normally; swallowing semisolid food; dilatation may be indicated	Severe fibrosis; able to swallow only liquids; may have pain on swallowing; dilatation required	Necrosis / perforation; fistula
Larynx – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Hoarseness; slight arythenoid oedema	Moderate arythenoid oedema; chondritis	Severe oedema; severe chondritis	Necrosis
Mucous membrane – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; little mucus	Marked atrophy with complete dryness; severe telangiectasia	Ulceration
Salivary glands – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Slight dryness of mouth; poor response on stimulation	Moderate dryness of mouth; no response on stimulation	Complete dryness of mouth; no response on stimulation	Fibrosis
Skin – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patchy atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss	Marked atrophy; gross telangiectasia	Ulceration
Subcutaneous tissue – Late RT Morbidity Scoring	No changes from baseline	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; slight field contracture; < 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture . 10% linear measurement	Necrosis

Appendix 4

Oversigtstable Follow Up

Tid	Indgang	Uger under og umiddelbart efter strålebehandling								Follow up					Recidiv
		1	2	3	4	5	6	7	8	12. Uge (= 4 uger efter sidste kontakt)	1. år: hver 2. md.	2. år: hver 3. md.	3. år: hver 4. md.	4. år: hver 6. md.	
Underskrevet accept	0														
Opfylder inklusionskrav	0														
Sygehistorie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Objektiv undersøgelse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Biopsi	0														0
Røntgen af lunger	0														
Terapi-CT-skanning	0														0
Follow-up skema											0	0	0	0	0
Akut toksicitet		0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Sengener											0	0	0	0	
Livskvalitet	0								0	0	6, 12, 18 og 24 mdr. efter afsluttet strålebehandling				

Appendix 5

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (Version 2.0.)

Vi er interesserede i at vide noget om dig og dit helbred. Vær venlig at besvar alle spørgsmålene selv ved at sætte en ring omkring det svar (tal), som passer bedst på dig. Der er ingen "rigtige" eller "forkerte" svar. De oplysninger, som du giver os, vil forblive strengt fortrolige.

Skriv venligst dine for bogstaver her:

Din fødselsdato (dag, måned, år): - -

Dato for udfyldelse af dette skema (dag, måned, år): - -

		Nej	Ja		
1.	Har du nogen vanskeligheder ved at udføre anstrengende aktiviteter, som f.eks. at bære en tung indkøbstaske eller en kuffert?	1	2		
2.	Har du nogen vanskeligheder ved at gå en <u>lang</u> tur?	1	2		
3.	Har du nogen vanskeligheder ved at gå en <u>kort</u> tur udendørs?	1	2		
4.	Er du nødt til at ligge i sengen eller sidde i en stol det meste af dagen?	1	2		
5.	Har du brug for hjælp til at spise, tage tøj på, vaske dig eller gå på toilettet?	1	2		
-	I den forløbne uge:	Slet ikke	Lidt	En del	Meget
6.	Var du begrænset i udførelsen af enten dit arbejde eller andre daglige aktiviteter?	1	2	3	4
7.	Var du begrænset i at dyrke dine hobbyer eller andre fritidsaktiviteter?	1	2	3	4
8.	Havde du åndenød?	1	2	3	4
9.	Har du haft smerter?	1	2	3	4
10.	Havde du brug for at hvile dig?	1	2	3	4
11.	Har du haft besvær med at sove?	1	2	3	4
12.	Har du følt dig svag?	1	2	3	4

Vær venlig at fortsætte på næste side

Appendix 6

EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N

Af og til fortæller patienter, at de har haft de følgende symptomer eller problemer. Markér venligst i hvilken udstrækning, at du har oplevet disse symptomer eller problemer gennem den sidste uge. Sæt venligst cirkel omkring det tal, som passer bedst for dig.

	I den sidste uge	Slet ikke	Lidt	En del	Meget
31.	Har du haft ondt i munden?	1	2	3	4
32.	Har du haft ondt i kæben?	1	2	3	4
33.	Har du haft svien i munden?	1	2	3	4
34.	Har du haft ondt i svælget?	1	2	3	4
35.	Har du haft problemer med at synke noget flydende?	1	2	3	4
36.	Har du haft problemer med at synke most mad?	1	2	3	4
37.	Har du haft problemer med at synke fast føde?	1	2	3	4
38.	Har du fået noget i den gale hals, når du skulle synke?	1	2	3	4
39.	Har du haft problemer med dine tænder?	1	2	3	4
40.	Har du haft problemer med at åbne munden højt?	1	2	3	4
41.	Har du haft tør mund?	1	2	3	4
42.	Har du haft sejt spyt?	1	2	3	4
43.	Har du haft problemer med din lugtesans?	1	2	3	4
44.	Har du haft problemer med ind smagssans?	1	2	3	4
45.	Har du hostet?	1	2	3	4
46.	Har du været hæs?	1	2	s3	4
47.	Har du følt dig syg?	1	2	3	4

Konventionelt fraktioneret versus accelereret postoperativ strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer - en fase III randomiseret undersøgelse

I den sidste uge		Slet ikke	Lidt	En del	Meget
48.	Har dit udseende generet dig?	1	2	3	4
49.	Har du haft problemer med at spise?	1	2	3	4
50.	Har du haft svært ved at spise foran din familie?	1	2	3	4
51.	Har du haft svært ved at spise foran andre mennesker?	1	2	3	4
52.	Har du haft svært ved at nyde dine måltider?	1	2	3	4
53.	Har du haft svært ved at tale med andre mennesker?	1	2	3	4
54.	Har du haft svært med at tale i telefon?	1	2	3	4
54b	Har du haft svært ved at udføre dit normale arbejde eller husligt arbejde?	1	2	3	4
54c	Har du haft svært ved at udøve hobbies eller fritidsaktiviteter?	1	2	3	4
55.	Har du haft svært ved at have social kontakt med din familie?	1	2	3	4
56.	Har du haft svært ved at have social kontakt med dine venner?	1	2	3	4
57.	Har du haft svært ved at vise dig på offentlige steder?	1	2	3	4
58.	Har du haft svært ved at have fysisk kontakt med familie eller venner?	1	2	3	4
59.	Har du været mindre interesseret i sex?	1	2	3	4
60.	Har du følt mindre seksuel nydelse?	1	2	3	4
I den sidste uge			Nej	Ja	
61.	Har du brugt smertestillende?		1	2	
62.	Har du taget noget ernæringstilskud (undtagen vitaminer)		1	2	
63.	har du brugt ernæringssonde?		1	2	
64.	Har du tabt dig?		1	2	
65.	Har du taget på?		1	2	

Appendix 7

EuroQoL-5D questionnaire

**ikke aktuel i DK
omhandler økonomi**

Appendix 8

TNM-classification UICC 2002

T-classification

Oral cavity

- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension
- T4a Tumour invades through cortical bone, into deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, palatoglossus, and styloglossus), maxillary sinus, or skin of face
- T4b Tumour invades masticator space, pterygoid plates, or skull base, or encases internal carotid artery

Oropharynx

- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension
- T4a Tumour invades any of the following: larynx, deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, palatoglossus, and styloglossus), medial pterygoid, hard palate, and mandible
- T4b Tumour invades any of the following: lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, skull base; or encases the carotid artery

Hypopharynx

- T1 Tumour limited to one subsite of hypopharynx and 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension, without fixation of hemilarynx
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension or with fixation of hemilarynx
- T4a Tumour invades any of the following: thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, oesophagus, central compartment soft tissue *
- T4b Tumour invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

* Central compartment soft tissue includes prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat

Larynx (supraglottis)

- T1 Tumour limited to one subsite of supraglottis with normal vocal cord mobility
- T2 Tumour invades mucosa of more than one adjacent subsite of supraglottis or glottis or region outside supraglottis (e.g., mucosa of base of tongue, vallecula, medial wall or piriform sinus) without fixation of the larynx
- T3 Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades any of the following: postcricoid area, pre-epiglottic tissues, paraglottic space, and/or with minor thyroid cartilage erosion (e.g., inner cortex)
- T4a Tumour invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus,

hyoglossus, palatoglossus and styloglossus), strap muscles, thyroid, oesophagus
T4b Tumour invades prevertebral space, mediastinal structures, or encases carotid artery

Larynx (glottis)

T1 Tumour limited to the vocal cord(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility
T1a Tumour limited to one vocal cord
T1b Tumour involves both vocal cords
T2 Tumour extends to supraglottis and/or subglottis, and/or with impaired vocal cord mobility
T3 Tumour limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades paraglottic space, and/or with minor cartilage erosion (e.g., inner cortex)
T4a Tumour invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus and styloglossus), strap muscles, thyroid, oesophagus
T4b Tumour invades prevertebral space, mediastinal structures, or encases carotid artery

Larynx (subglottis)

T1 Tumour limited to subglottis
T2 Tumour extends to vocal cords with normal or impaired mobility
T3 Tumour limited to larynx with vocal cord
T4a Tumour invades through cricoid or thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx, e.g., trachea, soft tissues of neck including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus and styloglossus), strap muscles, thyroid, oesophagus
T4b Tumour invades prevertebral space, mediastinal structures, or encases carotid artery

N-classification

NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimensions
N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

M-classification

M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis

Appendix 9

Declaration of Helsinki

A. INTRODUCTION

- 1 The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.
- 2 It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
- 3 The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."
- 4 Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.
- 5 In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.
- 6 The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
- 7 In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.
- 8 Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognised. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.
- 9 Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this Declaration.

B. BASIC PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

- 10 It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.
- 11 Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.

- 12 Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.
- 13 The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.
- 14 The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.
- 15 Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.
- 16 Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.
- 17 Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.
- 18 Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.
- 19 Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.
- 20 The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.
- 21 The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimise the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
- 22 In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
- 23 When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.

- 24 For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorised representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.
- 25 When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorised representative.
- 26 Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorised surrogate.
- 27 Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
- C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE
- 28 The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.
- 29 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists. See footnote
- 30 At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.
- 31 The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.
- 32 In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.

Appendix 10

Patientinformation

Postoperativ accelereret strålebehandling versus konventionel strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer (POPART) En fase III randomiseret undersøgelse

Vi tilråder, at nedenstående information læses omhyggeligt. Giv Dem god tid til at læse informationen igennem, og skriv eventuelle spørgsmål og uklarheder ned og spørg personalet herom. Opbevar dette eksemplar af informationen under Deres eventuelle deltagelse i undersøgelsen, så De har al information og telefonnumre i nærheden.

For kort tid siden er der konstateret kræft i mundhulen og/eller halsen. I samråd med hoved-halskirurgen og onkologen blev det besluttet først at operere. Operationen er nu overstået og strålebehandlingen kan starte.

Strålebehandling af svulst i mundhule og hals har hidtil været givet med 5 ugentlige behandlinger (mandag – fredag) gennem godt 6 uger, med én daglig behandling.

Bivirkninger

Ved strålebehandling vil også det raske væv rundt om svulsten delvis blive bestrålet, hvorved bivirkninger kan opstå. Ved strålebehandling af mundhule og hals kan bivirkninger f.eks. være: ondt i halsen og synkeømhed, kortvarig hæshed, hoste, dannelse af sejt slim i mund og strube samt tørhed af munden og svælget. Hos nogle mennesker, der får denne behandling, er synkeklager så udtalte, at også indtagelse af flydende føde bliver vanskelig.

Det kan derfor være en hjælp midlertidigt at få flydende næring via en sonde. Det er en lille slange, der bliver indlagt gennem næsen ned til maven. Endvidere kan der opstå rødme af huden og sommetider også afskalning af huden. De ovenfor nævnte bivirkninger er forbigående og vil i almindelighed forsvinde indenfor 4-8 uger efter afslutningen af strålebehandlingen. I nogle tilfælde kan det tage længere tid.

En blivende effekt af bestrålingen kan være en tør mund. Dette skyldes, at en del af spytkirtlerne også bliver bestrålet og medfører en nedsættelse af spytproduktionen, hvorved man bemærker en tør mund, som kun delvist eller slet ikke bedres. Ud over en tør mund kan det også gå ud over tænderne. Der kan nemlig hurtigere optræde huller i tænderne. Derfor vurderer en specialtandlæge munden og tænderne før behandlingen starter. Bestrålingen kan også føre til langvarig forandring af huden og slimhinderne. Nogen tid efter bestråling kan det ske at der samler sig væske både i huden og i slimhinderne. Vandsamlingen i huden kan variere og bliver mindre efter længere tid. På grund af vandsamling i strubehovedet kan evt. hæshed midlertidigt blive øget.

Hvorfor foretages denne undersøgelse?

Med operation og efterfølgende strålebehandling vil mere end halvdelen af patienterne helbredes,

men der er også patienter, hvor sygdommen kommer tilbage. I nogle tilfælde er det muligt at få yderligere behandling, men i andre tilfælde kan det ikke ske. Derfor vil vi så vidt muligt prøve at undgå, at svulsten kommer tilbage. Fra tidligere undersøgelse hos patienter, der har fået strålebehandling (uden operation) er strålebehandlingerne givet med samme dosis, men på kortere tid, og dette har øget effektiviteten af strålebehandling. Det kalder vi "accelereret strålebehandling". Med denne undersøgelse vil vi se, om det også er tilfældet, hvis strålebehandling gives efter operationen.

Hvad indeholder den nye behandling?

Den nye behandling betyder, at strålebehandling bliver givet på 5 uger i stedet for 7 uger. I den første uge gives en strålebehandling hver dag, men i de sidste 4 uger gives 2 gange i ugen 2 behandlinger om dagen. Mellem hver bestråling på samme dag skal der være mindst 6 timer. Totaldosis ved den nye behandling er præcis den samme.

Vi håber, at denne nye behandling vil øge chancen for helbredelse, og at det opvejer de eventuelle ekstra bivirkninger, der forventes ved denne behandling. Det ved vi endnu ikke sikkert, men undersøgelsen vil forhåbentlig give svar herpå.

Ved at give samme dosis på kortere tid, kan der forventes lidt øgede bivirkninger. Især ondt i halsen, synkeømhed og hudreaktion kan blive lidt kraftigere.

Fase III undersøgelse

For at få svar på, om behandling over 7 uger eller over 5 uger er bedst, skal de to behandlinger sammenlignes. Grupperne skal være sammenlignelige. Den bedste måde at sammenligne de to grupper på, er gennem lodtrækning. Vi vil derfor spørge om Deres tilladelse til at foretage et valg v.hj.a. lodtrækning mellem de to behandlingsalternativer: 7 uger eller 5 uger. Når De har givet tilladelse til at deltage i denne undersøgelse, vil der blive foretaget en lodtrækning. Først herefter får De at vide, om De får den ene eller den anden behandling. Hverken De, Deres læge eller andre personer kan udøve indflydelse på udfaldet af lodtrækningen.

Er der ekstra undersøgelser forbundet til denne undersøgelse?

Nej, der er ingen ekstra undersøgelser forbundet med undersøgelsen. Det eneste besvær for Dem er, at vi beder Dem oplyse os om Deres symptomer undervejs (se næste afsnit).

Livskvalitets undersøgelse

Det er vigtigt for os at vide, hvordan de oplever behandlingen og hvordan de føler Dem i perioden derefter. Et af spørgsmålene i undersøgelsen er nemlig, om også Deres livskvalitet er forbedret med den nye behandling. For at få det at vide, bliver De bedt om at udfylde et spørgeskema over Deres generelle velbefindende og over de klager, som De måtte have. Disse spørgeskemaer skal udfyldes forud for behandlingen, kort efter og 6, 12, 18 og 24 måneder efter behandlingen.

Hvornår ved man om behandlingen har hjulpet?

Da de er opereret og svulsten er fjernet, er der ingen synlig svulst til stede. Bestrålingen bliver givet, fordi det er kendt, at efter en operation vil en relativ stor procentdel af svulsterne komme tilbage. Det betyder, at det ikke er muligt umiddelbart efter behandlingen at sige, om den er succesfuld. Det er først muligt efter nogle år at konstatere, at svulsten ikke er kommet tilbage. Derfor bliver De fulgt og regelmæssigt kontrolleret gennem en periode på 5 år.

Hvordan kontrolleres man efter behandlingen?

Det første år efter behandlingen bliver De set hveranden måned. I det andet år kontrolleres De hver 3. måned, i det tredje år hver 4 måned og herefter hver 6 måned, ialt i 5 år. Hver gang bliver De spurgt om eventuelle klager og De bliver undersøgt af lægen (kigget i halsen og følt på eventuelle kirtler i halsen). Om nødvendigt bliver der taget en blodprøve for at kontrollere stofskiftet og andet. Hvis lægen synes det er nødvendigt, kan der eventuelt foretages andre undersøgelser.

Deres deltagelse

De er blevet spurgt, om De vil deltage i denne undersøgelse. Det er helt frivilligt at deltage eller ikke. Hvis De beslutter, at De ikke vil deltage, vil De få den såkaldte standardbehandling på 7 uger. Vi råder Dem til at tage tilstrækkelig tid til at tænke over, om De vil deltage i undersøgelsen. Måske vil I tale med andre om dette. Det får de naturligvis mulighed for.

Fortrolighed af oplysninger

De oplysninger, der bliver samlet om Dem, hvad angår denne undersøgelse, bliver behandlet fortroligt. Oplysninger bliver skrevet på blanketter, hvorpå der blot står et nummer, Deres fødselsdato og initialer, men ikke Deres navn og personlig data. Oplysningerne bliver bearbejdet uden navn. I publikationer er det umuligt at identificere de enkelte patienter. Når det er nødvendigt at kontrollere rigtigheden fra de noterede fakta, kan de udfyldte blanketter blive sammenlignet med oplysninger fra Deres hospitalsjournal af en tredje kompetent person. Alle sædvanlige forholdsregler til beskyttelse af Deres privatliv på hospitalet gælder også under undersøgelse. Vi vil informere Deres praktiserende læge om Deres deltagelse i undersøgelsen, medmindre De har nedlagt forbud herimod.

Forsikring

Der forventes ingen skjulte risici. Skulle der opstå skader i forbindelse med behandlingen, er der mulighed for at søge erstatning efter Patientforsikringsloven eller Lov om erstatning for lægemiddelskader samt anden kompensation ved uforudsete skader som følge af forsøget.

Yderligere oplysninger

Hvis De efter læsning af denne informationsskrivelse, før eller under undersøgelsen ønsker at få yderligere oplysninger eller har flere spørgsmål, kan De altid kontakte undertegnede ekspertlæger. I hastesager kan De ringe til den vagthavende læge på den onkologiske afd. i Danmark, hvor De går til behandling og kontrol.

Underskrivning af accept (informed consent).

Hvis De beslutter at medvirke, vil vi bede Dem om at underskrive vedhæftede blanket. Hermed

Konventionelt fraktioneret versus accelereret postoperativ strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer - en fase III randomiseret undersøgelse

bekræfter De Deres deltagelse i undersøgelsen. Skulle De på et senere tidspunkt fortryde Deres deltagelse i undersøgelsen, kan De naturligvis trække Deres accept tilbage når som helst; vi beder i så fald om oplysning angående årsagen til, at De ikke længere ønsker at deltage.

Lægen har også underskrevet blanketten og bekræfter, at han/hun har informeret Dem om undersøgelsen, har udleveret dette informationsbrev og vil besvare Deres eventuelle spørgsmål, så godt det er ham/hende muligt.

Brochure

Om medvirken i videnskabelige undersøgelser i almindelighed er der udarbejdet en brochure: "Før du beslutter dig – Forsøgspersoner til sundhedsvidenskabelige forsøg" (Den Centrale Videnskabsetiske Komité). Brochuren får De udleveret sammen med dette informationsbrev.

Med venlig hilsen,

Dr. J.A. Langendijk-radioterapeut, onkolog, leder af undersøgelsen

Telefon: 0031-20-4440414

Adresse: Dr. J.A. Langendijk, Dept. of Radiation Oncology, VUMC Amsterdam, Holland

**Postoperativ accelereret strålebehandling versus konventionel strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer (POPART)
En fase III randomiseret undersøgelse**

Ansvarshavende overlæge
Onkologisk Klinik

Orienterende læge

på sygehus/hospital:

Samtykkeerklæring/fuldmagt

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 kan trække mit tilsagn om deltagelse tilbage.

Jeg giver fuldmagt til, at min patientjournal kan blive set af en autoriseret medarbejder. Denne fuldmagt gælder kun oplysninger som har relation til forsøget og kan til enhver tid tilbagekaldes. Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt.

Udfyldes af patienten:

Dato: _____ Patientnavn (blokbogstaver): _____

Patientunderskrift: _____

Udfyldes af lægen:

Dato: _____ Lægenavn (blokbogstaver): _____

Lægeunderskrift: _____

Lægmandsrapport

Postoperativ accelereret strålebehandling versus konventionel strålebehandling for patienter med højrisiko-planocellulær hoved-halscancer (POPART) En fase III randomiseret undersøgelse

Patienter med planocellulært karcinom i mundhuleregionen behandles i Danmark med operation (hvis det er muligt). Ved større tumormetastasing til lymfeknuderegioner og kort resektionsafstand fra tumor efterfølges operation af postoperativ strålebehandling. Hvis operation ikke er mulig, gives strålebehandling til primærtumor og regionale halslymfeknuderegioner.

Ved primær strålebehandling har man vist, at accelereret behandling, dvs. samme dosis givet på kortere behandlingstid, er mere effektiv. Denne protokol går ud på at vise, hvorvidt denne tese også er gældende for postoperativ strålebehandling. Teoretisk forventes en bedre loko-regional kontrol på 6-8% ved accelereret frem for konventionel bestråling. Dette måles primært v.hj.a. loko-regional kontrol/recidiv og sekundært ved fremkomst af fjerne metastaser, sygdomsfri overlevelse, total overlevelse, akut og sen-toksicitet samt patienternes livskvalitet og cost-effectivness-vurderinger.

I protokollen indgår patienter med højrisiko for recidiv, dvs. primære svulster i kategori T₃ og T₄, og/eller patienter med mere end én lymfeknudemetastase på halsen, perineural eller invasiv vækst på halsen samt kirurgisk kort resektionsafstand, dvs. < 5 mm mellem tumor og kirurgiske resektionslinje. Disse patienter randomiseres til postoperativ strålebehandling: a) 66 Gray givet over 7 uger eller b) accelereret bestråling til 66 Gray givet over 5 uger. I den accelererede behandlingsarm gives strålebehandling 2 gange ugentligt både formiddag og eftermiddag.

Patienterne vil blive vurderet én gang ugentligt og efter strålebehandlingens afslutning med 2 måneders interval det 1. år, 3 måneders interval det 2. år; herefter ses patienterne i det 3. år hver 4. måned, og i 4. og 5. år, 2 gange årligt.

Patienterne vil blive bedt om at udfylde livskvalitetsskemaer udarbejdet af EORTC før start og 8 samt 12 uger efter start på strålebehandling, og herefter igen hvert halve år i op til 2 år. I alt skal der således udfyldes skemaer 7 gange.