

dbcg.dk

**Danish Breast Cancer Cooperative
Group**

**Hypofraktioneret versus normofraktioneret
helbrystbestråling til
lymfeknude-negative brystkræftpatienter:
et randomiseret fase II studium**

CIRRO IP030209

Sagsnr M-20090048 Videnskabsetisk Komite

Protokolorganisation

DBCG-sekretariatet
Rigshospitalet, afsnit 2501
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf.: 35 38 65 30
Fax: 35 26 35 25
E-mail: dbcg@dbcg.dk

Hovedansvarlig studiekoordinator:

Tel. +45 8949 2619 Overlæge Marie Overgaard, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus
Fax: +45 8619 7109 E-mail: marie@oncology.dk

Deltagende afdelinger

<p>Onkologisk Afdeling Ålborg Sygehus – Afsnit Syd Hobrovej 99 9100 Ålborg</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Lars Stenbygaard E-mail: laes@rn.dk</p>
<p>Onkologisk Afdeling Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus C</p>	<p>Protokolansvarlig Afdelingslæge Birgitte Offersen E-mail: bvo@oncology.dk</p>
<p>Onkologisk Afdeling Herning Sygehus Gl. Landevej 61 7400 Herning</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Knud Aage Møller E-mail: heckam@ringamt.dk</p>
<p>Onkologisk Afdeling Vejle Sygehus Kabeltoft 25 7100 Vejle</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Erik Jakobsen E-mail: erik.hugger.jakobsen@vgs.regionsyddanmark.dk</p>
<p>Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Mette Møller Nielsen E-mail: mette.m.nielsen@ouh.regionsyddanmark.dk</p>
<p>Finsencentret, ONK 5073 H:S Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Anders Navrsted Pedersen E-mail: anders.navrsted.pedersen@rh.regionh.dk</p>
<p>Stråleterapien Centralsygehuset i Næstved Ringstedgade 61 4700 Næstved</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Kim Wedervang E-mail: kwd@regionsjaelland.dk</p>
<p>Onkologisk Afdeling Amtssygehuset Herlev Herlev Ringvej 2730 Herlev</p>	<p>Protokolansvarlig Overlæge Peter Michael Vestlev E-mail: Pemive01@heh.regionh.dk</p>
<p>Translationel forskning Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn 5, 2. sal 8000 Århus C</p>	<p>Protokolansvarlig Professor, overlæge Jens Overgaard jens@oncology.dk 1. reservelæge Christian Nicolaj Andreassen nicolaj@oncology.dk</p>

INDHOLDSFORTEGNELSE

1.0 BAGGRUND	5
2.0 RANDOMISERING	7
3.0 ENDEPUNKTER.....	8
4. 0 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER	8
INKLUSIONSKRITERIER.....	8
EKSKLUSIONSKRITERIER	9
5.0 RADIOTERAPI.....	9
5.1 TERAPIPLANLÆGNING OG TARGETVOLUMINA	9
TERAPIPLANLÆGNING	9
Mamma ”CLINICAL TARGET VOLUME” (CTV).....	10
BOOST CTV.....	10
“PLANNING TARGET VOLUME” (PTV).....	10
5.2 DOSIMETRI OG RISIKOORGANER	10
FELTGRÆNSER.....	10
DOSISPLANLÆGNING	11
RISIKOORGANER	11
STRÅLEBEHANDLINGENS VERIFIKATION.....	11
KVALITETSSIKRING AF STRÅLEBEHANDLINGEN.....	12
UDSÆTTELSE AF STRÅLEBEHANDLINGEN.....	12
6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN.....	13
6.1 MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER.....	13
6.2. TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER	14
7.0 TRANSLATIONEL FORSKNING	14
8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER.....	15
8.1 BEREGNING AF KOHORTESTØRRELSE.....	15
8.2 INTERIM-ANALYSE.....	15
8.3 STOPREGLER	16
ANALYSER	16
9.0 PUBLIKATIONER.....	16
10.0 ETISKE BETRAGTNINGER	17
11.0 TILBAGETRÆKNING AF TILSAGN OM DELTAGELSE I STUDIET.....	17
12.0 ØKONOMISKE FORHOLD	18
13.0 REFERENCER	19
TILLÆG.....	21
Tillæg I. DBCG kosmese og funktionelt scoringsskema.....	21
Tillæg II. Guide i forbindelse med fotografi.....	23
Tillæg III BODY IMAGE SCALE	24
Tillæg IV, translationel forskning.....	25
Tillæg V, protokoljusteringer.....	30

1.0 BAGGRUND

Formålet med dette studium er at undersøge forskelle i morbiditet mellem hypofraktioneret og normofraktioneret brystbestråling til kvinder opereret med brystbevarende teknik for brystkræft. Der randomiseres mellem 50 Gy fordelt på 25 fraktioner, 2.0 Gy per fraktion, 5 fraktioner per uge, og 40 Gy fordelt på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion, 5 fraktioner per uge. Det primære endepunkt er senfølger efter strålebehandlingen; sekundært vil man undersøge hyppigheden af tilbagefald af tumor, samt undersøge om der kan identificeres en genetisk risikoprofil for udvikling af senfølger efter strålebehandling.

Hypotesen er, at kvinder opereret med brystbevarelse for brystkræft kan tilbydes hypofraktioneret brystbestråling, uden at det resulterer i flere senfølger i forhold til normofraktioneret brystbestråling.

I Danmark består standard adjuverende behandling efter brystbevarende operation for tidlig brystkræft i bestråling med 50 Gy på 25 fraktioner, 2 Gy per fraktion, mod hele brystet. Dette reducerer dramatisk hyppigheden af recidiv til samme lave niveau som ved mastektomi. Risikoen for senfølger efter strålebehandling stiger med højere dosis per fraktion. Der er rapporteret dårlige erfaringer med hypofraktionering fra flere lande, inklusiv fra Danmark (1), og sædvanligvis skyldes dette ukritisk anvendelse af radiobiologiske modeller, som ofte har været kombineret med dårlig stråleteknik. I dag baseres radiobiologiske overvejelser på den lineære kvadratiske model (LQ-modellen), som antages at være god til at forudsige ikke blot de akutte stråleskader, men også de sene og mere kroniske stråleskader. Denne mere robuste strålemodel kombineret med, at der alle steder i Danmark nu er indført 3-dimensionel CT-baseret stråleteknik, har resulteret i nye overvejelser, om moderat hypofraktioneret strålebehandling kan anvendes i forbindelse med adjuverende brystbestråling. Data peger nu på, at det kan være forsvarligt at justere behandlingen til 40 Gy på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion, både hvad angår risiko for tilbagefald, og hvad angår sen morbiditet.

Fra slutningen af 1990'erne har flere studier vist positive erfaringer med bryst hypofraktionering. I 2000 anførte et retrospektivt canadisk studie af 294 tilfælde af adjuverende radioterapi efter brystbevarende operation, at et hypofraktioneret regime med 40 Gy på 16 fraktioner gav lav frekvens af lokalrecidiv og høj patient-tilfredshed med kosmesen (2).

I 2002 offentliggjordes et canadisk prospektivt randomiseret forsøg omhandlende adjuverende radioterapi med normofraktionering (50 Gy, 25 F, 5 F/uge) versus hypofraktionering (42,5 Gy, 16 F, 5 F/uge) for tidlig brystkræft (T1-2N0M0) (3). Med mediant 6 års opfølgning på 1234 patienter fandtes ingen statistisk signifikante forskelle med hensyn til effekt (lokalrecidiv) eller bivirkninger (brystkosmese). >10 års opfølgning blev præsenteret på the San Antonio Breast Cancer Symposium 2007, og viste fortsat ingen forskel.

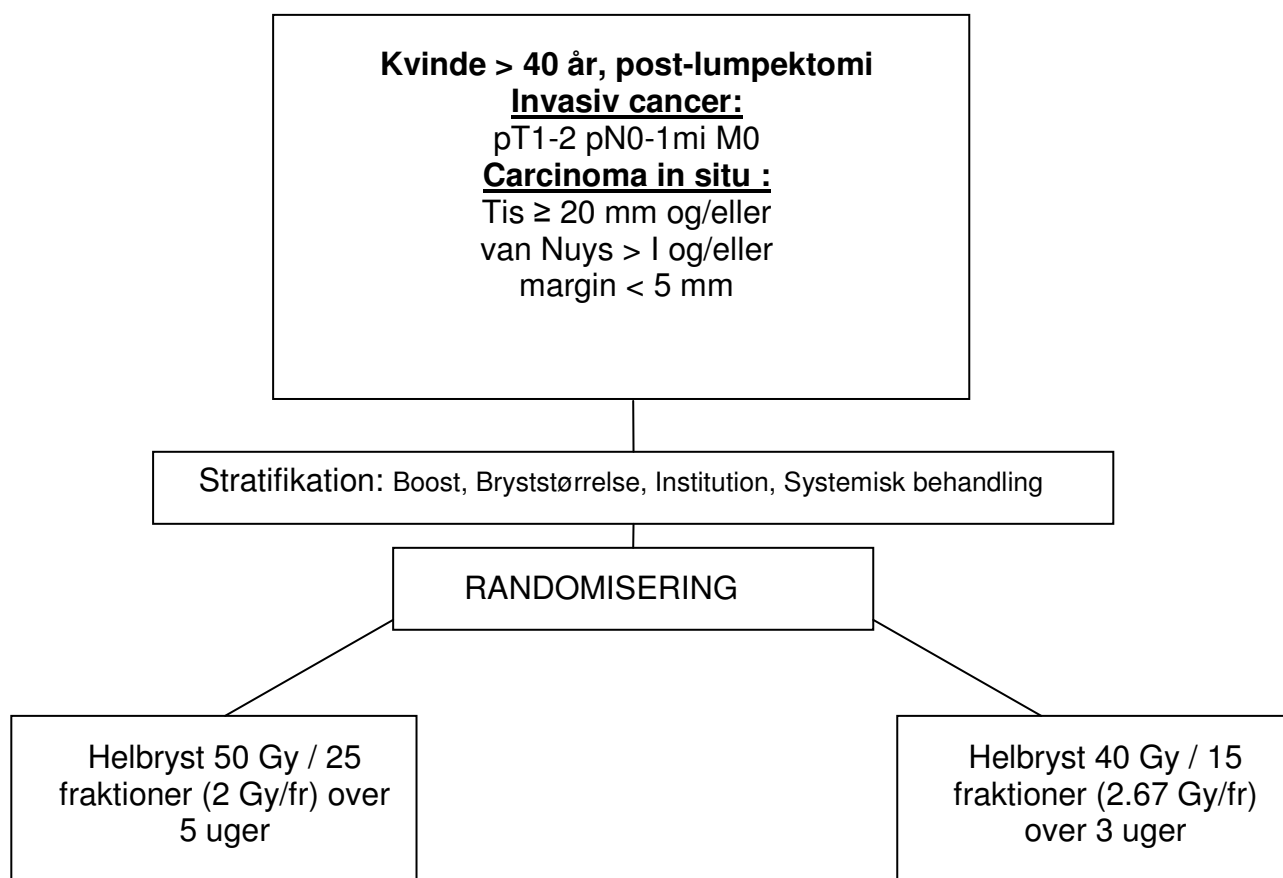
De britiske forsøg Standardisation of Breast Radiotherapy (START) A og B er nu offentliggjort (4, 5). I perioden 1999-2001 randomiseredes prospektivt i START B fase III forsøget 2215 patienter efter operation for stadium T1-3N0-1M0 til regimerne 50 Gy på 25 fraktioner eller 40 Gy på 15. Efter mediant 6 års og maksimum 8 års opfølgning er der ikke påvist forskelle i lokoregional recidivrate (men til gengæld lavere mortalitet ved 40 Gy) eller brystkosmese. Et tilhørende livskvalitetstudie blev præsenteret på the European Breast Cancer Conference 2008, og angav mildere hudforandringer og en tendens til mindre brysthårdhed ved hypofraktionering. Forsøget indeholder fortolkningsproblemer med blandt andet en inhomogen patientgruppe (8% var mastektomerede og 23% havde regional sygdom), inkonsekvent radioterapi (44% fik yderligere et boost mod tumorlejet), få recidiver (65 lokoregionale) og den relativt korte opfølgning. Biologien bag dels lokal kontrol og dels bivirkninger efter strålebehandling ved brystkræft er relativt langsom, idet man selv efter 10 års opfølgning ser nye hændelser (6). Et mindre, randomiseret, prospektivt

engelsk studie med 358 patienter har efter median 17 års opfølgning ikke påvist forskel i recidivfrekvensen (7). I de engelske studier modtog hovedparten og i det canadiske studie knapt halvdelen af patienterne samtidig endokrin behandling med tamoxifen, men derudover findes der stort set ingen data på, hvilken indflydelse forskellig systemisk behandling (kemobehandling, endokrin behandling, targeteret behandling) har på morbiditeten efter moderat hypofraktioneret adjuverende strålebehandling.

I dette studium har man valgt at randomisere patienterne til 50 Gy / 25 fraktioner versus 40 Gy / 15 fraktioner. Behandling med 50 Gy / 25 fraktioner er international standard. Den eksperimentelle behandling med 40 Gy / 15 fraktioner er valgt ud fra det engelske START trial B, som er det hidtil største studium af moderat hypofraktioneret adjuverende brystbestråling (5). De to behandlingsregimer skønnes ens, hvad angår anti-tumor effekt baseret på teoretiske overvejelser i en indledende randomiseret undersøgelse før START trial B (pre-START) (8). I pre-START beregnede man α/β for tilbagefald af mammacancer til 4.0 (95% CI 1.0-7.8), hvilket er i næsten samme størrelsesorden som fibrose med α/β 2-3. Imidlertid gælder netop for den adjuverende behandling, at ca 70 % af patienterne anses for at være helbredt alene med kirurgien, og dosis-responskurven for tilbagefald af mammacancer har derfor ikke en spændvidde 0-100% men snarere fra 70-100%. I nærværende studium vil vi undersøge hyppighed og sværhedsgrad af stråleinduceret fibrose og andre senfølger efter strålebehandling, samt undersøge tidsforløbet af disse bivirkninger.

Der lægges med denne protokol op til, at moderat hypofraktioneret helbrystbestråling reintroduces i Danmark under kontrollerede omstændigheder og med særligt fokus på morbiditet, som vil blive grundigt evalueret i lyset af, hvilken eventuel systemisk behandling kvinden får. Nærværende protokol vil sikre, at der prospektivt opfølges og kontrolleres, at den morbiditet, som kvinden, med eller uden anden systemisk behandling, oplever ved hypofraktioneret helbrystbestråling, holder sig indenfor acceptable rammer.

2.0 RANDOMISERING



Randomiseringen er mellem 50 Gy på 25 fraktioner, 2 Gy per fraktion, givet til hele brystet dagligt i løbet af 5 uger (kontrolarm) versus 40 Gy på 15 fraktioner, 2.67 Gy per fraktion, givet til hele brystet dagligt over 3 uger (testarm).

Der vil blive stratificeret for følgende:

- boost (med eller uden boost i hht gældende retningslinier givet med 2 Gy/fraktion)
 - bryststørrelse vurderet på CTV mamma. Pilotundersøgelse af bryststørrelse på 20 konsekutive patienter viste median CTV-mamma 600 cm³, spændvidde 200-1400 cm³, upubliceret). Stratificering er efter CTV-mamma ≤600 ml versus >600 ml.
 - behandlingsinstitution
 - adjuverende systemisk behandling
- gruppe A: ingen systemisk behandling
gruppe B: udelukkende endokrin behandling
gruppe C: kemoterapi +/- endokrin behandling +/- trastuzumab (Herceptin) eller Lapatinib. Patienter kan inkluderes uanset, om de indgår i følgende protokoller: READ, REAL.

Alle kvinder, som skal have strålebehandling for brystkræft, indkaldes rutinemæssigt til en samtale om strålebehandling, og det fremgår specifikt af indkaldelsen, at hun opfordres til at medtage en bisidder. Når patienten møder til samtalen, vil hun først blive informeret om den sædvanlige strålebehandling i hht afdelingens retningslinier. Derefter vil hun blive præsenteret for strålebehandling i hht protokol. Således modtager patienten inden randomisering mundtlig og skriftlig information om protokollerne (såvel randomiseringsprotokollen som den translationelle protokol), hvorefter skriftligt informeret samtykke indhentes ved en ny lægesamtale. Patienten skal have nogle dages betænkningstid. Der vil ved samtale nummer 2 blive foretaget baseline registrering af de data, som protokollen foreskriver, såfremt patienten ønsker at indgå i protokollen. Det vil tilstræbes, at patienten samme dag som samtale nummer 2 får foretaget CT-scanning, som skal bruges ved planlægning af strålebehandlingen, og i løbet af den tid, som denne procedure tager, vil man tage kontakt til DBCG mhp randomisering, som vil ske 1:1. Således tilstræbes, at patienten samme dag, som hun har givet accept af at gå i protokol, informeres om, hvilken behandling hun skal have. Hvis det ikke er muligt at foretage dette på 1 dag, vil det tilstræbes, at det sker hurtigst muligt, og at patienten informeres om resultatet af randomiseringen, så snart det er praktisk muligt.

Det skal nævnes, at patienter, som ønsker at indgå i denne protokol, ikke modtager mere stråling på grund af deltagelse i protokollen, hverken i forbindelse med planlægning af strålebehandlingen, udførelsen af strålebehandlingen eller i løbet af opfølgningen. Der forventes ikke at være flere ulemper for patienten, hvis hun behandles over 15 gange i forhold til 25 gange, tværtimod vil hun måske foretrække den kortere behandling. Med hensyn til bivirkninger forventes det, at der ikke vil være nogen forskel mellem de 2 behandlingsarme, og der er ikke hidtil publiceret data, som viser, at der er flere komplikationer til den kortere behandling.

Hvis patienten ikke ønsker at deltage i protokollen, vil hun blive tilbudt strålebehandling i hht retningslinierne på den enkelte afdeling, og dette vil blive forklaret patienten såvel mundtligt som skriftligt.

3.0 ENDEPUNKTER

Primært endepunkt:

Brystfibrose \geq grad 2 (moderat-svær) efter radioterapi.

Sekundære endepunkter:

Specialist- og patientvurderet kosmesis samt funktionelt resultat. Genetisk risikoprofil for følger efter strålebehandling. Recidiv og lokalisation af recidiv, død og dødsårsag.

4. 0 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER

INKLUSIONSKRITERIER

1. Alle kvinder > 40 år på operationsdagen opereret for c. mammae pT1-2, pN0-N1mi, M0 eller carcinoma *in situ* mammae med radioterapiindicerende risikoparametre. Patienten kan inkluderes uanset om hendes tumor er østrogen/progesteronreceptor positiv / negativ, malignitetsgrad I, II eller III, HER2 positiv eller negativ, TOP2A normal eller abnorm.

- Patienten kan indgå i denne protokol uanset, om hun også indgår i REAL- eller READ-protokollen. Patienten skal være kandidat til strålebehandling *ad modum* DBCG type F.
2. Mikroradikal lumpektomi efter DBCG's retningslinjer med resektionsmarginer (såvel DCIS som invasiv carcinom), dvs ≥ 2 mm fra DCIS og ikke tumor i snitkant ved invasiv cancer. Der er ingen afstandskrav til bundfascien eller huden; dog må der ikke være indvækst i bundfascien eller huden. Ved snæver margin < 2 mm eller manglende mikroradikalitet gives boost efter DBCG's retningslinjer, sædvanligvis 16 Gy/8 fraktioner. Onkoplastisk operationsprocedure er tilladt.
 3. Lymfeknude-status bedømt ved sentinel node-teknik eller axildissektion minimum level I-II.
 4. Medmindre patienten skal modtage kemoterapi, skal hun være randomiseret inden 42 dage fra seneste operation for c. mammae (lumpektomi, reexcision, axil-operation). Hvis hun har modtaget kemoterapi, skal hun være randomiseret inden 4 uger siden sidste kemobehandling.
 5. Patienter med tidligere non-mamma malignitet er inkluderbare, såfremt de har været sygdomsfrie ≥ 5 år før randomisering, og deres læge vurderer, at de har lav risiko for tilbagefald af den tidligere cancer. Patienter med følgende typer cancer er inkluderbare trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: carcinoma in situ cervicis, carcinoma in situ coli, melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden.
 6. Opfølgning praktisk gennemførlig i 10 år, herunder forventet restlevetid minimum 10 år.

EKSKLUSIONSKRITERIER

1. Indikation for regional lymfeknude-medbestråling efter DBCG's retningslinjer.
2. Tidligere c. mammae eller DCIS.
3. Tidligere samsidig strålebehandling på thorax eller bryst.
4. Brystimplantater uanset side.
5. Gravid eller lakterende.
6. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for strålebehandling, især dermatomyositis, systemisk lupus erythematosus eller sclerodermi, eller symptomatisk hjerte/lunge-sygdom, eller pågående seromtapning eller lokalinfektion..
7. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogvanskeligheder.

5.0 RADIOTERAPI

5.1 TERAPIPLANLÆGNING OG TARGETVOLUMINA

TERAPIPLANLÆGNING

Patienten skal scannes i behandlingsposition i henhold til DBCG's retningslinjer. Standard behandlingsposition er rygleje, men der kan accepteres behandling i bugleje, hvis dette giver en bedre behandlingsplan. Der anvendes fiksering efter gældende retningslinjer på den pågældende institution, således at der tilstræbes en daglig reproducerbarhed i lejring på maximum 5 mm.

Scanningsområdet skal inkludere hele samsidige bryst, samsidige lunge og hjertet, og i øvrigt være i henhold til DBCG retningslinierne.

Mamma "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV)

Dette CTV inkluderer det palpable/radiologiske brystvæv, inklusive CTV-boost (se nedenfor), i henhold til DBCG's retningslinjer. CTV afgrænses posteriort af den dybe fascie, idet man ikke tegner ind i muskel og underliggende ribben. Hvis anatomen er vanskelig at skelne posteriort, anbefales at lægge den posteriore CTV-afgrænsning 5 mm anterior for pleura. Anterior afgrænses volumen 5 mm under overfladen af huden. Medialt vil man sædvanligvis have hele brystet med i volumen, hvis man afgrænser det sv.t. den laterale kant af sternum, mens den laterale og kaudale afgrænsning svarer til, hvad man kan se af brystvæv. Kranielt vil man sædvanligvis kunne inkludere alt mammavæv ved at tegne CTV op til underkanten af sterno-klavikulærledet. Man kan lade sig vejlede af en kobbertråd lagt rundt om brystet i forbindelse med CT-scanningen. Man kan tillægge 1 extra snit såvel kranielt som kaudalt for at tage højde for, at CT-scanneren viser snitbilleder. Hvis patienten skal have et boost, skal CTV-boost være indeholdt i CTV-mamma.

BOOST CTV

Boost vil blive givet i henhold til de gældende DBCG-retningslinier i begge behandlingsarme. CTV-boost er 5 mm udenom det volumen, som indeholder klips og eventuel synlig kavitet sv.t. tumorlejet samt evt relevant del af operationskanalen efter gældende standard. Ved ikke-definerligt tumorleje omfattes området profund for cicatricen i en afstand fra denne af 10 mm og ned til fascien. Anterior afgrænses volumen 5 mm under overfladen af huden. CTV-boost skal være indeholdt i CTV-mamma. I alle tilfælde vil boost-behandling blive givet med 2 Gy per fraktion, uanset om patienten er randomiseret til den hypofraktionerede behandling.

"PLANNING TARGET VOLUME" (PTV)

Der tillægges en margin rundt om CTV for at tage højde for opsætningsusikkerhed, brysthævelse i forbindelse med strålebehandling samt vejrtrækning under strålebehandling. Herved fås PTV. En typisk margin til CTV for at få PTV er 5-8 mm (afhængig af fixationstype), men man skal dog stadig overholde de 5 mm margin under huden anterior. Hvis 5-8 ikke er delelig med CT-snitvinklingen, tillægges et extra snit såvel kranielt som kaudalt.

5.2 DOSIMETRI OG RISIKOORGANER

FELTGRÆNSER

Feltgrænserne skal dække PTV med tilstrækkelig margin for at tage højde for penumbra. Superficielt tillægges ca. 20 mm margin for at tage højde for en eventuel brysthævelse i løbet af strålebehandlingen.

DOSISPLANLÆGNING

Dosisplanlægningen baseres på at opfylde ICRU 50 og 62 retningslinierne (9). Som udgangspunkt anvendes to tangentielle felter med parallelle posteriore grænser. Der anvendes ét isocenter. PTV omfattes af mindst 95% og højst 105% af ordinationsdosis gældende for hypofraktioneret behandling. Det kan accepteres i den hypofraktionerede arm, at enkelte små steder (gerne dybt i kirtelvævet) modtager >105% men $\leq 107\%$, men man bør tilstræbe at undgå dette, og det samlede volumen for denne overdosering skal være $\leq 2\%$ af CTV mamma og gerne fordelt over flere steder. For begge behandlingsarme gælder det tilsvarende, at en eventuel overdosering >107% men $\leq 110\%$ skal holdes $< 2\text{cm}^3$ og gerne være fordelt over flere steder. Intet volumen udover build-up zoner må som udgangspunkt omfattes af mindre end 95%. Kiler og elektronisk kompensation anvendes efter behov, og det er tilladt at anvende IMRT for at optimere dosishomogenitet. Ligeledes vælges fotonenergi efter behov, dog således at kravet om minimum 95% dosis 5 mm under hudoverfladen er overholdt. Der anvendes ikke bolus (over cikatricen). Der anvendes multibladskollimering til at minimere dosis til risikoorganer. Ordinationsdosis i den hypofraktionerede arm er 40 Gy fordelt på 15 fraktioner, og for standardarmen 50 Gy fordelt på 25 fraktioner, 5 fraktioner/uge. Den ordinerede dosis doseres i CTV i hht ICRU retningslinier.

RISIKOORGANER

Risikoorganer er hjerte, lunge og brystvæg, og modsidige bryst. Dosis-volumen histogrammer skal laves for hjerte og samsidige lunge. DBCG retningslinier ved behandling med 50 Gy / 25 fraktioner tilskriver, at max 5% af hjertet må modtage 40 Gy, og at 10% af hjertet maksimalt får 20 Gy. Når dosis justeres til 2.67 Gy per fraktion, bliver disse dosisbegrænsninger : max 5% af hjertet må få 35 Gy, og max 10% må få 17 Gy ($\alpha/\beta=3$). Såfremt venstre anteriort descenderende koronararterie indtegnes, anbefales maximum dosis til dette organ at være 17 Gy. For samsidig lunge er DBCG-kravene ved 2 Gy per fraktion, at den maksimale gennemsnitlige fysiske dosis er 18 Gy, og at max 25% af den ipsilaterale lunge får 20 Gy. For fraktioner på 2.67 Gy er de justerede grænser: maximal gennemsnitlig dosis til ipsilaterale lunge 16 Gy, og max 25% af ipsilaterale lunge må få 17 Gy. Modsidige bryst må modtage mindst mulig dosis.

	% af risikoorgan	Max. dosis (2.67 Gy per fraktion)
Hjerte*	5%	35 Gy
	10%	17 Gy
Lunge	Gns. fysisk dosis	16 Gy
	25%	17 Gy

Prioritering: hjerte>lunge>CTV>PTV>modsidige bryst.

Det skal pointeres, at ovenstående ikke er sikkerhedsdoser, og at man til enhver tid bør tilstræbe dosisplaner, som giver så lille som mulig dosis til risikoorganerne.

Hvis man vælger at gå på kompromis med dosisplanen i forhold til ICRU retningslinier, bør der justeres tilsvarende i de højst acceptable doser til risikoorganer mhp at undgå *double trouble*.

STRÅLEBEHANDLINGENS VERIFIKATION

Hvert deltagende center bør bruge deres eget rutinesystem, hvad angår kontrolfotos. De fleste steder vil der blive tale om portal verifikation, hvor der vil blive taget udgangspunkt i reference anatomi, eventuelt kan der tages dobbelteksponerede billeder. Verifikationen skal være ens for de to

behandlingsarme, og den skal være uafhængig af tumorlokalisering. Verifikationen skal være ens for de to behandlingsarme.

KVALITETSSIKRING AF STRÅLEBEHANDLINGEN

Før inklusion af 1. patient i studiet vil der blive afholdt en workshop for alle deltagende stråleafdelinger for at sikre, at planlægningen af strålebehandlingen sker med så lille variation som muligt mellem de forskellige centre. Hovedinvestigator er ansvarlig for at arrangere dette. De første 5 godkendte stråleplaner for hypofraktioneret behandling på hvert strålecenter skal submittes til hovedinvestigator mhp central godkendelse indenfor 1 døgn på hverdage, før behandling kan startes. Der udarbejdes en instruks for dette af hovedinvestigator.

Derudover vil der løbende blive foretaget central gennemgang af godkendte planer, som dog ikke har opsættende karakter, hvad angår start på strålebehandling. Dette vil finde sted ca. hvert ½ år, og vil dreje sig om ca 5 planer fra hvert strålecenter. Dosimetrisk og planlægnings-data vil blive indsamlet centralt og analyseret. Indsamlet data kan være CT scanninger, indtegninger af target / risikoorganer, stråleparametre og dosis-volumen-histodiagrammer. I denne forbindelse skal også rapporteres, hvilken algoritme dosisplanlægningssystemet har brugt.

UDSÆTTELSE AF STRÅLEBEHANDLINGEN

En eventuel udsættelse skal ske balanceret i de to behandlingsarme, og i henhold til hvert deltagende centers retningslinjer.

6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN

6.1 MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER

I denne protokol lægges vægt på en grundig morbiditetsregistrering. Følgende skema illustrerer hvornår og hvilke undersøgelser, der skal finde sted. Det skal pointeres, at der udover de nedenfor fastsatte tidspunkter skal foregå rapportering (med undersøgelser i henhold til nedenstående skema) på ethvert tidspunkt, hvor man får kendskab til en væsentlig senfølge. Charlsons komorbiditets index forventes rapporteret allerede, da patienten blev vurderet på kirurgisk afdeling.

Evalueringer	Før radio-terapi	År efter start på radioterapi					
		1	2	3	4	5	10
Objektiv undersøgelse	X	X	X	X	X	X	X
Fotografi ¹	X	X	X	X	X	X	X
Udfylde skema for funktionelt og kosmetisk resultat ²	X	X	X	X	X	X	X
Patient-spørgeskema ^{3,4}	X	X	X	X	X	X	X
Hudbiopsi ⁵	X						
Blodprøve ⁶	X	X	X	X	X	X	X

¹ Tillæg II. Udover de skemalagte fotografier vil der blive taget foto af patienten på det tidspunkt, hvor der konstateres en \geq grad 2 senfølge efter strålebehandling

² DBCG kosmese og funktionelt resultat skema (Tillæg I)

³ Afsnittet om "Patient-rapporteret forandringer" på DBCG's skema for kosmese og funktionelt resultat (Tillæg I)

⁴ Body Image Scale (BIS, Tillæg III)

⁵ Hudbiopsi tages ved indgang i studiet, hvis patienten har givet informeret samtykke

⁶ Blodprøve tages, hvis patienten har givet informeret samtykke

Indberetningen af morbiditetsdata sker webbaseret til DBCG mindst 1 gang hver måned, og hvert center arkiverer papirudgaven af registreringen som en sikkerhedskopi. Den protokolansvarlige på hvert center skal sikre, at dette sker. Data samles således i DBCG, som er et offentligt register, der er under opsyn fra Datatilsynet. Lov om behandling af personoplysninger overholdes. Supplerende informationer om bivirkninger vil eventuelt blive indhentet via spørgeskemaer eller internettet forud for rutinemæssig kontrol. De personer, som skal foretage evalueringen af morbiditet, vil blive oplært i dette bl.a. ved at deltage i workshops arrangeret af hovedinvestigator 1 gang årligt. Til disse workshops indkaldes patienter med forskellige senbivirkninger, således at man oplæres ud fra kliniske eksempler. Desuden vil der flere gange blive arrangeret test af reproducerbarhed på de enkelte centre, hvor den protokolansvarlige på hvert center i løbet af studiet er ansvarlig for at sikre, at de personer, som evaluerer morbiditet, kan reproducere hinandens vurderinger.

6.2. TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER

Tumorrelaterede endepunkter er sekundære endepunkter i dette studium, og de omfatter lokalt recidiv i ipsilaterale bryst, regionale metastaser, fjerne metastaser, sygdomsspecifik overlevelse samt total overlevelse. Ipsilateralt lokalt recidiv defineres som enhver tumor, der opstår i brystvævet eller overliggende hud. Der vil ske en nøje rapportering af, hvor i brystet det lokale recidiv opstår gennem et tæt samarbejde mellem den protokolansvarlige onkolog, radiologen, brystkirurgen og patologen. Afgørelsen af, hvorvidt den nye tumor er et recidiv af den tidligere cancer eller en ny primær cancer vil afhænge af tumorbiologiske undersøgelser foretaget af patologen efter gældende retningslinier. Regionale metastaser defineres som metastaser i samsidig axil, fossa supraclavicularis eller i de parasternale lymfeknudestationer. Alle andre metastaser betragtes som fjerne metastaser. Metastaser vil blive konstateret med en passende kombination af kliniske, hæmatologiske, billedmæssige samt histopatologiske undersøgelser, men der kan dog opstå situationer, hvor det ikke giver mening eller ikke er teknisk muligt at verificere metastatisk sygdom med histopatologiske undersøgelser.

7.0 TRANSLATIONEL FORSKNING

I denne protokol er et af de sekundære endepunkter at forsøge at identificere en genetisk risikoprofil for strålefølger, hvilket er nøjere beskrevet i en tillægsprotokol (se venligst Tillæg IV). Flere fund peger i retning af, at den enkelte patients risiko for stråleskader afhænger af individuelle biologiske forhold, herunder genetiske faktorer. Mulige prædiktive markører forventes at kunne identificeres ved undersøgelser af levende fibroblaster, og der skal derfor tages en lille overfladisk hudbiopsi på størrelse med et riskorn medalt på overarmen på hver patient. Dette vil finde sted ved indgang i studiet efter randomisering, og vil kun finde sted én gang. Mhp at identificere og følge udviklingen af potentielle serummarkører i blodet vil der også blive taget veneblodprøve ved indgang i studiet og i løbet af studiet jævnfør skema under punkt 6.1.

Ligeledes kan der blive lavet undersøgelser på en lille del af patientens primærtumor. Dette vil være under hensyntagen til, at der skal være nok tilbageværende væv i tumorblokken til at sikre, at der kan laves supplerende analyser, hvis patienten skulle få brug for dette ved et senere tilbagefald.

Patienten skal give informeret samtykke, før der kan tages hudbiopsi, blodprøver og adgang til at tage væv fra hendes primærtumor.

8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER

8.1 BEREGNING AF KOHORTESTØRRELSE

Princippet i nærværende studium er at demonstrere, at morbiditeten efter hypofraktioneret helbrystbestråling ikke er værre end morbiditeten efter normofraktioneret helbrystbestråling, således er der tale om et non-inferiority studium. Ved beregning af kohortestørrelse tages udgangspunkt i, at det primære endepunkt er \geq grad 2 fibrose. Nulhypotesen er, at hyppigheden af \geq grad 2 fibrose 3 år efter hypofraktioneret strålebehandling ikke er øget mere end 10% i forhold til normofraktioneret strålebehandling. Den forventede hyppighed af \geq grad 2 fibrose 3 år efter normofraktioneret strålebehandling er 10% som et gennemsnit over de forskellige undergrupper af systemisk behandling samt \pm boost. For at få 80% styrke til at finde en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 10% med et 5% signifikansniveau (en-sidet test) er der behov for 338 patienter og 44 hændelser. Der er indberegnet en årlig drop-out rate af evaluerbare patienter på 5%. Når 338 patienter er fulgt 3 år, vil der under antagelse af jævnt indtag af patienter i studiet være randomiseret over 1000 patienter, og der vil dermed være nok patienter i studiet efter 3 år til at opløse mulige forskelle i morbiditet i de forskellige strata: A) ingen adjuverende systemisk behandling, B) udelukkende endokrin systemisk behandling og C) kemoterapi \pm trastuzumab eller Lapatinib \pm endokrin behandling. Hvis der antages en hyppighed af grad 2+ fibrose efter 3 år i fællesgruppen A og B på 7% vil der skulle randomiseres 151 patienter i hver arm for disse to grupper, således i alt 604 patienter, og der vil være brug for i alt 56 hændelser. For gruppe C vil man forvente ca 13% \geq grad 2 fibrose efter 3 år, og der kan således beregnes et behov for 186 patienter i hver behandlingsarm og i alt 62 hændelser. Disse antagelser er \pm boost og baseret på at finde en forskel $> 10\%$ mellem behandlingsarmene med en 80% styrke. Således vil man forvente, at der med et patientantal i studiet på samlet 976 patienter og 118 hændelser vil kunne vurderes betydningen af de forskellige systemiske behandlingsmuligheder overfor endepunktet \geq grad 2 fibrose.

Der vil inkluderes patienter i studiet, indtil der er nået i alt 44 hændelser, eller 338 patienter er fulgt minimum 3 år efter strålebehandling. På det tidspunkt, hvor et af disse mål er nået, vil første analyse blive foretaget dels for den samlede kohorte, dels for de 3 subgrupper A, B og C. Hvis der efter minimum 3 års opfølgning af de første 338 patienter ikke findes statistisk signifikant forskel til fordel for standardarmen, hvad angår fibrose eller nogen af de andre målte parametre, vil hypofraktioneret helbrystbestråling derefter kunne tilbydes til kvinder udenfor studie. Patienterne vil blive fulgt i 10 år, og efterhånden som der kommer flere hændelser til, vil man kunne give en mere sikker vurdering af morbiditeten efter hypofraktionering. De første konklusioner kan derfor blive justeret.

8.2 INTERIM-ANALYSE

Der planlægges en interimanalyse, når 50% af de planlagte nødvendige patienter er indgået i studiet (uafhængigt af subgruppe A, B eller C), således når 169 patienter er inkluderet i studiet.

8.3 STOPREGLER

Indgang af patienter i studiet vil ophøre og fuld analyse af tallene vil ske, når een af følgende forhold opnås:

1. Når der er registreret 44 hændelser i hele studiet.
2. Når mindst 338 patienter er fulgt minimum 3 år efter strålebehandling.
3. Hvis der findes statistisk signifikant forskel mellem testarmen og standardarmen mht senfølger efter strålebehandling på tidspunktet for interim-analysen.

ANALYSER

Der vil blive brugt sædvanlige statistiske redskaber såsom Kaplan-Meier analyser og Cox proportional hazards regression metoder til at sammenligne hyppigheden af senfølger, lokalt recidiv og fjernmetastaser i de to behandlingsarme.

Follow-up beregnes fra den dag, strålebehandlingen starter.

Censurering kan ske ved A) lokalt recidiv, hvorefter de fleste patienter vil få foretaget en mastektomi, ved B) regionalt recidiv, idet patienten derpå vil modtage behandling som kan have indflydelse på morbiditeten efter strålebehandlingen, ved C) systemisk recidiv, idet kvinden oftest vil starte systemisk behandling, og ved D) død.

9.0 PUBLIKATIONER

Resultaterne fra denne protokol skal publiceres, uanset om de er positive eller negative. Når protokollen er godkendt af den Videnskabetiske Komite vil den blive tilmeldt www.clinicaltrials.gov i henhold til gældende regler.

Medforfatterskab tildeles studiekoordinator samt en repræsentant for de afdelinger, som har bidraget med mere end 5% af evaluerede patienter (2 repræsentanter hvis over 30%), samt statistiker, som har bidraget til dataindsamling, -validering og -analyse, og øvrige personer som har bidraget væsentligt til protokollens gennemførelse og/eller evaluering. Hvis flere afdelinger bidrager med under 5%, kan de slå sig sammen, og (alternerende) dele medforfatterskab.

Studiekoordinator har ansvar for udarbejdelse af udkast til manuskript, som herefter diskuteres med medforfatterne. Det er tilladt at publicere resultater vedrørende primært og sekundære endepunkter fra egen institution, såfremt manuskriptet først er set af medlemmerne af DBCG's

Radioterapiudvalg, men publicering må dog ikke ske, før end de samlede resultater mht endepunkterne for hele studiet er publiceret. Anden information, som indhentes fra studiet (f.eks. gennem lokalt udførte studier af kvalitetssikring af radioterapien eller af morbiditetsregistreringen), må publiceres fra den/de institutioner, hvor arbejdet er blevet udført efter orientering af studiekoordinator.

Medforfatterskab i forbindelse med publicering af resultater vedrørende translational forskning tildeles den/de personer, som har organiseret og foretaget

laboratorieundersøgelserne, studiekoordinatorer for tillægsprotokollen vedrørende translationel forskning, studiekoordinator for stråleprotokollen, samt en repræsentant fra de afdelinger, som har bidraget med materiale til undersøgelserne.

Medforfatterskab tildeles i hht. Vancouver reglerne, men disse regler kan fraviges, hvis det f.eks. viser sig, at en forventet aktiv person alligevel ikke er aktiv, og/eller der kommer en aktiv person til projektet på et senere tidspunkt. Dette mhp at tilgodese alle involverede parter. Projekter, som måtte defineres på et senere tidspunkt, og som bruger nogle resultater / data fra denne protokol, kan publiceres alene med de involverede aktive som medforfattere efter aftale med de øvrige protokolansvarlige / DBCG's Radioterapiudvalg.

Alle publikationer fra denne protokol bør udgå fra DBCG Radioterapiudvalget, og enten indeholde "DBCG" i titlen eller være "on behalf of the DBCG Radiotherapy Committee". Relevant støtte, herunder fra CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for International Research in Radiation Oncology), skal nævnes og takkes ved publicering (kontakt evt. DBCG mhp specifik information). Dette er en DBCG initieret og styret protokol. DBCG har i den forbindelse indgået samarbejde med CIRRO mhp tilvejebringelse af data og databearbejdning. Rettigheder i studiet administreres i hht DBCG's retningslinier.

10.0 ETISKE BETRAGTNINGER

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først, når det er godkendt af Etisk Komite for Region Midt.

Protokollen omfatter en arm med eksperimentel behandling. På hvert strålecenter udpeges en protokolansvarlig, som er ansvarlig for, at hver patient før inklusion i studiet er fuldt informeret såvel mundtligt som skriftligt om formålet med studiet, og om hvorledes studiet kommer til at forløbe. Der skal gøres rede for virkninger og bivirkninger ved at deltage i studiet. Hver patient vil modtage en patientinformationsfolder, som specifikt er lavet til nærværende studie, og som opfylder danske retningslinier for patientinformation. Patientens fordel ved at deltage i studiet vil være at blive behandlet kun 15 gange i forhold til standard 25 gange. Da hidtidige publicerede resultater med anvendelse af de doseringer, som bruges i denne protokol, ikke har vist forskel mellem behandlingerne, forventes der ikke yderligere fordele eller ulemper for patienten (se venligst indledningen). Det vil både mundtligt og skriftligt fremgå, at patienten på ethvert tidspunkt kan vælge at trække sig fra studiet uden at angive nogen grund. Hvis hun vælger at modtage standard strålebehandling, vil det blive helbryst-bestråling med 50 Gy / 25 fraktioner. Før randomisering skal der foreligge underskrevet informeret samtykke.

11.0 TILBAGETRÆKNING AF TILSAGN OM DELTAGELSE I STUDIET

Patienter, som af en eller anden grund ikke modtager den behandling, som de er randomiseret til, skal behandles efter lægens bedste skøn. Analysen af deres data vil imidlertid ske efter "intention to treat"-princippet. Medmindre patienten frabeder sig det, skal hun følges ligesom alle andre i studiet mht det primære og de sekundære endepunkter (morbiditetsvurderingerne samt opgørelse over recidiver). For de patienter, som ikke modtager den planlagte behandling eller som senere trækker sig ud af studiet, skal der ske en rapportering, også gerne med angivelse af årsag til, at patienten ikke ønsker at fortsætte i studiet, således at der til enhver tid kan gøres rede for de randomiserede patienter. Med henblik på at minimere frafald skal patienten før randomisering gøres opmærksom på den mere detaljerede opfølgning herunder med fotografier, således at hun allerede på det

tidspunkt kan fravælge studiet. Patienten er imidlertid i sin fulde ret til på ethvert tidspunkt at trække sig fra studiet, også uden at angive årsagen til det.

12.0 ØKONOMISKE FORHOLD

Denne protokol er initieret og udarbejdet fra DBCG's Radioterapi Udvalg, og protokollen bliver landsdækkende. Der gives allerede strålebehandling til alle de patienter, som kan indgå i protokollen, og således er de økonomiske midler allerede til stede i afdelingerne til selve strålebehandlingen. Med hensyn til den opfølgende kontrol af patienterne vil udgifterne til dette blive dækket over de forskellige afdelingers budget, idet dette ses som en driftsomkostning.

Der er økonomiske midler sv.t. 2 årsværk tilstede til aflønning af akademisk arbejde i dette studie bevilget fra CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for Interventional Research in Radiation Oncology).

Hovedinvestigator og de protokolansvarlige i denne protokol har ingen økonomiske interesser i denne protokol.

13.0 REFERENCER

- (1) Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, Madsen EH. The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Radiother Oncol* 9:1-11, 1987.
- (2) Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1219-2128, 2000
- (3) Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1143-50,
- (4) Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 9: 331-341, 2002.
- (5) Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371:1098-107, 2008.
- (6) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-65, 2007.
- (7) Spooner D, Stocken DD, Jordan S et al A randomised controlled trial to evaluate both the role and optimal fractionation of radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. Poster 5125, SABCS 2008.
- (8) Owen JR, Ashton A, Bliss JM et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 7: 467-471, 2006
- (9) ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU); 1993
- (10) Johansen J, et al. Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment: results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer. *Acta Oncologica* 41:369-380, 2002
- (11) Johansen J, et al. Effect of adjuvant systemic treatment on cosmetic outcome and late normal-tissue reactions after breast conservation. *Acta Oncologica* 46:525-533, 2007
- (12) Cardoso JS, Cardoso MJ. Towards an intelligent medical system for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment. *Artif Intell Med* 40: 115-126, 2007

(13) Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al GS. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J. Cancer* 37: 189-97, 2001.

TILLÆG

Tillæg I. DBCG kosmese og funktionelt scoringsskema, justeret udgave af oprindeligt skema fra Johansen et al (10, 11)

Kosmetiske og funktionelle resultater efter tumorektomi og adjuverende stråleterapi					
Navn		CPR. Nr.		Figur	
Us. dato		Sygehus		Signatur	
Vægt og højde					
Rygeranamnese	Pakkeår		Aktuel ryger?	0. Nej	1. ja
Onkoplastisk kirurgi før stråleterapi?				0. Nej	1. ja
Specialist rapporteret morbiditet					
Dyspigmentering					
Anfør venligst om farven er mørkere eller lysere		mamma		0. Ingen farveforskel på brysterne, såvel hud som brystvorte.	
		boost		1. Brystvorte <u>eller</u> hud på behandlet bryst lysere/mørkere end på ubehandlet side.	
				2. <u>Både</u> brystvorte <u>og</u> hud på behandlet bryst lysere/mørkere end på ubehandlet side.	
				3. Dramatisk forskel i farve mellem behandlet og ubehandlet bryst, enten sv.t. brystvorte eller huden eller begge dele.	
Telangiektasier					
		mamma		0. ingen	
		boost		1. $<1/\text{cm}^2$	
				2. $1-4/\text{cm}^2$	
				3. $>4/\text{cm}^2$	
Fibrose					
		mamma		0. ingen	
		boost		1. ganske let følelig	
				2. tydelig fasthed	
				3. meget udtalt fasthed, indtrækning og fixering	
Arrets udseende					
				0. stort set usynligt	
				1. synligt, men på-virker ikke det kosmetiske resultat	
				2. synligt og påvirker det kosmetiske resultat i nogen grad	
				3. synligt og trækker det kosmetiske resultat betydeligt ned	
Ødem					
		mamma		0. ingen	
				1. asymptomatisk	

		2. symptomatisk 3. sekundær dysfunktion
Andet f.eks. postoperativ serom/hæmatom eller lokal-infektion, hjerte/lunge/thoraxvæg morbiditet		
Samlet kosmetisk vurdering (subjektivt)		
0. Særdeles tilfredsstillende. Symmetri, og normal kontur uden synlig deformiteter eller hudforandringer og ingen væsentlig konsistensforøgelse. 1. Tilfredsstillende. Let asymmetri og/eller let deformitet og/eller let øget pigmentering/telangiectasier og/eller let ødem i mamma og/eller nogen konsistensforøgelse. 2. Acceptabelt. Tydelig asymmetri og/eller tydelig deformitet og/eller tydelig øget pigmentering/telangiectasier og/eller ødem i mamma og/eller udbredt fibrose. 3. Uacceptabelt. Udtalt asymmetri og/eller svær deformitet og/eller svær dyspigmentering/telangiectasier og/eller ødem i mamma og/eller svær fibrose eller nekrose.		

PATIENTRAPPORTERET MORBIDITET			
Smerter	mamma		0. ingen 1. af og til 2. hyppigt 3. konstant
Analgetika			0. ingen 1. af og til milde 2. hyppigt milde 3. opiod-krævende
Sensibilitetsnedsættelse	mamma		1. ingen 2. let 3. moderat 4. svær
Kropsbevidsthed			1. føler stor selvtillid 2. føler mindre selvtillid, mindre feminin 3. mangler selvtillid, undgår at spejle sig 4. skammer sig over sin krop
Klæder sig anderledes	0. nej		1. ja

Tillæg II. Guide i forbindelse med fotografi

Digitale fotografier tages ved indgang i studiet (postoperativt) før start på strålebehandling og derpå år 1, 2, 3, 4, 5, og 10 efter strålebehandling. Derudover skal der tages fotografier på det tidspunkt, hvor der ved en konsultation kommer kendskab til en \geq grad 2 senfølge efter strålebehandlingen. Der vil blive indkøbt ens digitalkameraer til alle deltagende strålebehandlingsafdelinger, og billederne skal tages efter ens retningslinier. De personer, som er ansvarlige for at tage fotos, skal deltage i en workshop, før de kan tage fotos til studiet.

1. Placer patienten i stående position mod en hvid baggrund.
2. Der påsættes en hvid seddel (ca 10 x 10 cm) på patientens skulder på den ikke-behandlede side med protokolnavn, patientens protokolnummer samt en dato for foto. Dette mhp dels fotoidentifikation men også for bedre at kunne behandle billedet i fotoshop.
3. Marker med tusch i midtlinien den nedre afgrænsning af jugulum samt et punkt 25 cm caudalt herfra mhp at kunne beregne målestoksforhold.
4. Tag to frontale billeder af brystområdet, et med hænderne ned langs siden, og et med armene løftet så højt som muligt over hovedet. Billedets overkant skal inkludere halsen og underkanten skal være i niveau med umbilicus. Patientens ansigt skal ikke med på billedet.
5. Tag 1 sidebillede (ca vinkelret ind på brystet) fra den behandlede side med armene løftet op så højt som muligt.
6. Gem billederne elektronisk. Filformatet skal være jpeg. Billederne gemmes hos en kontaktperson på hvert strålecenter indtil de skal anvendes ved dataanalyse.

Billederne vil som udgangspunkt blive evalueret baseret på retningslinier beskrevet af Cardoso et al (12).

Tillæg III BODY IMAGE SCALE

I dette spørgeskema bliver du spurgt om, hvad du synes om din fremtræden, og om de ændringer, du har oplevet i din krop efter konstateringen af sygdommen og behandlingen af den. Vær venlig at læse spørgsmålet grundigt og derpå sætte et tydeligt kryds svarende til det svar, som kommer nærmest den følelse, som du har oplevet i løbet af den sidste uge. Oversat fra reference (13).

	Slet ikke	Lidt	Meget	Rigtig meget
Har du følt dig selvsikker omkring dit ydre?				
Har du følt dig <u>mindre</u> fysisk tiltrækkende som en følge af din sygdom og behandling?				
Har du være <u>utilfreds</u> med dit udseende, når du har været påklædt?				
Har du følt dig <u>mindre</u> feminin/maskulin som følge af din sygdom eller behandling?				
Har du svært ved at se på dig selv nogen?				
Har du følt dig mindre sexuel attraktiv som en følge af din sygdom eller behandling?				
Har du undgået folk pga den måde du oplever dit udseende?				
Føler du, at behandlingen har efterladt din krop mindre hel?				
Er du utilfreds med din krop?				
Er du utilfreds med udseendet af dit ar?				

Tillæg IV, translational forskning

FORSØGSPROTOKOL

Prædiktation af risiko for stråleinduceret fibrose ud fra *TGFB1* position -509 genotype og genekspressionsmønsteret i fibroblaster efter bestråling in vitro

Tillægsprotokol til protokollerne ”Hypofraktioneret versus normofraktioneret helbrystbestråling til lymfeknude-negative brystkræftpatienter: et randomiseret fase II studium” (CIRRO IP030209) og ”Delbrystbestråling *versus* helbrystbestråling til kvinder ≥ 60 år opereret med brystbevarende operation for tidlig brystkræft: et randomiseret fase II studium” (CIRRO IP030109)

Baggrund

Strålebehandling medfører potentielt en række forskellige bivirkninger. I forbindelse med kurativt intenderet strålebehandling udgør risikoen for stråleinduceret fibrose ofte en væsentlig dosislimiterende faktor. Flere fund peger i retning af, at den enkelte patients strålefølsomhed afhænger af individuelle biologiske forhold, herunder af genetiske faktorer (1,2). Såfremt det var muligt på forhånd at forudsige den enkelte patients risiko for udvikling af stråleinduceret fibrose, ville behandlingsstrategien kunne individualiseres. Endvidere vil en øget forståelse af de mekanismer der ligger til grund for fibroseudvikling potentielt muliggøre farmakologisk intervention overfor stråleinduceret fibrose.

TGFBI-polymorfier og risiko for stråleinduceret fibrose

TGF-beta 1 er et cytokin, som antages at spille en central rolle i de processer, der fører til udvikling af stråleinduceret fibrose (3). En række mindre studier har demonstreret en sammenhæng mellem enkeltbase-polymorfier i genet for TGF-beta 1 (*TGFBI*) og risikoen for udvikling af fibrose efter strålebehandling for brystcancer (2). Særligt har interessen samlet sig om polymorfien position -509 C>T. Således har to mindre studier demonstreret en overrisiko for stråleinduceret fibrose i brystet efter post-lumpektomi strålebehandling svarende til en OR på henholdsvis 3,4 og 3,8 for patienter med TT genotypen i *TGFBI* position -509 (4,5). Ligeledes har en række andre studier vist signifikant øget risiko for forskellige senskader efter strålebehandling blandt patienter med et eller flere T alleler i *TGFBI* position -509 (6,7,8). Imidlertid har ovenstående sammenhæng ikke kunnet eftervises et studie omfattende 120 patienter strålebehandlet for brystkræft (9). Der er således behov for et veldimensioneret studie for at fastslå *TGFBI* position -509 genotypens indflydelse på risikoen for udvikling af strålebetinget fibrose.

Genekspressionsmønster efter bestråling in vitro og risiko for udvikling af stråleinduceret fibrose

Et tidligere studie omfattende 31 brystcancerpatienter har vist, at der er en mulig sammenhæng mellem klinisk strålefølsomhed og genekspressionsmønsteret i fibroblaster efter bestråling in vitro. Som led i studiet blev der etableret en prædiktiv model baseret på den transkriptionelle aktivitet af 16 udvalgte gener. Ved hjælp af denne model var det muligt at inddele materialet i patienter med henholdsvis øget og reduceret risiko for fibroseudvikling. Modellen omfattede gener med relation til processer såsom proliferation, apoptose, celleadhæsion, elimination af reaktive ilt-radikaler samt remodellering af ekstracellulær matrix (10). Studiets fund er imidlertid aldrig blevet efterprøvet i en uafhængig patientkohorte.

Patienter, som strålebehandles i henhold til DBCGs protokoller om hypofraktionering og delbrystbestråling, får i forbindelse med deres rutinekontrol foretaget en ret omfattende bivirkningsregistrering inklusiv undersøgelse for subkutan fibrose. Ligeledes er den anvendte behandlingsteknik kendt i detaljer. Såfremt fibroblastkultur etableres fra disse patienter, vil kohorten, qua sin relativt store størrelse, udgøre et egnet materiale til efterprøvning af ovennævnte tidligere fund.

Slutteligt vil tilvejebringelse af konsekutive blodprøver fra patienterne muliggøre undersøgelse af forskellige serummarkører og deres sammenhæng med udviklingen af stråleinduceret fibrose (11).

Studiet af sådanne cytokiner i serum vil kunne komplementere studiet af genekspressionsmønstre in vitro ved at give indblik i de processer, der fører til stråleinduceret fibrose in vivo.

Formål

Formålet med undersøgelsen er prospektivt at efterprøve nedenstående to hypoteser:

- 1) Patienter med et eller to T alleler i *TGFBI* position -509 har en forøget risiko for stråleinduceret fibrose.
- 2) Ovenstående genekspressionsprofil kan anvendes til at identificere patienter med henholdsvis øget og reduceret risiko for stråleinduceret fibrose.

Som anført nedenfor vil tilvejebringelse af biologisk materiale fra kohorten også åbne mulighed for mere eksplorerende og hypotese genererende studier.

Statistiske betragtninger og styrkeberegning

Det antages, at der i alt vil blive inkluderet ca. 1.500 patienter i DBCGs protokoller om hypofraktionering og delbrystbestråling. Det skønnes at ca. 750 af disse vil acceptere deltagelse i nærværende tillægsprotokol. Under forudsætning af en fibrosehyppighed (grad 2 eller mere) i hele kohorten på 10% (svarende til 75 events) og en 9:1 fordeling af genotyper (forventet fordeling af CC og CT versus TT i *TGFBI* position -509) vil studiet have knap 75% styrke til at detektere en 2.5 fold øget fibroserisiko blandt patienter med TT genotypen og over 90% styrke til at påvise en 3 fold øget risiko for fibrose blandt patienter med TT genotypen. Under forudsætning af en 1:1 fordeling af genotyper (forventet fordeling af CC versus CT og TT i *TGFBI* position -509) har studiet ca. 95% styrke til at påvise en 2 fold øget fibroserisiko blandt patienter med CT eller TT genotype. Sidstnævnte betragtninger forventes også at være gyldige for undersøgelsen af genekspressionsmønstre. Alle beregninger forudsætter en-sidet test og $\alpha = 0,05$.

Inklusionskriterier

- Patienten inkluderet i DBCGs studier om hypofraktioneret strålebehandling eller delbrystbestråling.
- Informeret samtykke.

Metoder

I forbindelse med at den enkelte patient inkluderes i studiet, vil der blive taget en lille overfladisk hudbiopsi. Alternativt kan biopsien tages i forbindelse med en af de efterfølgende kontrolundersøgelser. I forbindelse med patientens inklusion i studiet samt ved kontrolundersøgelserne 1, 2, 3, 4, 5 og 10 efter strålebehandlingen skal der tages en veneblodprøve

bestående i 1 stk EDTA-glas 10 ml samt 1 stk serum-glas 10 ml. Disse centrifugeres umiddelbart og serumkomponenten nedfryses.

Fra hudbiopsien vil der blive etableret fibroblastkultur (12). DNA fra de dyrkede fibroblaster vil blive anvendt til analyse af enkeltbase-polymorfier i TGF beta 1 genet, herunder særligt position -509 C>T polymorfien (7). Andre polymorfier med mulig indflydelse på fibroserisikoen vil eventuelt kunne undersøges senere. De dyrkede fibroblaster vil endvidere blive anvendt til undersøgelse af gen-ekspressionsmønstret efter bestråling *in vitro*. I første omgang vil den prædiktive værdi af den tidligere etablerede test omfattede ekspressionen af 16 gener blive efterprøvet (10). Mere eksplorerende genekspressionsstudier baseret på mikro-arrayteknologi vil også kunne udføres. De indsamlede serumprøver vil kunne danne udgangspunkt for undersøgelse af bestemte serummarkører eller bredere 'proteom-studier'.

Ved brug af relevante statistiske metoder vil det blive forsøgt at etablere korrelater mellem ovenstående biologiske markører og det kliniske normalvævsrespons på strålebehandlingen, primært fibroseudvikling.

Materialet vil eventuelt kunne indgå som en del af større studier som led i internationalt samarbejde.

Biobank

Biologisk materiale udtaget fra patienterne i denne protokol vil blive gemt i en biobank. Biobanken vil blive administreret i hht gældende regler for biobanker.

Etik

Deltagelse forudsætter informeret samtykke. Patienten kan til enhver tid trække sig ud af undersøgelsen, hvorefter det biologiske materiale vil blive destrueret. Udover biopteringen og blodprøvetagningen medfører studiet ikke ubehag for patienten. Fraset udvikling af et ganske lille ar vurderes der ikke at være nogen reel risiko for varige men eller skader. Patienternes tidsforbrug i forbindelse med bioptering og blodprøvetagning er minimal og vil som udgangspunkt ikke kræve fremmøde, udover hvad der er planlagt som led i efterkontrollen. Der vil udelukkende blive foretaget analyse af biologiske markører, der relaterer sig til udviklingen af normalvævsskader. Der vil således ikke blive undersøgt for (genetiske eller andre) markører, der vides at give information om andre prognostiske forhold eller sygdomsrisiko for patienten eller dennes slægtninge. Der kan først laves laboratorieundersøgelser på det indsamlede materiale, når der er fremsendt ansøgning om dette til den Videnskabetiske Komite, og Komiteen har givet sin accept.

Praktiske forhold omkring bioptering

Biopsien tages medialt på overarmen. Biopsien har sædvanligvis en størrelse, der er mindre end et riskorn. Efter afspritning af huden tages biopsien ved, at der med en krum pincet klemmes på huden, så der fremkommer en ganske lille fold. Den del af hudfolden, der prominere op over pincetten, bortskæres med et skalpelblad. Efterfølgende påsættes et plaster. Der er sædvanligvis ikke behov for bedøvelse af nogen art. Biopsien anbringes umiddelbart i næringsmedie, hvorefter

den i en dertil indrettet transportcontainer sendes med almindelig post til; Afdeling for eksperimentel klinisk onkologi, Bygning 5, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, 8000 Århus C.

Referencer

- 1) [Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles?](#) Andreassen CN. Acta Oncol. 2005;44(8):801-15.
- 2) [Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy.](#) Alsner J, Andreassen CN, Overgaard J. Semin Radiat Oncol. 2008 Apr;18(2):126-35.
- 3) [TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?](#) Martin M, Lefaix J, Delanian S. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):277-90.
- 4) [Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients.](#) Quarmby S, Fakhoury H, Levine E, Barber J, Wylie J, Hajeer AH, West C, Stewart A, Magee B, Kumar S. Int J Radiat Biol. 2003 Feb;79(2):137-43.
- 5) [The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes.](#) Giotopoulos G, Symonds RP, Foweraker K, Griffin M, Peat I, Osman A, Plumb M. Br J Cancer. 2007 Mar 26;96(6):1001-7.
- 6) [Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes.](#) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Overgaard J. Radiother Oncol. 2003 Nov;69(2):127-35.
- 7) [TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer.](#) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, Homewood J, Bliss J, Yarnold J. Radiother Oncol. 2005 Apr;75(1):18-21.
- 8) [TGFB1 single nucleotide polymorphisms are associated with adverse quality of life in prostate cancer patients treated with radiotherapy.](#) Peters CA, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Burri RJ, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1;70(3):752-9.
- 9) [Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM--a study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples.](#) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Sørensen FB, Overgaard J. Int J Radiat Biol. 2006 Aug;82(8):577-86.
- 10) [Radiation-induced gene expression in human subcutaneous fibroblasts is predictive of radiation-induced fibrosis.](#) Rødningen OK, Børresen-Dale AL, Alsner J, Hastie T, Overgaard J. Radiother Oncol. 2008 Mar;86(3):314-20.
- 11) [A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis.](#) Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Aug 30;33(1):99-109.
- 12) [Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy.](#) Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Radiother Oncol. 1996 Aug;40(2):101-9.

Tillæg V, protokoljusteringer

Protokoludgave 2.1 24/10/2009

Pr. 24.10.2009 er der justeret sv.t. protokoludgave 2.1 pga nye retningslinier for kirurgiske resektionsmarginer indført pr 6. oktober 2009. Ændringerne består i følgende:

Patienten vurderes radikalt opereret for invasiv cancer, hvis der ikke er tumor i selve snitkanten.

RT-udvalget har valgt, at der ved kirurgisk margin <2mm skal tilbydes boost mod tumorlejet med 16 Gy / 8 fraktioner udover helbrystbestråling.

I tilfælde af DCIS gælder efter ny retningslinie, at margin <5mm giver indikation for strålebehandling. Hvis der er margin <2mm skal patienten tilbydes boost mod tumorlejet med 16 Gy / 8 fraktioner.

I protokollen er der jf. dette justeret svarende til punkt 2.0 og punkt 4.0 afsnit 2.

Ændringerne er godkendt af den Videnskabetiske Komite 13. oktober, 2009.