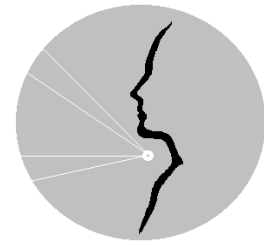


DAHANCA.dk

Danish Head and Neck Cancer Group



DAHANCA 30

Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profil vejledt nimoral behandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-hals karcinomer

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

Godkendt af Den Videnskabsetiske Komité for Region Midt XXXXXX
Anmeldt til www.clinicaltrials.gov (ID-nr: XXXXX).

Godkendt af Datatilsynet (J.nr. 2013-58-0026 J.nr. 1-16-02-249-14)

Protokol udarbejdet af DAHANCA Sekretariat
ved

Kasper Toustrup/Jens Overgaard
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Aarhus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, Bygning 5
DK-8000 Aarhus C, DK

E-mail: jens@oncology.au.dk, kasper@oncology.au.dk

Version 1.1

24. august 2015

Projektet er støttet af Kræftens Bekæmpelse

INDHOLD:

- 1. Protokol organisations:**
- 2. Synopsis:**
- 3. Introduktion:**
 - 3.1. Baggrund
 - 3.2. Titel
- 4. Mål:**
 - 4.1. Formål med studiet
 - 4.2. Endepunkter
- 5. Studiedesign:**
 - 5.1. Studietype
 - 5.2. Design
 - 5.3. Patienter, diagnose og inklusionskriterier
 - 5.4. Antal patienter og statistiske overvejelser
- 6. Behandlingsplan:**
 - 6.1. Hypoxi-klassifikation
 - 6.2. Inklusion
 - 6.3. Randomisering
 - 6.4. Behandling
- 7. Klinisk evaluering, laboratorietests og follow up:**
 - 7.1. Inden behandlingsstart
 - 7.2. Under behandling
 - 7.3. Efter behandling
- 8. Øvrige:**
 - 8.1. Bivirkninger, risici og ulemper
 - 8.2. Data
 - 8.3. Øvrige formelle/juridiske aspekter
 - 8.4. Økonomi
 - 8.5. Etik
 - 8.6. Tidsramme
 - 8.7. Publikation
- 9. Appendiks**
 - 9.1. Protokolresume/lægmandsbeskrivelse
 - 9.2. Patientinformation
 - 9.3. Tilladelse til forskningsmæssig brug af væv
 - 9.4. Samtykkeerklæring DAHANCA 30
 - 9.5. Inklusionsformular DAHANCA 30
 - 9.6. DAHANCA 30: Flowchart
 - 9.7. Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30
 - 9.8. DAHANCA 30: guide til patolog
 - 9.9. Referenceliste

1. PROTOKOL ORGANISATION

DAHANCA sekretariat
Afd. For Eksp. Klinisk onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bld. 5, 8000 Aarhus C
Tlf +45 78462620, Fax +45 86197109

Forsøgsansvarlig investigator:
Prof. Jens Overgaard
jens@oncology.au.dk tlf.: 40272629

Protokol manager:
Læge Kasper Toustrup
kasper@oncology.au.dk tlf.:28775990

DELTAGENDE AFDELINGER

Finsencentret, ONK 5073
H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Protokol ansvarlig investigator:
Afdelingslæge Anita .Birgitte Gothelf
anita.birgitte.gothelf.01@regionh.dk

Onkologisk afd.
Amtssygehuset i Herlev
Herlev Ringvej, 2730 Herlev

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Elo Andersen
elo.andersen@regionh.dk, tlf: 38682709

Onkologisk afd. R
Odense Universitetshospital, 5000 Odense C

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Jørgen Johansen
j.johansen@dadlnet.dk, tlf

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

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Hanne Primdahl
hannprim@rm.dk, tlf: 78461690

Onkologisk afd.
Aalborg Sygehus, 9100 Aalborg

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Lisbeth J. Andersen
lja@rn.dk, tlf: 99321111

Onkologisk afd.
Næstved Sygehus

Overlæge Zahra Taheri Kadkhoda
ztk@regionsjaelland.dk

Hypoxi-klassificering og randomisering:

Hypoxi-klassificering vil blive foretaget på EKO (Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi).

3 ufarvede tumorsnit, (7µm, FFPE) fra primær tumor fremsendes til:

DAHANCA 30

Att: Mogens Johansen

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Bygn.5,2sal, 8000 Århus C.

Randomisering: DAHANCA sekretariatet står for registrering og randomisering.Kontakt: Lene Skovlund, skovlund@oncology.au.dk, tlf:78462620, Fax:86197109

2. SYNOPSIS:

DAHANCA 30:

Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profil vejledt nimoral behandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-hals karcinomer.

Baggrund:

Nimoral er en per oral hypoxisk radiosensitizer, som givet konkomitant med stråleterapi er vist at forbedre stråleeffektiviteten i iltfattige kræftknuder i hoved-halsregionen(1).

Præparatet gives i dag til næsten alle strålebehandlede patienter med planocellulære hoved-hals carcinomer (undtagen små glottis tumorer), velvidende at det formentlig kun er virksomt hos undergruppen, med de mest ilt-fattige kræftknuder. Denne gruppe patienter, har man hidtil ikke været i stand til særskilt at identificere.

-Med en udviklet hypoxi gen-profil tyder det på, at det nu er muligt udpege såvel de iltfattige svulster, der har gavn af nimoral (respondere), som de iltrige svulster, hvor stoffet ikke har den store betydning (non-respondere)(2, 3).

-Ved at undlade brug af nimoral hos gruppen af non-respondere kan disse patienter spares for bivirkninger til præparatet. Bivirkningerne er hovedsageligt betydelige kvalme og madlede, hvilket har relevans, hos patientgruppen, vis ernæringssituation i forvejen er belastet under kemo-strålebehandling (4, 5).

Primære formål med undersøgelsen:

At eftervise, hvorvidt hypoxi gen-profilen kan udpege patienter som ikke har gavn af hypoxisk modifikation med nimoral under deres strålebehandling.

Diagnose og inklusionskriterier:

Alle planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til DAHANCA's retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimoral under den primære strålebehandling, og som ikke er kandidater til andre DAHANCA protokoller.

Metode og studiedesign:

Klinisk randomiseret non-inferiority studie.

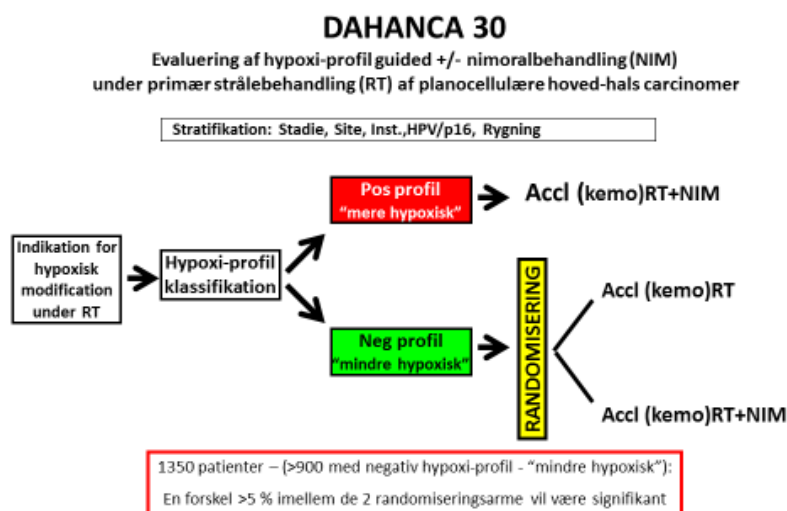


Fig.1.

Behandlingsplan (appendiks 9.6. DAHANCA 30 flowchart):

- a. Hvis planocellulært carcinom (HNSCC) i er påvist en biopsi fra primærtumor i pharynx/larynx, er patienten potentielt kandidat til DAHANCA 30 og der fremsendes tumorsnit til EKO (afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitetshospital), mhp hypoxi gen profilering og klassifikation.
- b. Hvis behandlingsplanen inkluderer nimoral, skal patienten ved **første fremmøde på onkologisk afdeling** informeres mundtligt og skriftligt om DAHANCA 30 studiet, og at biopsien fra deres kræftknode undersøges for, om kræftcellerne antages at vokse under normale eller lave ilt-forhold.
- c. Ved **opfølgende samtale**, hvor stråleplanen er færdig, bør status fra hypoxi gen-profilen foreligge. Patienten accepterer eller afviser indgang i studiet.
 -Ved accept udfyldes DAHANCA 30 inklusion og DAHANCA sekretariatet kontaktes mhp randomisering og informerer om strålebehandlingen skal suppleres med nimoral eller ej.
 -Hvis patienten ikke ønsker inklusion i studiet, vil der blive behandlet med nimoral efter vanlige DAHANCA retningslinjer.
- d. Patientens strålebehandling er som vanligt efter DAHANCA's nationale retningslinjer (<https://www.dahanca.oncology.dk/>) (fraset den supplerende nimoral behandling, der stratificeres og randomiseres i henhold til hypoxisk gen-klassifikation

Evaluering og statistiske overvejelser:

Primære endepunkt: Loko-regional kontrol.

Sekundære endepunkter: Event-free overlevelse, Overlevelse, Akut og sen morbiditet.

Studiet forventes at køre indtil der er 450 patienter randomiseret til hver studie-arm eller antallet af primære events overstiger 187.

Der planlægges interim analyse efter 12 og 24 måneder eller efter 300 og 600 pts (hvad der end måtte komme først), mhp at detektere en evt forskel større end 5% imellem grupperne. Såfremt analyserne viser signifikant dårligere loko-regional kontrol i gruppen, der randomiseres til ÷ nimoral, skal studiet afbrydes og tidligere DAHANCA retningslinjer vedrørende nimoral behandling genoptages.

3. INTRODUKTION:

3.1. Baggrund

Hovedhals kræft (Head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) er den 5. hyppigste kræftform på verdensplan og hyppigheden er stigende. HNSCC er associeret med en række risikofaktorer som inkluderer rygning, overforbrug af alkohol samt tidligere infektion med humant papilloma virus - HPV(6). Sygdommen er oftest loko-regional og spredning ses hyppigst svarende til halsens lymfeknuder, hvorimod fjernmetastaser er mindre hyppigt. Afhængigt af site, tumorstadiet og spredning er behandlingen stråleterapi, kirurgi eller en kombination af disse modaliteter.

Strålebehandlingen og dens biologiske effekt er gennem tiden, ved en række modificerende tiltag, optimeret, hvilket er vist at have forbedret resultatet både hvad angår loko-regional kontrol, sygdoms specifik og samlet overlevelse. De biologisk modificerende tiltag inkluderer ændret fraktionering (accelerering og hyperfraktionering)(7, 8), hypoxisk modifikation (hyperbar ilt, nimoral)(9) og concomitant kemo-radioterapi(10). Disse modifikationer er særskilt testet i en lang række randomiserede studier og yderligt evalueret i metaanalyser, hvorfor der i dag antages at være level 1a evidens for deres effekt.

Alle tre behandlingsprincipper har også været undersøgt i kliniske DAHANCA protokoller, og baseret på den erfaring er det i DAHANCA regi påvist at alle 3 behandlingsmodaliteter signifikant forbedrer effekten af strålebehandlingen. Af samme årsag anvendes i Danmark alle tre tiltag ved strålebehandlingen af HNSCC, når indikationerne og patientens performance i øvrigt tillader det.

Hvor modifikation i form af accelereret stråleterapi og konkomitant kemostråleterapi har vundet bredt indpas i internationale behandlingsregimer, har anvendelsen af hypoxisk modifikation haft en langt mindre udbredelse. Et af det mest omfattende studier af hypoxisk modifikation har været det randomiserede DAHANCA 5 studie som påviste at den hypoxiske stråle sensitizer nimorazol (nimoral) signifikant forbedrede effekten af stråleterapi ved HNSCC. På det grundlag blev nimoral indført som standard behandling i Danmark (og Norge) siden 1990'erne.

Selv om en meta-analyse fra 2011 har påvist at hypoxisk modifikation af strålebehandling ved HNSCC har signifikant positiv virkning på loko-regional tumor kontrol og overlevelse (9), har man været tilbageholdende med at indføre denne behandling internationalt, formodentlig for behandlingen kan være lidt vanskelig og bivirkningsfyldt, og at flere internationale (mindre) kliniske forsøg med hypoxiske sensitizere eller hypoxiske toxiner har været inkonklusive(11). En mulig årsag til disse inkonklusive internationale studier kan være, at man ikke har haft mulighed for præ-terapeutisk at udpege de mest hypoxiske tumorer og dermed selektivt at vurdere effekt af hypoxisk modifikation i de tumorer hvor effekten forventes at være størst. Hvis en relativt stor andel af patienterne i de inkonklusive studier har haft ikke-hypoxiske tumorer og derfor været non-respondere til behandlingen, kan det have influeret på resultaterne og maskeret en reel effekt. Heller ikke i DAHANCA 5 studiet havde man kendskab til præ-terapeutisk hypoxisk status. Studiet var imidlertid af en sådan størrelse, at en signifikant effekt af interventionen (nimoral) kunne detekteres selv med en effekt hos kun en subgruppe af de inkluderede patienter (ca 1/3).

Med en nylig udvikling af en hypoxi gen-profil er en klinisk anvendelig vurdering af tumors hypoxiske status blevet mulig(2,3,18-20). Princippet bag gen-profilen er, at den enkelte tumors hypoxiske status vurderes og klassificeres på baggrund af det samlede udtryk af en række hypoxi-

responsive geners aktivitet i tumor. Dermed klassificeres en tumor som hypoxisk, hvis dens metabolisme er forenelig med vækst under hypoxiske forhold (2,3,12). Udviklingen af denne profil har været mulig med baggrund i et klinisk dataset, hvor man havde adgang til korresponderende ilt-elektrode målinger og gen-expressionmåling fra 58 HNSCC(13). Hypoxi gen-profilen er uafhængigt testet i det oprindelige DAHANCA 5 studie, hvor den udpegede en undergruppe på ca. 1/3 af tumorerne, hvor patienten havde gavn af nimoral sammen med strålebehandlingen (Fig.2A og C). De resterende 2/3 havde statistisk set ikke gavn af præparatet (Fig.2B og D). Ved interaktions-analyse var der signifikant forskel på responset til nimoral i de to grupper og ikke mindst var resultatet ensartet i gruppen af forventede non-respondere uanset nimoral eller ej (se figur)(2).

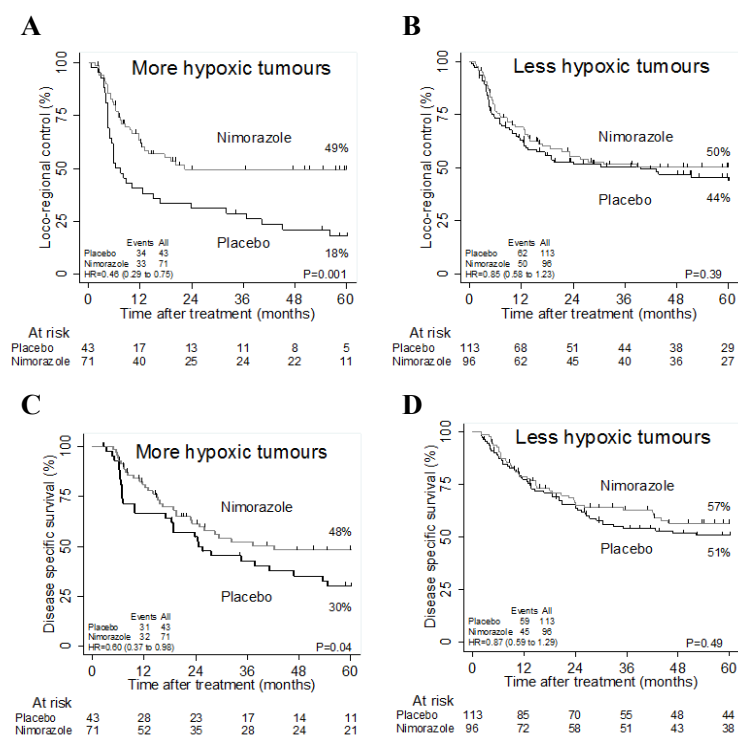


Fig.2.

At hypoxi gen-profilen udviser prediktive egenskaber for at udpege/klassificere tumorer, hvor patienten har gavn af hypoxisk modifikation med nimoral såvel som at identificere tumorer, hvor patienten ikke har gavn af præparatet, har givet anledning til overvejelsen om nogle patienter overbehandles og får unødvendige bivirkninger, når nimoral gives til alle som del af standardbehandlingen. Dette forhold har ikke mindst relevans, da kemostråleterapi i sig selv allerede er ernæringsbelastende for mange patienter(5).

Værdien af hypoxi-profilen som en prediktiv test bliver for øjeblikket undersøgt i 2 international kliniske studier (EORTC 1219/DAHANCA 29 (se www.DAHANCA.dk), hvor patienter med HPV-neg HNSCC randomiseres til accl. kemostråleterapi +/- konkomitant nimoral, og NIMRAD (16), der er en gentagelse af det oprindelige DAHANCA 5 studie), Begge disse studier vurderer indikationen for nimoral i forbindelse med stråleterapi. I Danmark er situationen imidlertid den at vi allerede giver nimoral behandling, og nærværende DAHANCA 30 studie har derfor til hensigt at vurdere hvorvidt nogle af de danske patienter kan undvære nimoral behandling uden at deres kurabilitets muligheder forringes

I EORTC 1219/DAHANCA 29 studiet indgår ikke HPV/p16-positive oropharynx tumorer. Da HPV/p16-positive oropharynx tumorer imidlertid udgør en stadig stigende andel af nydiagnosticeret

hoved-halskræft er der behov for et yderligere studie, hvor de prediktive egenskaber, hvad angår udpegning af non-respondere, eftervises uantset HPV/p16-status. Formålet med DAHANCA 30 studiet er derfor ikke at eftervise, hvorvidt hypoxi gen-profilen kan udpege respondere til nimoral-behandling, hvilket gøres i EORTC-1219/DAHANCA 29. Derimod ønskes det afklaret hos både HPV/p16-positive og HPV/p-16 negative tumorer, hvorvidt non-respondere kan identificeres, så denne patientgruppe kan spares for bivirkningerne til nimoral.

Bivirkningerne til nimoral er væsentligst kvalme og madlede, hvilket især kan skabe problemer i form af et afledt vægttab og behov for sondeernæring. Med baggrund i bivirkningerne er fuld compliance til nimoral under strålebehandling fundet at være 58%(4). Dette niveau er ikke optimalt. Et yderligere mål med DAHANCA 30, udover at spare de forventede non-respondere for unødvendige bivirkninger, er derfor at øge compliance i den patient gruppe der gen-klassificeres som forventede respondere.

Det skal i øvrigt bemærkes at der også arbejdes på billeddiagnostisk udvikling af en række hypoxiske tracere(14), Disse har indtil nu væsentligst vist prognostisk anvendelighed og den prediktive kliniske værdi er uafklaret (17).

3.2. Titel:

Dansk:

DAHANCA 30: Et randomiseret non-inferiority studie af hypoxi-profil vejledt nimoral behandling i forbindelse med primær strålebehandling af planocellulære hoved-hals karcinomer

Engelsk:

DAHANCA 30: A randomized non-inferiority trial of hypoxia-profile guided hypoxic modification with nimoral during radiotherapy/chemoradiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck.

4. MÅL

4.1. Formål med studiet:

Primære formål: At vise sammenligneligt behandlingsrespons og overlevelse hos en gruppe patienter, hvor en hypoxisk gen-profil har klassificeret tumorerne som forventet non-respondere til nimoral ("less hypoxic"), og hvor de efterfølgende er randomiseret til +/- nimoral under strålebehandling/kemostrålebehandling.

Dvs: at vise, at en gruppe patienter, som kan selekteres via en gen-profil, risikofrit kan spares for bivirkningerne til nimoral.

Sekundære formål:

a) At vise reduceret vægttab, reduceret brug af sonde og reduceret patient rapporteret kvalmebelastning under strålebehandlingen hos gruppen der randomiseres til ÷ nimoral sammenlignet med de, som får nimoral.

b) At registrere compliance til nimoral

4.2. Endepunkter:

Primære endepunkt: Loco-regional control.

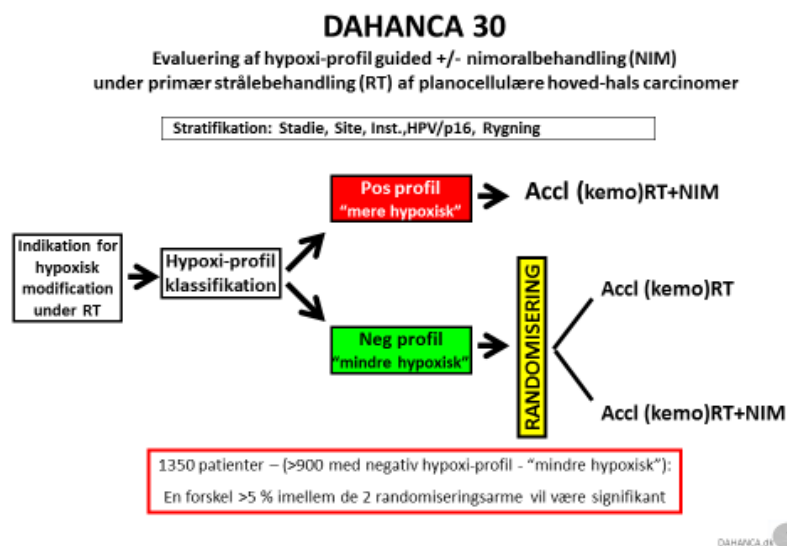
Sekundære endepunkter: Lokal kontrol (T-site), Regional kontrol (N-site), Tid til fjernmetastaser, Overall survival, Event free survival, Disease-specific survival, Akut og sen morbiditet.

5. STUDIEDESIGN

5.1. Studietype:

Klinisk randomiseret non-inferiority studie.

5.2. Design:



5.3. Patienter, diagnose og inklusionskriterier:

Overordnet set alle planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til DAHANCA's retningslinjer er indikation for hypoxisk modification med nimoral under den primære strålebehandling.

Herudover:

- a) Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
- b) Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
- c) Strålebehandling planlagt at starte inden 3 uger fra inklusion.
- d) Hypoxisk status ved gen-profil skal kunne foreligge senest ved opstart af strålebehandling.
- e) Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende follow up.
- f) Patienten må ikke være indrullet i andet og konfliktende DAHANCA studie.

5.4. Antal patienter og statistiske overvejelser:

Studiet forventes at køre indtil der er 450 patienter randomiseret til hver studie-arm eller antallet af primære events overstiger 187.

Baseret på nedenstående antagelser vil det komme ud som en signifikant forskel, hvis der er mere end 5% forskel på den loko-regionale kontrol i de to grupper:

- 900 potentielle kandidater til inklusion i DK årligt.
 - Halvdelen (450 patienter årligt) accepterer indgang i studiet.
 - 2/3 af disse har "less hypoxic" gensignatur, dvs 300 patienter kan randomiseres.
 - 300 patienter randomiseres årligt til +/- nimoral.
 - Efter 3 år vil der være 450 patienter i hver randomiseringsgruppe.
 - Der antages compliance >80% til nimoral.
 - Der antages LRC på 80% efter 3 år (aktuelle niveau).
 - Dvs i alt efter 3 år:
- | | | | | | |
|-----------|------|------|------|---|------------|
| Tid | 1 år | 2 år | 3 år | : | |
| Patienter | 150 | 150 | 150 | : | 450 (100%) |
| Events | 24 | 27 | 30 | : | 81 (18%) |

Der forventes dermed ca. 81 events i hver gruppe, hvis der ikke er forskel på behandlingsrespons og patienterne i øvrigt er ensartet fordelt.

Hvis >105 events (5%) i gruppen der randomiseres til ÷ nimoral, vil der være signifikant forskel på respons i de to grupper.

Der vil blive lavet interim analyse efter 12 og 24 måneder eller efter 300 og 600 patienter (hvad der end måtte komme først), mhp at detektere en evt større forskel. Såfremt interim analyserne viser signifikant dårligere loko-regional kontrol i gruppen, der randomiseres til ÷ nimoral, skal studiet afbrydes og tidligere DAHANCA retningslinjer vedrørende supplerende nimoral behandling genoptages.

Studiet og analyserne vil blive justeret for: Institution, Sygdomslokalisering, TNM-klassifikation, behandlingsretningslinje, p16-status vurderet ved immunhistokemi og tobak under strålebehandlingen.

6. BEHANDLINGSPLAN (se også DAHANCA 30: Flowchart (se appendiks 9.6.))

6.1 Hypoxi-klassifikation:

-Hvis biopsi-verificeret planocellulært karcinom fra primærtumor i pharynx/larynx, skal der skæres 3 ufarvede tumorsnit (formalin fixerede, paraffin indstøbte (FFPE)), som fremsendes til adressen::

DAHANCA 30,

Att: Mogens Johansen, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi (EKO),

Aarhus Universitetshospital

Nørrebrogade 44, Bygn.5, 8000 Århus C.

Dette mhp hypoxi gen-profil klassifikation (se EORTC 1219 protokol for fremgangsmåde). Tumors hypoxi-status bør dermed foreligge, når patients stråleplan er færdig og de møder til opfølgende samtale og opstart.

6.2. Inklusion:

MDT-konference:

Efter MDT-konference informeres patienten kort om diagnose, behandlingsoplæg og potentielle bivirkninger. Disse informationer vil blive uddybet ved første fremmøde på onkologisk afd.

Patienten medgives formular vedrørende ”tilladelse til forskningsmæssig brug af væv” og bedes tage stilling inden første fremmøde på onkologisk afdeling. Patienten skal informeres om, at det ikke vil få indflydelse på deres behandling, hvis de ikke ønsker at deltage.

Første fremmøde på onkologisk afdeling:

Alle potentielle DAHANCA 30 kandidater som har underskrevet standardformular vedrørende ”tilladelse til forskningsmæssig brug af væv” skal informeres mundtligt og skriftligt om DAHANCA 30 studiet og at deres biopsi undersøges for, om kræftknuden udtrykker tegn på lavt ilt-indhold.

-Angående studiet informeres de om, at vi vil tilbyde dem at være med i en undersøgelse, hvor supplerende behandling med nimoral vejledes af gen-profilens resultat.

-Dvs, hvis genprofilen peger på:

1. En iltfattig kræftknude, så skal deres strålebehandling helt sikkert suppleres med nimoral.
2. En vel-iltet kræftknude, så mener vi ikke de vil have gavn af nimoral under strålebehandlingen, hvilket vi vil eftervise med studiet.

-I DAHANCA 30 vil de vel-iltede kræftknuder ved lodtrækning blive udtrukket til enten at skulle supplere strålebehandlingen med nimoral eller stoffet vil blive undladt og dermed også dets bivirkninger undgået. Blandt de vel-iltede kræftknuder forventer vi ensartet respons på strålebehandlingen, uanset om man har fået nimoral eller ej.

-Patienterne og informerende læge vil ikke blive informeret om, hvorvidt den enkelte kræftknude blev klassificeret som vel-iltet eller iltfattig, før efter endt strålebehandling. Dette for at opretholde bedst mulig blinding og compliance under strålebehandlingen.

-Se evt **Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30, appendiks 9.7.**

Opfølgende samtale på onkologisk afdeling:

Når stråleplanen er færdig, bør status fra hypoxi gen-profilen foreligge.

-Hvis patienten opfylder inklusionskriterier i henhold til ”Inklusionsformular DAHANCA 30” og accepterer indgang i studiet kan denne efter skriftligt samtykke på ”samtykke erklæring DAHANCA 30” inkluderes. Ved ”less” hypoxic tumor kan patienten randomiseres til +/- nimoral. Ved ”more” hypoxic tumor skal pt have nimoral.

-Hvis patienten ikke ønsker inklusion i studiet, vil der blive behandlet med nimoral efter vanlige DAHANCA retningslinjer.

6.3. Randomisering:

-Ved inklusion skal der udfyldes DAHANCA 30 inklusion form (**appendix 9.5.**), der skal faxes til DAHANCA sekretariatet på fax nr. 86197109, som vil varetage randomisering og returnere med randomiseringsnummer og behandling.

6.4. Behandling:

- Patientens **behandling** skal følge site og sygdomsstadie som vanligt efter DAHANCA's nationale retningslinjer (<https://www.dahanca.oncology.dk/>) fraset nimoral behandling, som stratificeres i henhold til hypoxisk gen-klassifikation og randomisering.
- De som klassificeres "more hypoxic" skal have nimoral efter vanlige DAHANCA retningslinjer.
- De som klassificeres "less hypoxic" randomiseres til +/- nimoral.
- Alle som behandles med nimoral skal have dette administreret efter vanlige retningslinjer.
- Patienterne følges med vanligt DAHANCA follow up skema under behandlingen.
- Strålebehandling – (se retningslinjer: <https://www.dahanca.oncology.dk/>).
- Kemoterapi/Cisplatin – (se retningslinjer: <https://www.dahanca.oncology.dk/>).
- Nimoral – (se retningslinjer: <https://www.dahanca.oncology.dk/>).

7. KLINISK EVALUERING, LABORATORIETEST OG FOLLOW UP

7.1. Inden behandlingsstart:

Besøg ved baseline omfatter evaluering og vurdering af patienternes egnethed til at indgå i studiet

Følgende udredning er obligatorisk:

- Mundtligt og skriftligt informeret samtykke.
- Inklusionskriterier opfyldt.
- Hypoxi-genprofil status skal foreligge inden pt kan randomiseres. Denne skal så vidt muligt foretages på baggrund af den tumorbiopsi med relativt størst mængde tumorceller.
- TNM-stadieindeling og billeddiagnostik i henhold til udredningsprogram.
- Vanlig udfyldelse af **Onstudy form** i DAHANCA databasen (patientnummeret der tildeles ved onstudy registrering skal påføres **Inklusionsformular DAHANCA 30**. Patienten kan ikke inkluderes og randomiseres før onstudy basisdata er indtastet).

7.2. Under behandling:

Patienten ses af læge ugentligt under strålebehandlingen og DAHANCA-skemaet "kontrol under behandling" udfyldes. Kvalme, brug af ernæringssonde og rygning under behandlingen er vigtige registreringer i forhold til den videre analyse af studiet

7.3. Efter behandling:

Patienten ses ca. 14 dage efter afsluttet stråleterapi og igen til første statusvurdering **efter 2-3 måneder**. Patienten følges efter vanlige DAHANCA retningslinjer med kliniske opfølgingsbesøg og vurdering af senmorbidity (follow up skema) efter afsluttet strålebehandling.

8. ØVRIGE

8.1. Bivirkninger, risici og ulemper:

Standard strålebehandling af inklusionsrelevante patienter i Danmark inkluderer i dag konkomitant nimoral. Derfor forventes der ikke øgede bivirkninger ved inklusion i protokollen. Tværtimod forventes gruppen der randomiseres til ÷ nimoral at undgå nimorals bivirkninger, som væsentligst er kvalme, mælede og deraf afledt vægttab.

-Væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man biologisk set er responder til nimoral, men fejlklassificeres som non-responder ("less hypoxic") og yderligere randomiseres til ÷ nimoral. Der foreligger ikke andre prediktive tests for effekt af nimoral, som kan hindre/reducere denne risiko.

-Den udviklede hypoxiprofil har ved interaktionstest signifikant vist prediktive egenskaber, hvad angår tilføjelsen af nimoral til conventionel strålebehandling(3). Efterfølgende er profilen normaliseret til nyere formalin fikserede parafin indstøbte (FFPE) biopsier og samtidig fundet at klassificere ensartet, hvis der klassificeres flere biopsier fra samme tumor (artikel undervejs).

-Risikoen for fejlklassifikation vurderes derfor minimeret mest muligt.

8.2. Data:

Data vurderes på baggrund af indberetninger til DAHANCA databasen, som der skal udfyldes for den enkelte patient under og efter behandlingen (se [www. DAHANCA.dk](http://www.DAHANCA.dk)).

Deltagende patienter bliver informeret om, at alle studiets fund bliver arkiveret på computer og håndteret fuldt fortroligt. Deltagerne bliver identificeret i al dokumentation.

Investigator er forpligtet til at holde alle studiedata og informationer fortrolige.

Alle studiematerialer og –informationer er strengt fortrolige og må udelukkende videregives til statens repræsentanter – fx regulerende myndigheder.

Forsøget vil ikke blive anmeldt til datatilsynet idet data vil indgå i DAHANCA's eksisterende database, hvortil der allerede er givet tilladelse.

8.3. Øvrige formelle/juridiske aspekter:

Patientinformationer og informeret samtykke: Patienterne opfordres til at medbringe bisidder ved både indledende og opfølgende samtale. Investigator eller en person udpeget af denne, giver den enkelte patient både mundtlig og skriftlig information om studiet – herunder dets formål og evt risici i forbindelse med at deltage. Det vil blive understreget, at deltagelse er frivillig, og at patienten på et hvilket som helst tidspunkt er berettiget til at afbryde yderligere deltagelse i protokollen. Dette vil ikke få indflydelse på patientens videre forløb, som så vil være vanlig standard behandling.

Alle patienter skal underskrive informeret samtykke, efter behørig betænkningstid (>24 timer), før de kan registreres som deltagere i studiet. Dette mest oplagt i forbindelse med den opfølgende samtale.

Deltagende læger: Investigator (i henhold til relevante krav i regler) – eller en person, der er udpeget af investigator og ansvarsmæssigt hører under denne – bør informere deltagerne fuldt ud om alle relevante aspekter ved registreringen – herunder de skriftlige informationer.

De deltagende læger skal udføre studiet i henhold til denne protokol og skal kontrollere og verificere at de informationer, der rapporteres, er så præcise og nøjagtige som muligt.

Det er de deltagende lægers ansvar at udfylde dataark, at registrere alle data, der er relevante for den kliniske undersøgelse, og at indhente skriftligt informeret samtykke fra patienterne forud for deres deltagelse i studiet.

Underretning af myndighederne: Studiet startes, så snart den relevante etiske komite har givet deres godkendelse.

Forsikring: Patienter, der deltager i denne undersøgelse, er dækket af de nationale retningslinjer for forsikring.

Plan for offentliggørelse: Både positive, negative og inkonklusive resultater vil blive publiceret når studiet er fuldført eller hvis det afbrydes før det planlagte antal patienter er indrullet.

8.4. Økonomi:

Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA og udgifter til skæring af vævssnit, forsendelse og hypoxi-klassificering på baggrund af gen-profilen afholdes af DAHANCA.

DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske del af studiet.

-Hvis 2700 prøver til analyse på 3 år, med en estimeret pris på 900 kr stk forventes omkostninger på 2.430.000 kr. Dette beløb forventes reduceret ved samkøring af prøver fra andre studier eller accept af inklusion på over 50% af patienterne.

-Projektet støttes af Kræftens Bekæmpelse (sagsnr: R107-A7061) med 1.255.500 kr.

Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabsetisk komite/relevante sundhedsmyndigheder.

Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller compensation.

8.5. Etik:

Tidligere studier indikerer at kun en undergruppe af de mest hypoxiske hovedhals tumorer har gavn af hypoximodificerende nimoral under deres strålebehandling(3). Dette til gengæld i betydelig grad. I Danmark suppleres den kurativt intenderede strålebehandling med nimoral hos de fleste hovedhals tumorer, da det hidtil ikke har været muligt at adskille hypoxiske tumorer fra mindre hypoxiske tumorer (respondere fra ikke-respondere).

-Bivirkningsmæssigt forårsager nimoral kvalme og madlede, der hyppigt optræder i en grad så compliance til fuld behandling er vist kun at være ca 58% (4). Netop kvalme er en alvorlig bivirkning hos disse patienter, som i forvejen er ernæringstruede grundet tumorernes lokalisation i halsen og strålebehandlingens øvrige bivirkninger (ca 60% af patienterne ender med et operativt indgreb/ PEG-sondeanlæggelse til ernæring under behandlingen (5).

Med udviklingen af en 15 gens hypoxi profil via først *in vitro* studier, *in vivo* xenograft studier og dernæst ved hjælp af flere kliniske datasets, har man nu et velbegrundet bud på præ-terapeutisk hypoxisk status (2, 3, 12, 15). Denne status er statistisk set vist at være prediktiv for effekt af nimoral ved konventionel strålebehandling af hoved- halskræft og forventes derfor at kunne hjælpe til en mere individualiseret strålebehandling i fremtiden.

Formålet med indeværende non-inferiority studie er at vise, at en undergruppe af hovedhals tumorer, som kan identificeres med hypoxi gen-profilen, ikke har gavn af hypoxisk modification med nimoral. Denne gruppe kan derfor potentielt risikofrit undgå bivirkningerne til præparatet.

Da man ud over gen-profilen ikke har andre metoder til at udpege, hvem der er respondere og ikke-respondere til nimoral, er det ikke muligt at beregne sensitivitet og specificitet ved metoden. Den væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man er responder til nimoral, men fejlklassificeres som non-responder ("less hypoxic") og yderligere randomiseres til ÷ nimoral. Dette forhold bør ses i lyset af:

- at den nuværende compliance til fuld nimoraldosis under strålebehandlingen er ca. 58% og ca. 70% af patienterne gennemfører 80% af den fulde dosis(4). Baggrunden for denne ikke optimale compliance skyldes bivirkninger.
- og at nimoral ikke anvendes internationalt set, hvorfor man i tilfælde af en potentiel fejlklassifikation fortsat vil få strålebehandling af internationalt standard.

Efter udviklingen af hypoxi-profilen har udlandet fundet ny interesse i nimoral og aktuelt er to internationale randomiserede studier iværksat. Det ene (NIMRAD) undersøger effekten af nimoral ved IMRT, og det andet (EORTC 1219) forsøger at eftervise hvorvidt nimoral kan optimere kombineret kemostrålebehandling. Hypoxi-profilen er stratifikationsparameter i begge studier, hvoraf det ene dog kun inkluderer HPV/p16-negative HNSCC.

Hypoxi-profilen, vil potentielt være en vigtigt prediktivt analyse til yderligere individualiseret behandling. Nationalt set vil der være tale om at reducere bivirkningsbelastningen for en større undergruppe af patienterne og internationalt set er der tale om at forbedre den aktuelle behandling for en stor gruppe patienter.

Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet og fremgår tydeligt af afdelingens standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.

Generelt vil undersøgelsen herunder information og indhentning af samtykke blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) og IHC Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<http://www.ihc.org/LOB/media/MEDIA482>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Denne undersøgelse anmeldes til www.clinicaltrials.gov og Datatilsynet. Protokollen indsendes primært til den Regionale Videnskabsetiske komité i Region Midt.

8.6. Tidsramme:

Som beskrevet under punkt 5.4. forventes et tilstrækkeligt antal patienter inkluderet efter ca. 3 år og der vil allerede blive lavet indikerende interim analyser efter 12 og 24 måneder.

8.7. Publikation:

Studiet vil blive forsøgt publiceret i et peer reviewed tidsskrift med investigatorene som forfattere, uanset om resultaterne er positive, negative eller inkonklusive.

9. APPENDIKS

9.1. Protokolresume/lægmandsbeskrivelse

Titel: DAHANCA 30: Et klinisk randomiseret non-inferiority studie afdækkende hypoxi-profil vejledt +/- nimoral ved primært strålebehandlede planocellulære hoved-hals karcinomer

Forsøgsansvarliges/sponsors navn og forsøgssted: DAHANCA (Den danske hovedhalscancer gruppe) v/Professor Jens Overgaard, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, bygn. 5, 8000 Århus C

Formål: At eftervise, hvorvidt en udviklet hypoxi gen-profil kan udpege patienter som ikke har gavn af hypoxisk modifikation med nimoral under deres strålebehandling. Dette med henblik på at en større gruppe patienter kan undgå bivirkningerne til præparatet. Bivirkningerne er væsentligst kvalme og madlede, som er et problem hos disse patienter, hvor strålebehandlingen i forvejen kompromitterer ernæringssituationen.

Forsøgets metode, herunder oplysning om evt forskningsbiobank: Hypoxi gen-profilen er allerede i et ældre studie vist at kunne skelne signifikant imellem svulster, der har gavn af nimoral og svulster, hvor der ikke er betydning af stoffet. Nimoral antages at øge strålefølsomheden i iltfattige svulster. Hidtil har alle patienter i Danmark fået stoffet, da der ikke har været metoder til at skelne imellem iltrige og iltfattige svulster.

Det ønskes nu eftervist, at behandlingen med supplerende nimoral fremadrettet kan udvælges på baggrund af gen-profilen. Profilen klassificerer svulsterne som henholdsvis ”iltrige” og ”iltfattige” ved måling af 15 ilt-følsomme geners aktivitet. Dvs: Generne udtrykker højt aktivitetsniveau, hvis svulstens miljø er iltfattigt. Måling og klassificering sker på baggrund af 3 tynde vævssnit fra den diagnostiske vævsprøve, som patienterne skriver under på kan anvendes til forskningsmæssig brug. Hvis profilen klassificerer patientens svulst som iltfattig får patienten helt sikkert nimoral. Hvis profilen klassificerer svulsten som iltrig formodes det, at patienten ikke har gavn af nimoral. Derfor lodtrækkes patienterne i denne gruppe til enten at få strålebehandling suppleret med nimoral eller uden nimoral. Det ønskes dermed vist, at det ikke går dårligere for patienterne med iltrige svulster, hvor nimoral undlades.

Patienterne vil blive fulgt med vanlige kontroller og der vil årligt blive lavet analyser således at forsøget kan stoppes, hvis det går dårligere for patienterne der lodtrækkes til ikke at få nimoral.

Forsøgspersoner, herunder inklusions- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier: Overordnet set alle planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til nationale retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimoral under strålebehandlingen.

- Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
- Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
- Strålebehandling planlagt at starte inden 3 uger fra inklusion.
- Hypoxisk status ved gen-profil skal kunne foreligge senest ved opstart af strålebehandling.
- Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende follow up.
- Patienten må ikke være indrullet i andet og konfliktende DAHANCA studie.

Bivirkninger, risici og ulemper: Standard strålebehandling af inklusionsrelevante patienter i Danmark inkluderer i dag samtidig behandling med nimoral. Derfor forventes der ikke øgede

bivirkninger ved inklusion i protokollen. Tværtimod forventes gruppen der lodtrækkes til ÷ nimoral at undgå nimorals bivirkninger, som væsentligst er kvalme, madlede og deraf afledt væggtab.

-Væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man biologisk set havde haft gavn af nimoral, men fejlklassificeres som værende en svulst, der ikke forventes at have gavn af nimoral og herudover lodtrækkes til gruppen, der ikke får nimoral. Der foreligger ikke andre tests for effekt af nimoral, som kan hindre/reducere denne risiko.

-Den udviklede hypoxi gen-profil har ved relevante statistiske tests vist at kunne udpege patienter, hvad angår behov for tilføjelsen af nimoral til strålebehandlingen. Profilen er fundet at klassificere ensartet, hvis der klassificeres flere biopsier fra samme svulst. Risikoen for fejlklassifikation vurderes derfor minimeret mest muligt.

Økonomiske forhold: Undersøgelsen udføres i regi af DAHANCA og udgifter til skæring af vævssnit, forsendelse og hypoxi-klassificering på baggrund af gen-profilen afholdes af DAHANCA. DAHANCA-sekretariatet står for den praktiske del af studiet.

-Hvis 2700 prøver til analyse på 3 år, med en estimeret pris på 900 kr stk forventes omkostninger på 2.430.000 kr. Dette beløb forventes reduceret ved samkøring af prøver fra andre studier eller accept af inklusion på over 50% af patienterne.

-Projektet støttes af Kræftens Bekæmpelse (sagsnr: R107-A7061) med 1.255.500 kr.

Investigator skal tillade inspektion fra Videnskabsetisk komite/relevante sundhedsmyndigheder.

Ingen involverede læger eller afdelinger modtager økonomisk belønning eller kompensation.

Hvervning af deltagere: Egnede patienter vil blive informeret om protokollen i forbindelse med information om afdelingens standardbehandling med kemoterapi og strålebehandling.

Offentliggørelse af forsøgsresultater: Studiet vil blive forsøgt publiceret i et peer reviewed tidsskrift med investigatorene som forfattere, uanset om resultaterne er positive, negative eller inkonklusive.

Videnskabsetisk redegørelse: Tidligere studier tyder på, at kun en undergruppe af de mest iltfattige hovedhals svulster har gavn af stoffet nimoral under deres strålebehandling. Dette til gengæld i betydelig grad. I Danmark suppleres strålebehandling med nimoral hos de fleste hovedhals svulster, da det hidtil ikke har været muligt at adskille iltfattige fra iltrige svulster (følsomme fra ikke-følsomme).

-Bivirkningsmæssigt forårsager nimoral kvalme og madlede, der hyppigt optræder i en grad så compliance til fuld behandling er vist kun at være ca 58%. Netop kvalme er en alvorlig bivirkning hos disse patienter, som i forvejen er ernæringstruede grundet svulsternes lokalisation i halsen og strålebehandlingens øvrige bivirkninger (ca 60% af patienterne ender med et operativt indgreb/PEG-sondeanlæggelse til ernæring under behandlingen).

Med udviklingen af en 15 gens hypoxi profil har man nu et velbegrundet bud på svulstens iltmæssige status inden strålebehandling. Denne status er, i et tidligere klinisk dataset, vist at kunne udpege svulster, hvor patienten havde gavn af supplerende nimoral under strålebehandlingen. Profilen forventes derfor at kunne hjælpe til individualiseret strålebehandling fremadrettet.

Formålet med indeværende non-inferiority studie er at vise, at en undergruppe af hovedhals svulster (iltrige), som kan identificeres med hypoxi gen-profilen, ikke har gavn af nimoral. Denne gruppe kan derfor potentielt risikofrit undgå bivirkningerne til præparatet.

Da man ud over gen-profilen ikke har metoder til at udpege, hvem der er følsomme/ikke-følsomme for nimoral, er det ikke muligt at beregne sensitivitet og specificitet ved metoden.

Væsentligste risiko ved indgang i studiet er, hvis man er følsom for nimoral, men fejlklassificeres som ikke følsom og yderligere lodtrækkes til ÷ nimoral under strålebehandlingen.

Dette forhold bør ses i lyset af:

- at den nuværende compliance til fuld nimoraldosis under strålebehandlingen er ca. 58%(4). Baggrunden for denne ikke optimale compliance skyldes formentlig både bivirkninger men også bevidstheden hos klinikerne om, at ikke alle patienter har gavn af supplerende nimoral.
- at internationalt set anvendes nimoral ikke (udover Norge), da man i andre lande ikke har haft tilstrækkelig tiltro til dets effekt. Af samme årsag vil patienter, der randomiseres til ikke at skulle have nimoral i forbindelse med DAHANCA 30 studiet, trods risikoen for fejlklassifikation få strålebehandling af internationalt set højeste standard.

Hypoxi gen-profilen, vil potentielt være en vigtigt ”udpegende” analyse til yderligere skræddersyet behandling. Nationalt set vil der være tale om at reducere bivirkningsbelastningen for en større undergruppe af patienterne.

Behandlingens delelementer er allerede rutine-behandling i dag og derfor er virkninger og bivirkninger velkendte for personalet og fremgår tydeligt af afdelingens standard patientinformation såvel mundtligt som skriftligt. Det er derfor ikke uddybende beskrevet i protokollens patientinformation for at minimere dobbeltinformation.

Generelt vil undersøgelsen herunder information og indhentning af samtykke blive gennemført i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki Deklarationen (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) og IHC Harmonized Tripartite retningslinjer for God Klinisk Praksis (<http://www.ihc.org/LOB/media/MEDIA482>). Patienterne er beskyttet i henhold til Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven. Denne undersøgelse anmeldes til www.clinicaltrials.gov og Datatilsynet. Protokollen indsendes primært til den Regionale Videnskabsetiske komité i Region Midt.

9.2. PATIENTINFORMATION

TIL PATIENT

**Information til patienter om deltagelse i et forskningsprojekt
(DAHANCA 30)
(Indeholder samtykkeerklæring/fuldmagt)**

**Biopsi vejledt tabletbehandling som supplement til
strålebehandling/kemostrålebehandling af kræft i
hoved-hals regionen**

Onkologisk afdeling XX

Indledning

Ved de undersøgelser du har fået foretaget, har vi konstateret en kræftsvulst i hoved/hals regionen, som skal behandles med stråler. Vi vil spørge dig om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der vedrører behandlingen af din kræftsygdom. Udover strålebehandling suppleres i nogle tilfælde med kemoterapi og oftest med tabletten nimoral, som gør nogle kræftceller mere følsomme for strålebehandling.

I det følgende er beskrevet, hvad forsøget går ud på, og hvad det indebærer for dig.

Først når du er blevet informeret af en læge og har læst og forstået denne information, samt folderen ”Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt”, kan du afgøre om du vil deltage i forsøget.

Du er velkommen til at tage et familiemedlem eller en ven med til den planlagte opfølgende samtale i afdelingen. Her vil det være muligt at stille spørgsmål til behandlingen og forsøget. Du har ret til betænkningstid, inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget.

Undersøgelsen finder sted på alle danske afdelinger, der behandler kræft i hoved-hals regionen med strålebehandling. Undersøgelsen ledes af den danske hoved-halskræft gruppe (DAHANCA).

Baggrund og formål med forsøget

Tidligere videnskabelige undersøgelser tyder på, at kun en undergruppe (ca 1/3) af de mest iltfattige kræftsvulster har gavn af, at man supplerer strålebehandlingen med stoffet nimoral, der gives som tablet inden hver strålebehandling. Hidtil har vi dog ikke haft metoder til at skelne de iltfattige svulster fra de iltrige svulster, og derfor har behandlingen med nimoral været tilbudt alle patienter under strålebehandling. Behandling med nimoral er forbundet med bivirkninger bl.a. i form af kvalme og madlede, som hos nogle medfører ophør af tabletbehandlingen inden strålebehandlingen er afsluttet. En undersøgelse har vist, at kun ca 58% af patienterne gennemfører fuld nimoral behandling under deres stråleforløb, hvilket skyldes bivirkninger.

Vi har i Danmark udviklet en metode til at adskille iltfattige fra iltrige svulster. Dette ved hjælp af en gen-profil, hvor der måles på udtrykket af en række ilt-følsomme gener i den biopsi, som er baggrund for kræftdiagnosen. Gen-profilen har i et videnskabeligt studie vist at kunne skelne imellem svulster, hvor patienten havde gavn af nimoral som supplement til strålebehandlingen og svulster, hvor stoffet ikke havde betydning. Perspektivet med denne gen-profil er altså at vi kan målrette nimoral kun til de ca. 1/3 af patienterne som har gavn af behandlingen og dermed spare de øvrige ca. 2/3 af patienterne, som ikke har gavn af behandlingen, for dens potentielle bivirkninger.

I denne undersøgelse har vi fokus på de patienter, som vi mener ikke har gavn af stoffet. Derfor vil vi vurdere din biopsi med gen-profilen. Hvis gen-profilen tyder på en iltrig svulst, hvor vi vurderer at der ikke er gavn af nimoral, vil du ved lodtrækning blive udvalgt til enten at skulle have nimoral under strålebehandlingen eller stoffet vil blive undladt (og dets potentielle bivirkninger dermed undgået). Hvis gen-profilen tyder på at svulsten er iltfattig, skal du helt sikkert have nimoral som supplement til strålebehandlingen. Du vil først kunne få information om hvad gen-profilen viste, når din strålebehandling er ovre.

Undersøgelsen skal vise om vi på baggrund af gen-profilen kan målrette supplementet med nimoral under strålebehandling så gruppen af patienter med iltrige svulster fremover risikofrit kan undvære stoffet og dermed også undgå dets bivirkninger.

Nytte, fordele og ulemper ved at deltage i forsøget

Formålet med forsøget er at eftervise, at vi kan målrette den supplerende behandling med nimoral til kun de patienter, som har gavn af behandlingen.

Da stoffet hidtil har været en del af standardbehandlingen, forventes du ikke at få øgede bivirkninger sammenholdt med den nuværende standardbehandling.

-Fordele ved at indgå i forsøget kan være at undgå bivirkningerne til nimoral, hvis du vurderes at have en iltrig svulst og lodtrækkes til at undgå nimoral.

-En potentiel ulempe kunne være, hvis du, trods vores vurdering med baggrund i gen-profilen, alligevel ville have haft gavn af nimoral. I så fald er det vigtigt at vide, at den øvrige standard stråle-/kemostråle behandling af danske patienter (dvs kemostrålebehandling uden nimoral) i sig selv er fuldt på niveau med den højeste standard i Europa. Du vil altså stadig få strålebehandling af internationalt set højeste standard. Stoffet nimoral anvendes nemlig ikke i det øvrige Europa udover Norge, da man i andre lande ikke har haft tilstrækkelig tiltro til dets betydning under strålebehandlingen.

Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få tilbudt afdelingens standardbehandling, som inkludere supplerende nimoral under strålebehandlingen.

Behandlingen

Selve behandlingen er beskrevet i det øvrige standard patientmateriale, som du har fået udleveret. Eneste forskel kan være, at du ikke skal have nimoral før hver strålebehandling, hvis du vælger at deltage i forsøget, vurderes at have en iltrig svulst og lodtrækkes til ikke at skulle have supplerende nimoral.

Efter behandlingen vil du blive fulgt med opfølgningsbesøg efter vanlige retningslinjer, som det også fremgår af den øvrige patientinformation.

Afbrydelse af forsøget

I tilfælde af alvorlig sikkerhedsrisiko eller krav fra myndighederne kan forsøget stoppes før forventet afslutning. Du vil straks blive informeret om dette, og vi vil drøfte mulighederne for den fremtidige behandling med dig.

Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre

Det er vores håb, at resultatet af forsøget kan medvirke til at forbedre behandlingen af den sygdom, som du lider af. Dette har vi først svar på, når resultaterne er gjort op. Du får således ikke selv med sikkerhed gavn af undersøgelsen, men bidrager til, at vi opnår viden, der vil komme fremtidige patienter med samme sygdom til gode.

Registrering og brug af oplysninger i undersøgelsen

Alle oplysninger bliver registreret og anvendt i en videnskabelig opgørelse. Særligt bemyndigede personer vil få adgang til oplysninger i din journal og om din strålebehandling. Dine personlige data vil blive behandlet strengt fortroligt, og ingen oplysninger som kan henføres til dig personligt vil blive udleveret til personer udenfor den videnskabelige undersøgelsesgruppe. Alle personer i forsøgsgruppen har tavshedspligt. Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage, vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen, at data, indsamlet inden du trækker dit samtykke tilbage, stadig indgår i forsøgets datamateriale. Oplysningerne vil

blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

Økonomi

Forsøget udføres af den danske hoved-hals kræft gruppe (DAHANCA).

De ekstra udgifter til fremsendelse af biopsi-materiale og gen-profilering afholdes af afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Aarhus Universitets Sygehus samt en bevilling fra ”Knæk Cancer”-kampagnen 2014. DAHANCA sekretariatet står for lodtrækningsproceduren samt opsamling af information i database. Ingen af de involverede læger har nogen direkte økonomisk gevinst af undersøgelsen, der udelukkende er videnskabelig med henblik på at forbedre behandlingsmulighederne.

Du får som forsøgsperson intet vederlag.

Erstatning og klagegang

Som ved al hospitalsbehandling er du under den videnskabelige undersøgelse dækket af Patientforsikringen, og du har mulighed for at søge erstatning, hvis der opstår skader i forbindelse med den videnskabelige undersøgelse. Skulle der opstå en skade, beder vi dig hurtigst muligt henvende dig til den behandlende læge. Hvis du ønsker at klage over behandlingen, kan dette ske ved henvendelse til Patientombuddet. Du kan få yderligere information og de nødvendige blanketter hos personalet i Onkologisk afdeling.

Det er frivilligt at deltage i forsøget

Meningen med denne skriftlige information er, at du skal overveje deltagelse i forsøget og drøfte det med dine nærmeste. Det er vores ønske, at du har overvejet, om du vil deltage, når du møder til opfølgende samtale om stråleplan i ambulatoriet. I denne forbindelse kan du også få svar på eventuelt uddybende spørgsmål.

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Vælger du at deltage, kan du til enhver tid og uden begrundelse trække dig ud af forsøget. Uanset om du siger ja, nej eller senere fortryder, vil vi give dig den bedst mulige behandling af din sygdom.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under på samtykke og fuldmagt.

Efter forsøgets afslutning kan du kontakte din læge, hvis du ønsker at få informationer om resultaterne.

Med venlig hilsen

Onkologisk afdeling

Kontaktperson: Overlæge: _____

9.3. Tilladelse til forskningsmæssig brug af væv

Label + cpr. Nr.

I forbindelse med din behandling på Onkologisk afdeling, vil vi gerne tilbyde dig at deltage i et forskningsprojekt, som kræver at vi laver supplerende analyser på den vævsprøve, der har dannet grundlag for din diagnose.

Alle forskningsprojekter, hvor vævsprøverne anvendes skal være godkendt af den Videnskabsetiske Komite og anmeldes til Datatilsynet.

Hvis du fortryder, kan du når som helst trække dit samtykke tilbage uden at det vil påvirke din videre behandling eller kontrol (se evt detaljer i pjecen: ”dit væv dit valg” fra sundhedsstyrelsen).

Min vævsprøve må gerne anvendes i forskningsmæssig henseende

Ja ☐ Nej ☐

Dato: _____ Navn: _____
Blok bogstaver

Underskrift

9.4. Samtykkeerklæring DAHANCA 30

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved det er frivilligt at deltage, og at jeg kan trække mit samtykke tilbage uden at miste min nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg har fået kopi af dette samtykke og af den skriftlige information til eget brug. Jeg giver tilladelse til at data, der er indsamlet i forbindelse med forsøget kan anvendes til det beskrevne formål.

Patientnavn:

Blokbogstaver

Patientunderskrift:

Dato:

Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:

Blokbogstaver

Lægeunderskrift:

Dato:

Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide at:

- Din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen
- Du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- Du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- Du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- Oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- Opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- Der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- Der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Hvis der under forsøget skulle opstå en skade kan du henvende dig til Patienterstatningen, se nærmere på www.patienterstatningen.dk.

Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabetiske komitésystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et konkret projekt skal rettes til projektets forsøgsansvarlige. Generelle spørgsmål til forsøgspersoners rettigheder kan rettes til den komité, som har godkendt projektet.

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Hovedstaden (6 komiteer)
Tlf. 38 66 63 95
E-mail: vek@regionh.dk
Hjemmeside: www.regionh.dk/vek

Den Videnskabetiske Komite for Region
Sjælland
Tlf. 24 52 59 52 / 57 87 52 44
E-mail: RH-komite@regionsjaelland.dk
Hjemmeside: www.regionsjaelland.dk/videnskabetisk-komite

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Syddanmark (2 komiteer)
Tlf. 20 59 89 30 / 29 20 22 51 /
29 20 22 52 / 29 20 12 03
E-mail: komite@rsyd.dk
Hjemmeside: www.regionssyddanmark.dk/komite

De Videnskabetiske Komiteer for Region
Midtjylland (2 komiteer)
Tlf. 78 41 01 81 / 78 41 01 82 /
78 41 01 83
E-mail: komite@rm.dk
Hjemmeside: www.komite.rm.dk

Den Videnskabetiske Komite for Region
Nordjylland
Tlf. 97 64 84 40
E-mail: vek@rn.dk
Hjemmeside: www.vek.rn.dk

Den Nationale Videnskabetiske Komite
Tlf.: +45 72 26 93 70
E-mail: dnk@dnk.dk
Hjemmeside: www.dnk.dk

9.5. Inklusionsformular DAHANCA 30:

Label: Navn + cpr.nr

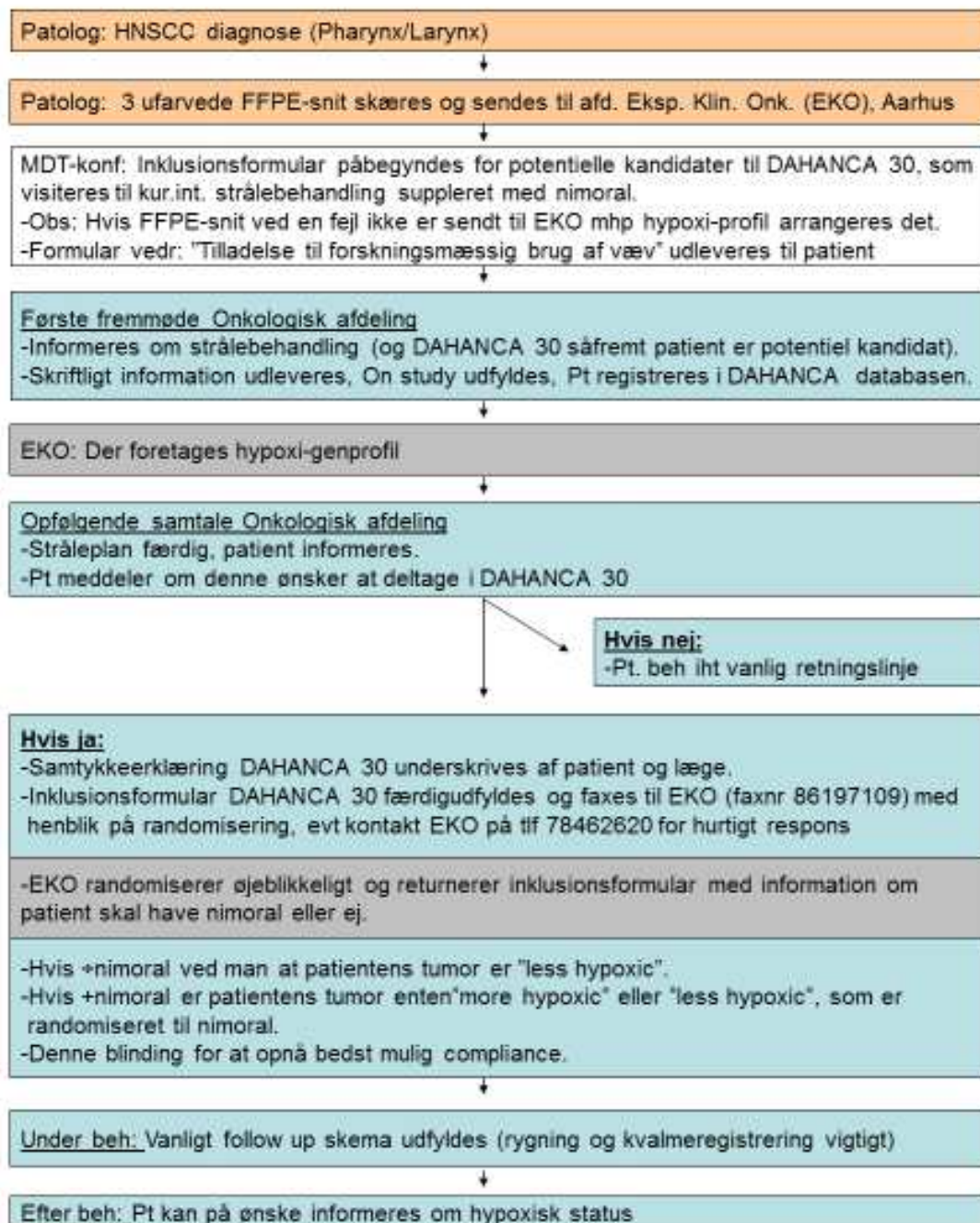
	Ja	Nej
Har patient primær histologisk verificeret planocellulært karcinom i hovedhals-Regionen?	☐	☐
Er der i henhold til vanlige DAHANCA-retningslinjer indikation for hypoxisk modifikation med nimoral under primær kurativt intenderet strålebehandling?	☐	☐
Er der samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandlings-evaluering og udfald af den aktuelle sygdom?	☐	☒
Forventes patient at kunne medvirke til behandling og efterfølgende follow-up?	☐	☐
Er patient involveret i andet og konfliktende DAHANCA-studie?	☐	☒
Forventes strålebehandling at starte inden 3 uger fra inklusion?	☐	☐
Er der sendt væv mhp hypoxi-klassificering ved gen-profil og kan hypoxi-status forventes at foreligge ved behandlingsstart?	☐	☐
Hvis nej, begrundelse: _____		
Er væv ikke er fremsendt og såfremt patient i henhold til ovenstående punkter er mulig kandidat til DAHANCA 30, foranstalles fremsendelse af snit til klassificering		
Er der informeret samtykke vedrørende brug af væv/blod til forskning?	☐	☐
Er der informeret samtykke til DAHANCA 30 henhold til lokal og national lov?	☐	☐
Udfyldende læge: _____	Dato: _____	
Blokbogstaver	Underskrift	

Hvis alle kasser med fed streg afkrydset, kan patient inkluderes og DAHANCA sekretariatet kontaktes (tlf: 78462620) mhp randomisering og behandlingsplan. Fax skema til: 86197109

Udfyldes af DAHANCA sekretariat:	Ja	Nej
Inklusionsformular forenelig med DAHANCA 30 deltagelse fremsendt d. _____	☒	☐
Foreligger hypoxi-klassificering i henhold til hypoxi-genprofil?	☒	☐
Randomiseringsnr: _____		
Patient skal i henhold til DAHANCA 30 have nimoral under strålebehandling:	☒	☐

9.6. DAHANCA 30: Flowchart

DAHANCA 30: Flowchart



EKO: Nørrebrogade 44, Bygn.5, 3 sal, 8000 Århus C, Tlf: 78462620

9.7. Quick guide til patientinformation om DAHANCA 30.

- Det forudsættes at lægen har læst DAHANCA 30-protokol og inklusionskriterierne er overholdt samt at patienten har underskrevet ”Tilladelse til forskningsmæssig brug af væv”.
- Inklusionskriterier:
 - Overordnet set alle planocellulære hoved-hals karcinomer, hvor der i henhold til DAHANCA's retningslinjer er indikation for hypoxisk modifikation med nimoral under den primære strålebehandling.
 - Herudover:
 - a) Ingen samtidige eller tidligere maligne sygdomme, som kan påvirke behandling, evaluering og udfald af den aktuelle sygdom.
 - b) Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.
 - c) Strålebehandling planlagt at starte inden 3 uger fra inklusion.
 - d) Hypoxisk status ved gen-profil skal kunne foreligge ved opstart af strålebehandling.
 - e) Patienten forventes at kunne medvirke til behandlingen og efterfølgende follow up.
 - f) Patienten må ikke være indrulleret i andet og konfliktende DAHANCA studie.
- Pt. informeres om, at vi vil tilbyde dem at være med i en undersøgelse (DAHANCA 30), hvor supplerende tabletbehandling med nimoral under strålebehandlingen guides af en gen-udtryks undersøgelse på deres kræftbiopsi (en Hypoxi gen-profil).
 - Nimoral øger effekten af strålebehandlingen, ved kræftknuder med lavt ilt-indhold.
 - Vi har hidtil ikke kunnet måle/identificere de knuder, som er kendetegnet ved lavt ilt-indhold, hvorfor præparatet i dag gives til alle, velvidende, at nogle ikke har gavn af det, og derfor kun risikerer de kendte bivirkninger som væsentligst er kvalme og madlede.
 - I Danmark har vi udviklet en gen-profil, hvor knudens ilt-status klassificeres i henhold til om kræftcellerne udtrykker tegn på at vokse under iltfattige eller ilttrige forhold.
 - I en undersøgelse af genprofilen, hvor patienterne var lodtrukket til nimoral eller ej, har genprofilen vist at kunne skelne imellem de patienter, som havde gavn af at få nimoral, og de, som ikke havde gavn af denne ekstra-behandling (se figur 2).

Hvis denne figur anvendes som forklaring, bør der informeres om forbedret resultatet ved moderne stråle/kemostråleterapi!

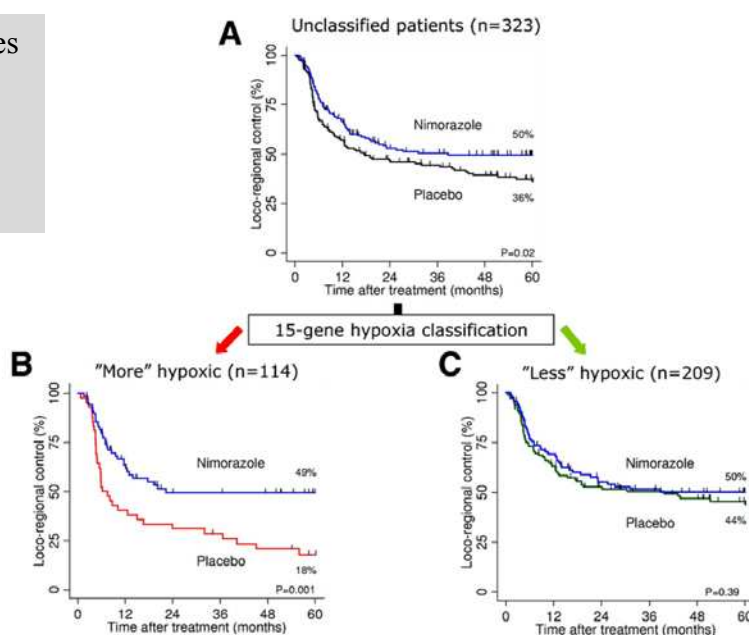


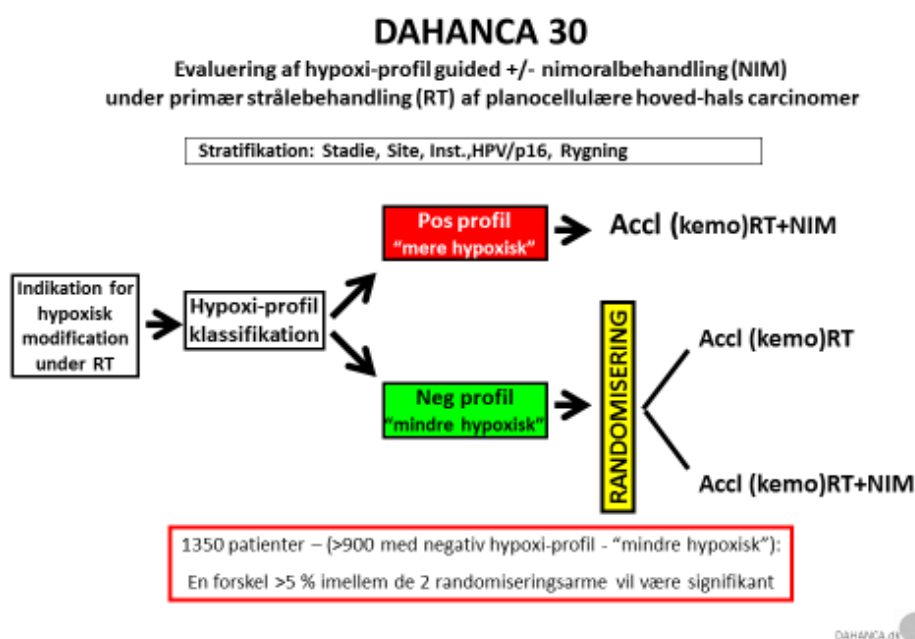
Figure 2 (A) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole if tumors have not been classified as "more" or "less" hypoxic. (B) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole if tumors have been classified as "more" hypoxic with the 15-gene hypoxia classifier. (C) Effect of hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole if tumors have been classified as "less" hypoxic with the 15-gene hypoxia classifier.

I DAHANCA 30 bliver patienternes behandling med nimoral vejledt af denne gen-profil. DVS: Vi har fokus på de patienter, som vi mener ikke har gavn af stoffet. Vævsprøven fra kræftknuden vil derfor blive vurderet med gen-profilen.

-Hvis gen-profilen tyder på en iltrig svulst, hvor vi vurderer at der ikke er gavn af nimoral, vil patienten ved lodtrækning blive udvalgt til enten at skulle have nimoral under strålebehandlingen eller stoffet vil blive undladt (og dets potentielle bivirkninger dermed undgået).

-Hvis gen-profilen tyder på at svulsten er iltfattig, skal patienten helt sikkert have nimoral som supplement til strålebehandlingen.

-Patienten vil først kunne få information om hvad gen-profilen viste, når strålebehandlingen er ovre for at opretholde bedst mulig compliance.



Formål: At vise om vi på baggrund af gen-profilen kan målrette supplementet med nimoral under strålebehandling så patienter med iltrige svulster fremover risikofrit kan undvære stoffet og dermed også undgå dets bivirkninger.

Fordele: Ved at indgå i forsøget er det muligt at undgå bivirkningerne til nimoral, hvis patienten vurderes at have en iltrig svulst og lodtrækkes til ikke at skulle have nimoral.

Ulemper: En potentiel ulempe kan være, hvis patienten, trods vores vurdering med baggrund i gen-profilen, alligevel ville have haft gavn af nimoral. I så fald er det vigtigt at oplyse, at den øvrige standard stråle-/kemostråle behandling af danske patienter (dvs kemostrålebehandling uden nimoral) i sig selv er fuldt på niveau med den højeste standard i Europa. Patienten vil altså stadig få strålebehandling af internationalt set højeste standard. Stoffet nimoral anvendes nemlig ikke i det øvrige Europa ud over Norge, da man i andre lande ikke har haft tilstrækkelig tiltro til dets betydning under strålebehandlingen.

Hvis patient vælger at sige nej, vil de få vanlig standardbehandling, som inkluderer nimoral under strålebehandlingen.

Husk: Patient medgives skriftlig info om DAHANCA 30 og bedes om at tage stilling inden den opfølgende samtale. Tjeck inklusionsformular om biopsi er sendt til hypoxi klassifikation på EKO.

9.8. DAHANCA 30: guide til patolog

Materiale: FFPE vævsprøve med planocellulært karcinom fra hoved-hals området.
Eppendorf rør (steril Skruelåg, mikro rør, Sarstedt, 72.692.005).

- Procedure:
1. Patolog verificerer invasivt planocellulært karcinom i vævsprøve fra hoved-hals.
 2. Hvis kun én vævsprøve med karcinom vælges denne.
 3. Hvis flere vævsprøver med karcinom fra samme patient vælges den mest optimale til videre analyse ud fra følgende kriterier:
 - Højt relativt indhold af invasivt carcinom.
 - Minimal nekrose.
 - Størst mulige biopsi.
 4. Hvis muligt anføres relative tumorindhold i procent på "DAHANCA 30: Patolog, fremsendelses formular".
 5. Fra vævsprøven skæres 3 (7µm) snit, der skal fremsendes i hvert sit separate eppendorf rør.
 6. Umiddelbart før skæring tørres arbejdsområde og instrumenter af med RNaseZAP (Ambion), sterilt vand og ethanol.
 7. Hvis muligt opbevares snittene ved 0-4°C indtil fremsendelse.
 8. "DAHANCA 30: Patolog, fremsendelses formular" udfyldes og formular samt Eppendorf rør sendes med følgende tekst:

DAHANCA 30

Att: Mogens Johansen

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Bygn.5,2sal,
8000 Århus C.

Tel.: ??????

DAHANCA 30: Patolog, fremsendelses formular

Patientnavn:

CPR nr:

Rekv.nr:

Diagnose:

Evt relativ andel tumorceller i vævssnittet:

Sendes til:

DAHANCA 30

Att: Mogens Johansen

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Aarhus Sygehus, Nørrebrogade 44, Bygn.5,2sal,
8000 Århus C.Dato: _____ Navn: _____
Blok bogstaver_____
Underskrift

9.9. Referenceliste

REFERENCES

1. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al.: A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 46:135-146, 1998
2. Toustrup K, Sorensen BS, Nordsmark M, et al.: Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res* 71:5923-5931, 2011
3. Toustrup K, Sorensen BS, Lassen P, et al.: Gene expression classifier predicts for hypoxic modification of radiotherapy with nimorazole in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Radiother Oncol* 102:122-129, 2012
4. Metwally MA, Frederiksen KD, Overgaard J: Compliance and toxicity of the hypoxic radiosensitizer nimorazole in the treatment of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Acta Oncol* 53:654-661, 2014
5. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG, et al.: Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. *Acta Oncol*:1-7, 2015
6. Lassen P: The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol*, 2010
7. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al.: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002026, 2010
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 362:933-940, 2003
9. Overgaard J: Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck - a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* in press, 2011
10. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33-40, 2011
11. Overgaard J: Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 25:4066-4074, 2007
12. Sørensen BS, Toustrup K, Horsman MR, et al.: Identifying pH independent hypoxia induced genes in human squamous cell carcinomas in vitro. *Acta Oncol* 49: 895-905, 2010.

13. Nordsmark M, Overgaard J: A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. *Radiother Oncol* 57:39-43, 2000
14. Mortensen LS, Buus S, Nordsmark M, et al.: Identifying hypoxia in human tumors: A correlation study between 18F-FMISO PET and the Eppendorf oxygen-sensitive electrode. *Acta Oncol* 49:934-940, 2010
15. Sørensen BS, Alsner J, Overgaard J, et al.: Hypoxia induced expression of endogenous markers in vitro is highly influenced by pH. *Radiother Oncol* 83:362-366, 2007
16. Thomson D, Yang H, Baines H, Miles E, Bolton S, West C, Slevin N. NIMRAD - a phase III trial to investigate the use of nimorazole hypoxia modification with intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*.26:344-347, 2014.
17. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol*. 9:674-687, 2012.
18. Sørensen BS, Busk M, Overgaard J, et al. Simultaneous hypoxia and low extracellular pH suppress overall metabolic rate and protein synthesis in vitro. *Plos One* (in press).
19. Sørensen BS, Knudsen A, Wittrup CF, et al. The usability of a 15 gene hypoxia classifier as a universal hypoxia profile in various tissue types. *Radiother Oncol* (in press).
20. Toustrup K, Sørensen BS, Alsner J, Overgaard J. Hypoxia Gene expression Signatures as Prognostic and Predictive Markers in Head and Neck Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 22: 119-27, 2012.