



## Patiënteninformatie en toestemmingsformulier **CRITICS-studie** (deel 1)

**Onderzoek naar het verschil in effect tussen gecombineerde chemotherapie en bestraling vergeleken met chemotherapie alleen, na chemotherapie en operatieve behandeling van maagkanker.**

**Een fase III studie waarin het effect van bestraling met gelijktijdige chemotherapie na operatie wordt vergeleken met chemotherapie alleen.**

Oorspronkelijke Engelse titel: A multicenter randomised phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer (CRITICS-study: ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach)

Zeer geachte mevrouw of meneer,

Door uw behandelend arts is met u gesproken over deelname aan een onderzoek, waarin bij patiënten met maagkanker na de operatieve behandeling (en daaraan voorafgaande chemotherapie), de waarde van radiotherapie (bestraling) gecombineerd met chemotherapie wordt vergeleken met die van alleen chemotherapie. De hieronder volgende schriftelijke informatie is bedoeld als aanvulling op de informatie die u reeds door uw behandelend arts is meegedeeld.

### ***Achtergrond van het onderzoek***

Operatie is de belangrijkste vorm van behandeling van maagkanker. Volgens de huidige inzichten lijkt het vooral van belang te zijn dat hierbij de maagtumor in zijn geheel verwijderd wordt en dat tegelijkertijd zoveel mogelijk lymfeklieren rondom het maaggebied verwijderd worden. Helaas komt de ziekte na operatie bij meer dan de helft van de patiënten terug. Vaak is dit op de plek waar het oorspronkelijke kankerproces heeft gezeten, soms treden uitzaaiingen op in andere delen in het lichaam.

Met aanvullende behandelingen zowel *voor* als *na* de operatie wordt geprobeerd de kans dat de ziekte terugkomt te verkleinen en op die manier de kans op genezing te vergroten.

In het verleden zijn hiervoor verschillende soorten chemotherapie (celdodende medicijnen) en radiotherapie (bestraling) afzonderlijk gebruikt.

De resultaten van deze onderzoeken waren veelal teleurstellend.

Recent zijn bij verschillende andere vormen van kanker onderzoeken verricht, waarbij de gelijktijdige combinatie van chemotherapie en radiotherapie leidde tot betere resultaten dan behandeling met één van beide afzonderlijk. Uit onderzoeken is bekend dat vooral het gelijktijdig geven van radiotherapie en chemotherapie het meest werkzaam is. Er is bij allerlei vormen van kanker (hoofd-hals, slokdarm, long en baarmoederhals) veel ervaring opgedaan met het combineren van radiotherapie met chemotherapie. Hierbij is gebleken dat het middel cisplatin in lage doseringen de werking van bestraling kan versterken.



In een recent groot Amerikaans onderzoek met 556 patiënten is gebleken dat een gecombineerde aanvullende behandeling met radiotherapie en chemotherapie met het middel 5FU (5-fluorouracil) *na* de operatie leidde tot het minder vaak terugkomen van de ziekte in vergelijking met de groep patiënten die alleen werd geopereerd.

Een paar jaar geleden is het middel capecitabine (Xeloda<sup>®</sup>) beschikbaar gekomen dat als tablet kan worden ingenomen en dat goed via de darmen opgenomen wordt in het lichaam. Capecitabine heeft dezelfde werking als 5FU. Deze gegevens vormden voor ons de aanleiding om de werking te bestuderen van de combinatie van bestraling en chemotherapie met capecitabine en cisplatin na een operatie voor maagkanker. Dit onderzoek heeft inmiddels geleid tot een optimaal doseringsschema van deze middelen in combinatie met bestraling na een operatie.

Zeer recent Brits onderzoek heeft aangetoond dat, indien patiënten zowel vóór als na de maagoperatie 3 kuren chemotherapie ontvingen, het aantal geslaagde operaties en de overleving toenam. Dit lijkt vooral te worden verklaard door de kuren die vóór de operatie werden gegeven.

In de internationale medische gemeenschap is het op dit moment onduidelijk wat nu de optimale behandeling voor maagkanker is. Wij willen in dit aan u voorgestelde onderzoek nagaan of de combinatie van chemo- en radiotherapie, na een adequate maagoperatie en daaraan voorafgaande chemotherapie, leidt tot een gunstigere overleving van maagkankerpatiënten. Voor dit onderzoek vragen wij u om medewerking.

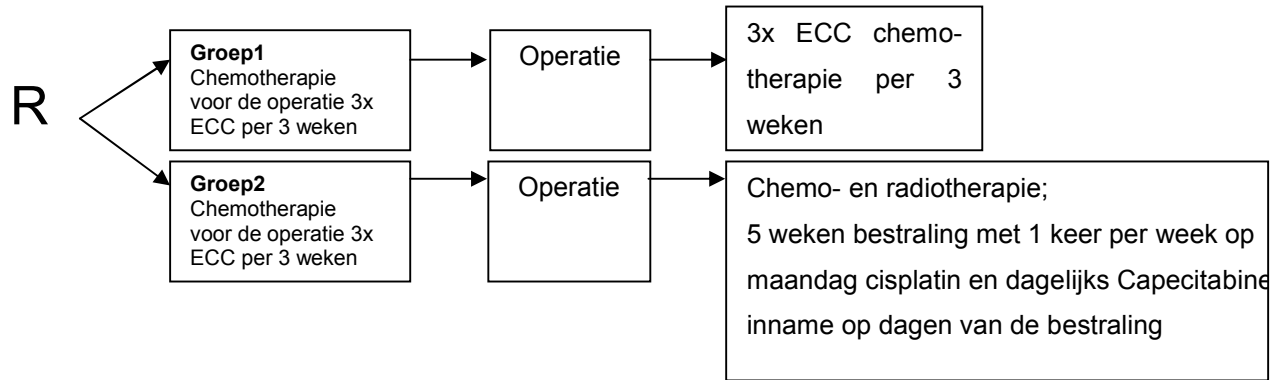
### ***Wat is het doel van het onderzoek***

Het betreft een fase III onderzoek. Dit betekent het volgende. Voor u bestaat in Nederland een standaardbehandeling voor maagkanker, namelijk een maagoperatie. Bij grotere tumoren wordt steeds vaker voor de operatie chemotherapie gegeven. En daarna wederom chemotherapie. Daarnaast is er nu ook een nieuwe behandeling, en wel de combinatie van chemotherapie en bestraling. De vraag is nu: is deze nieuwe behandeling beter dan de standaardbehandeling. Om dat te weten te komen moeten wij de twee behandelingen vergelijken.

Het doel van dit fase III onderzoek is om het effect op de overleving van een gecombineerde bestraling en chemotherapie (na de operatie) te vergelijken met die van chemotherapie alleen (ook na de operatie). Tevens zal onderzocht worden hoe patiënten beide behandelvormen verdragen.

Om de onderzoekers in hun keuze van één van beide behandelvormen niet te beïnvloeden, wordt de keuze voor de behandeling door een loting (randomisatie) verricht. Patiënt en arts hebben zo geen invloed op de keuze van behandeling.

Meer informatie over dit type onderzoek vindt u in de folder "Nieuwe behandelingen bij kanker", uitgegeven door het KWF.

**Behandelschema: randomisatie=R****Wie kunnen deelnemen aan het onderzoek**

Patiënten, die geopereerd moeten worden aan maagkanker waarbij de chirurg heeft geoordeeld dat alle zichtbare kankerhaarden verwijderd kunnen worden en bij wie er geen medische redenen zijn om af te zien van narcose. Ook mogen er geen aanwijzingen zijn voor uitzaaiingen buiten het maaggebied.

**Wat houdt deelname aan het onderzoek voor u in?**

Voorafgaand aan de start van de behandeling zal een aantal onderzoeken en bezoeken aan de betrokken specialisten plaatsvinden. Met deze onderzoeken wordt de uitgebreidheid van de maagtumor bepaald. Dit zijn een gastroscopie (kijkonderzoek van de maag), bloedonderzoek, ECG (hartfilmpje), een longfoto en een CT scan van buik- en borstholte. Deze onderzoeken worden altijd voor een dergelijke maagoperatie gedaan. Ook zal een zogenoemde ejectiefractie worden bepaald. Hiervoor krijgt u een kleine hoeveelheid radioactieve stof in een bloedvat in uw arm ingespoten. Deze radioactieve stof heeft geen bijwerkingen en is niet schadelijk voor u. Direct nadat de stof is ingespoten volgt een scan, waarmee we de pompfunctie van het hart onderzoeken.

Bovendien zal er een speciaal nieronderzoek (renogram) verricht worden. Bij het renogram wordt een kleine hoeveelheid radioactief gemerkte stof in een ader gespoten, waarna foto's van de nieren worden gemaakt. Hierbij kan het functioneren van de linker en rechter nier en hun ligging worden vastgelegd. Aangezien maag en linkernier dicht bij elkaar liggen, kan bestraling van het maaggebied een nadelige invloed op de functie van de linkernier hebben. Het renogram is van belang om te bepalen of bestraling op het maaggebied veilig gegeven kan worden of dat het bestralingsschema moet worden aangepast.

Vervolgens beginnen alle patiënten met 3 kuren chemotherapie, voorafgaand aan de operatie. De chemotherapie bestaat uit de celdodende middelen epirubicine, capecitabine en cisplatinum, de zogenoemde ECC kuur.

**De ECC kuur**

Om de 3 weken een kuur met infusen met epirubicine en cisplatin tijdens een korte ziekenhuisopname (3 dagen en 2 nachten).

Gedurende de eerste twee weken van elke kuur moet u capecitabine-tabletten innemen, gedurende de derde week niet ("vrije week"). Capecitabine wordt tweemaal per dag ingenomen met (of binnen 30 minuten na) het ontbijt en (ongeveer 12 uur later) met (of binnen 30 minuten na) de avondmaaltijd of een lichte snack. De tabletten moeten zonder kauwen worden doorgeslikt met water (geen grapefruitsap). Het aantal tabletten hangt af van uw lengte en lichaamsgewicht.



Cisplatin kan nierbeschadiging geven en wordt via de nieren met de urine uitgescheiden. Het is daarom belangrijk dat de urineproductie voldoende is. Als voorzorgsmaatregel wordt extra vocht via een infuus gegeven vóór, tijdens en na de toediening van cisplatin. Daarbij wordt uw gewicht, de hoeveelheid vocht die u drinkt en toegediend krijgt via het infuus genoteerd, en wordt uw “vochtbalans” bijgehouden. U wordt geadviseerd na de kuur, thuis, ongeveer 1½ tot 2 liter per dag te drinken. Het is belangrijk dat voor elke kuur de nierfunctie wordt gecontroleerd in het bloed.

**Bijwerkingen:** Deze chemotherapie staat het meest bekend om bijwerkingen als misselijkheid en braken, diarree, slijmvliesbeschadiging in de mond en haaruitval.

**Misselijkheid en braken:** Bij de 3-wekelijkse kuren worden voorafgaand aan de kuur, via het infuus, medicijnen tegen misselijkheid en braken gegeven, waarmee deze klachten meestal goed kunnen worden bestreden. U krijgt een recept mee voor Kytril en Primperan, voor de bestrijding van eventuele misselijkheid en/of braken thuis. U wordt hierover nog nader geïnformeerd.

**Diarree:** Als er sprake is van enige diarree dan kan deze klacht met eenvoudige medicijnen (b.v. loperamide: 2 capsules bij diarree en bij elke volgende diarree opnieuw een capsule, maximaal 6 per dag) worden bestreden. Het gebruik van een dergelijk geneesmiddel moet natuurlijk wel met uw arts overlegd worden.

**Slijmvliesbeschadiging:** Ter voorkoming van pijnlijk slijmvlies van de mond dient u de mond 4 tot 6 maal daags goed te spoelen met een half glas lauwe zoutoplossing ( 1 liter water met daarin opgelost een theelepeltje zout). Er kan eventueel sucralfaat worden voorgeschreven ter verzachting.

NB: Als u last hebt van ernstige diarree of van zweertjes in de mond, kan de behandeling met capecitabine tijdelijk worden onderbroken. Er zullen dan ook extra bloedcontroles plaatsvinden. Wanneer u deze klachten hebt, moet u contact opnemen met uw behandelend arts. Afhankelijk van de ernst van de klachten, kan de behandeling na een week weer worden hervat met een lagere dosis.

**Hand-voet syndroom:** Soms veroorzaakt capecitabine pijnlijke/rode handpalmen en voetzolen. Dit kan worden bestreden met een vitamine tabletten (pyridoxine) en eventueel een vette crème. Het hand-voetsyndroom verdwijnt na het staken van capecitabine.

**Beenmerg:** De aanmaak van de bloedlichaampjes in het beenmerg kan geremd worden door de chemotherapie. Er kan dan een daling van het aantal witte bloedcellen optreden, waardoor u een infectie en koorts kunt krijgen. Als de bloedplaatjes erg laag zijn, kunnen er bloedingen of spontane blauwe plekken optreden. Als deze symptomen voorkomen, dus koorts boven 38.5<sup>o</sup> C, blauwe plekken en/of neusbloedingen, moet u contact opnemen met uw behandelend arts of met de nurse practitioner of onderzoeksverpleegkundige. Mogelijk moet u extra naar het ziekenhuis komen voor bloedcontrole en eventueel voor een behandeling met antibiotica of bloedplaatjes toediening via een infuus.

**Haarverlies, kaalheid:** Dit treedt enkele weken na de behandeling op. Indien u dat wenst kunt u een pruik gaan dragen. Informeer bij uw ziektekostenverzekeringen of deze de pruik vergoedt. Zonodig kunt u van ons een lijst met adressen krijgen van haarbewerker/kappers, bij u in de buurt, die een pruik bij u aan kunnen meten.

**Vermoeidheid:** Na verloop van tijd treedt er vermoeidheid op door de kuren. Na het beëindigen van de kuren, zal dit weer geleidelijk verdwijnen. De vermoeidheid kan echter ook een andere oorzaak hebben, zoals bloedarmoede door bloedverlies uit de tumor in de maag of door toename van de uitzaaiingen.

De kuren worden zoals gezegd in principe om de drie weken toegediend. Alleen als de bloedwaarden onvoldoende herstel laten zien, wordt de kuur een week uitgesteld.

### **De operatie**

Drie tot zes weken na het einde van de chemotherapie volgt dan de maagoperatie. Het is bij dit type operaties gebruikelijk om tijdens de ingreep een voedings slangetje in de dunne darm te plaatsen om u de eerste tijd na de operatie te kunnen voeden, tot u zelf weer voldoende kunt eten. In het kader van de nabehandeling met chemotherapie al dan niet in combinatie met bestraling wordt geadviseerd om deze te laten zitten tot de gehele behandeling is afgerond. Dit gebeurt om eventuele problemen met de voeding tijdens de nabehandeling eenvoudig te kunnen verhelpen.

### **Behandeling na de operatie**

Afhankelijk van de loting (randomisatie) ontvangt de helft van de patiënten nog 3 van dezelfde ECC chemotherapie kuren. Deze vinden op precies dezelfde wijze plaats als de eerste 3 kuren.

De andere helft van de patiënten begint met de gelijktijdige toediening van radiotherapie en chemotherapie.

### **Gelijktijdige toediening van chemotherapie en radiotherapie**

De **bestraling** vindt plaats gedurende 5 weken van maandag tot en met vrijdag (25 keer), in principe aan het eind van de ochtend ( $\pm$  11.00 uur).

De **chemotherapie** bestaat dit keer uit cisplatin en capecitabine. De cisplatin wordt wekelijks op maandag toegediend en de capecitabine wordt 2 maal daags ingenomen op de dagen dat er bestraald wordt (maandag t/m vrijdag).

De behandeling begint met de inname van de capecitabine, vervolgens de toediening van de cisplatin, gevolgd door een bestraling, meestal vroeg in de middag, 's avonds opnieuw inname van de capecitabine.

De rest van de werkdagen neemt u dagelijks de capecitabine 2 maal daags in en wordt u poliklinisch, meestal laat in de ochtend bestraald.

### **Cisplatin**

Voor het toedienen van de cisplatin moet u worden opgenomen.

Dit houdt in dat u tevoren op de polikliniek wordt gezien door uw behandelend arts voor een opname consult. Tevens vindt er soms een opname gesprek plaats met de verpleegkundige.

Ter voorbereiding van de behandeling met de Cisplatin, (met de capecitabine en de bestraling) wordt u de avond er voor (meestal zondagavond) opgenomen. Er wordt dan een infuusnaald ingebracht en wordt er 's nachts vocht via het infuus toegediend. Op maandag neemt u de capecitabine in en wordt de cisplatin toegediend, gevolgd door de bestraling en 's avonds neemt u de capecitabine weer in. Gedurende deze opname wordt er gedurende de dag en nacht extra vocht toegediend via het infuus om schade aan de nieren te voorkomen.

De dag na de cisplatin toediening, op dinsdag, kunt u na de bestraling weer naar huis.

Dit onder de voorwaarde dat u niet meer misselijk bent, goed kunt drinken en voldoende plast.



U verblijft dus telkens twee nachten en de tussenliggende dag in het ziekenhuis; dit is onvermijdelijk, gezien de toedieningsvoorschriften van de cisplatin.

### **Capecitabine**

De capecitabine neemt u alléén in op de dagen van de bestraling, en nu dus niet in het weekend. Het aantal tabletten wordt ook nu weer berekend op basis van uw lengte en gewicht. Capecitabine moet u 2 maal per dag met water innemen: de “ochtend” tabletten met (of binnen 30 minuten na) het ontbijt (ongeveer 9.00 uur), de “avond” tabletten met (of binnen 30 minuten na) de avondmaaltijd of een snack (ongeveer 21 uur). Het is van belang dat u zich zo goed mogelijk aan deze tijden houdt. Tijdens de behandeling mag u geen grapefruit of grapefruitsap gebruiken.

De tabletten mogen **niet** opnieuw ingenomen worden nadat u overgegeven hebt. U wordt wel verzocht dit te melden aan uw behandelend arts.

### De bestraling

In dit onderzoek wordt een hoeveelheid bestraling gegeven die gebruikelijk is om na operaties de kans op het terugkomen van de kanker in het bestraalde gebied te verkleinen. De bestraling bij deze behandeling kan gericht worden toegediend dan vroeger. Het is nu mogelijk om de gezonde organen die rond de maag liggen zo goed mogelijk te sparen.

Ook zal door de bestralingsarts een plannings-CT-scan worden gemaakt. Aan de hand hiervan wordt het te bestralen gebied uitgerekend. Ook zal het bestralingsveld op de huid worden afgetekend zodat elke keer precies hetzelfde gebied kan worden bestraald (zie ook de folder Radiotherapie van het KWF).

### ***Welke bijwerkingen kunt u verwachten van de combinatie van capecitabine, cisplatin en bestraling?***

**Capecitabine:** Bijwerkingen van capecitabine zijn al eerder uitgebreid beschreven in deze patiënteninformatie: misselijkheid, (zelden) pijnlijke beschadiging van het slijmvlies in de mond (mucositis) of van de darm, leidend tot diarree, en roodheid en pijn van de huid van handen en voeten (het hand-voetsyndroom). Het zogenoemde hand-voetsyndroom kan worden bestreden met een vitamine tabletten (pyridoxine) en eventueel een vette crème. Het hand-voetsyndroom verdwijnt na het staken van capecitabine.

Tegen de diarree kunt u loperamide innemen (b.v. loperamide: 2 capsules bij diarree en bij elke volgende diarree opnieuw een capsule, maximaal 6 per dag).

**Cisplatin:** Het is wederom erg belangrijk dat u 1½ tot 2 liter per dag probeert te drinken in verband met de schade die cisplatin kan veroorzaken aan uw nieren, wanneer u onvoldoende vocht binnen krijgt. Mocht het u niet lukken voldoende te drinken, neemt u dan contact op met uw arts of de verpleegkundige. Eventueel kan dan extra vocht toegediend worden via de infuusnaald in uw ader vóór of na de cisplatintoediening.

Andere bijwerkingen van de cisplatin zijn misselijkheid en braken, om dit te voorkomen moet u een half tot 1 uur van tevoren anti-misselijkheidsmedicijnen innemen. Andere, zeldzamere bijwerkingen zijn diarree, een dof gevoel en tintelingen in de vingers en tenen en oorsuizen.

**Radiotherapie:** De bijwerkingen van *radiotherapie* nemen meestal toe aan het eind van de behandeling. De klachten bestaan veelal uit vermoeidheid, verminderde eetlust, misselijkheid en pijn achter het borstbeen indien dit gebied in het bestralingsveld ligt. Ook pijn bij slikken kan optreden.

Ook aan het einde van deze behandeling kunnen de bloedwaarden verslechteren. Bij een laag aantal witte bloedcellen bestaat er een toegenomen kans op infecties. Een laag aantal bloedplaatjes kan leiden tot bloedingen, bijv. blauwe plekken of neusbloedingen.

Bij koorts hoger dan 38.5<sup>0</sup>, blauwe plekken en/of bloedingen, maar ook bij de andere boven beschreven bijwerkingen, dient u direct contact op te nemen met uw behandelend arts en de nurse practitioner of onderzoeksverpleegkundige. 's Avonds, 's nachts of in het weekend kunt u met de dienstdoende arts in het ziekenhuis bellen.

### ***Anticonceptie***

Van chemotherapie is vaak niet bekend of deze middelen veilig in de zwangerschap kunnen worden gegeven. In dierexperimenten zijn wel schadelijke effecten op het ongeboren jong vastgesteld. Op theoretische gronden is dat ook bij de mens te verwachten. Bestraling van de buikholte leidt tot schade aan het ongeboren kind. Daarom mogen patiënten tijdens de behandeling niet zwanger worden of kinderen verwekken. Goede anticonceptie is dus noodzakelijk. Bespreek dit met uw arts.

### ***Mogelijke voor- en nadelen van meedoen***

Uw behandeling bevat in ieder geval de huidige standaardbehandeling voor maagkanker, namelijk de maagoperatie. Onderzoek heeft aangetoond dat aanvullende behandeling voor of na operatie leidt tot overlevingswinst. Het is niet zeker of dat ook bij u het geval zal zijn. Het zou kunnen zijn dat het door ons gekozen behandelingschema te zwaar is en tot een toename van bijwerkingen leidt. Met een intensieve begeleiding door alle betrokken specialisten, diëtisten en verpleegkundigen en door bloedonderzoek zullen wij uw conditie nauwlettend in de gaten houden en samen met u de balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid van de behandeling bewaken.

### ***Extra weefselonderzoek***

Graag willen wij een stukje van het tijdens de operatie verkregen tumorweefsel gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Dit weefsel wordt door de patholoog microscopisch onderzocht en beschreven. Daarnaast wordt een extra stukje weefsel opgeslagen, om in de toekomst met weefselonderzoek of onderzoek naar erfelijke kenmerken van het tumorweefsel te kunnen voorspellen welke behandeling het meest geschikt is voor iedere individuele maagkankerpatiënt. Ook willen we voor hetzelfde soort wetenschappelijk onderzoek graag wat van het afgenomen bloed bewaren.

In principe is de uitslag van dit onderzoek niet van belang voor uw behandeling. U krijgt de uitslag dan ook niet te horen. Er is een kleine kans dat de uitslag van onderzoek naar erfelijke kenmerken toch voor u van belang kan zijn. In de toestemmingsverklaring kunt u aangeven of u, in dat geval, toch de uitslag wilt weten. Uw arts kan u bij het nemen van die beslissing helpen.

**Deelname aan dit gedeelte van het onderzoek is niet verplicht, en u dient hiervoor een apart onderdeel van het toestemmingsformulier te tekenen. Indien u eventueel afziet van dit onderdeel van het onderzoek, kunt u toch aan de rest van het onderzoek meedoen.**

### ***Afzien van deelname of beëindiging van deelname***

Deelname aan deze behandeling in onderzoeksverband vindt alleen plaats, indien u daarvoor uitdrukkelijk toestemming verleent. Uw deelname is uiteraard geheel vrijwillig. U kunt dus vrijelijk besluiten niet aan dit onderzoek deel te nemen. Indien u tijdens de behandeling wilt stoppen, zal uw behandelend arts samen met u overleggen over de beste mogelijkheden om u verder te helpen.



### **Privacy**

Als u toestemming tot deelname aan het onderzoek geeft, houdt dit tevens in dat u toestemming geeft om in het kader van dit onderzoek verzamelde medische gegevens en eventueel afgenomen lichaamsmateriaal (verwijderd weefsel bij operatie, bloedmonsters) te gebruiken voor verdere analyse. Vanzelfsprekend zullen al uw gegevens vertrouwelijk worden behandeld. De gegevens en het lichaamsmateriaal zullen van een code worden voorzien, niet van uw persoonsgegevens.

Behalve uw arts en zijn/haar vaste medewerkers zullen alleen daartoe wettelijk bevoegde personen/vertegenwoordigers van toezichthoudende instanties uw medische gegevens kunnen inzien. Dit zijn bijvoorbeeld vertegenwoordigers van overheidsinstanties en daartoe bevoegde personen van de medisch ethische toetsingscommissie van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek-ziekenhuis (NKI/AVL). Hierbij zal strikte vertrouwelijkheid in acht worden genomen. Door toe te stemmen in deelname aan dit onderzoek, geeft u ook uw toestemming voor het inzien in uw medische gegevens. Mocht u hier bezwaar tegen hebben of hier meer over willen weten, bespreekt u dit dan met uw behandelend arts.

Er zullen geen andere gegevens verzameld worden dan in het kader van dit onderzoek nodig is. Ten slotte zullen uw gegevens niet in herleidbare vorm gepubliceerd worden of voor derden toegankelijk zijn.

### **Verzekering**

Conform de eisen van de Wet Medisch Onderzoek bij mensen is voor dit wetenschappelijk onderzoek een verplichte proefpersonenverzekering afgesloten. Informatie hierover valt te lezen in de bijgevoegde bijlage.

### **Goedkeuring**

Dit onderzoek is goedgekeurd door de Protocol Toetsing Commissie (medisch ethische toetsingscommissie) van het NKI/AVL.

### **Vragen**

Indien u vragen heeft over de behandeling in het kader van dit onderzoek, dan kunt u zich wenden tot

- uw behandelend arts  
of tot een van de coördinatoren van het onderzoek:
- Prof. dr. C.J.H. van de Velde, chirurg in het Leids Universitair Medisch Centrum, telefoon 071-5262309 of
- Dr. H. Boot en Dr. A. Cats, maag-darm-leverartsen in het NKI/AVL, telefoon 020-5122566 of
- Prof. dr. M. Verheij en E. Jansen, radiotherapeuten in het NKI/AVL, telefoon 020-5122124.

Bij problemen buiten kantooruren kunt u contact opnemen met de dienstdoende arts via het algemene nummer van het ziekenhuis 020-5129111.

Bij vragen over het onderzoek kunt u zich wenden tot de onafhankelijk arts van dit onderzoek Dr. J.M. Kerst, internist in het NKI/AVL, telefoon 020-5122951.

## bijlage proefpersonenverzekering **CRITICS-studie**

Onderzoek naar het verschil in effect tussen gecombineerde chemotherapie en bestraling vergeleken met chemotherapie alleen, na chemotherapie en operatieve behandeling van maagkanker.

Een fase III studie waarin het effect van bestraling met gelijktijdige chemotherapie na operatie wordt vergeleken met chemotherapie alleen.

Oorspronkelijke Engelse titel: A multicenter randomised phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer (CRITICS-study: ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach)

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000,- per proefpersoon, € 3.500.000,- voor het gehele onderzoek, en € 5.000.000,- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

In geval van schade kunt u zich direct wenden tot de verzekeraar.

Naam: Gerling Allgemeine Versicherungs-AG  
Adres: Postbus 2636  
1000 CP Amsterdam  
Telefoonnummer: 020 – 54 92 213  
Contactpersoon: Mr. P. Oosterveen



## Schriftelijke toestemming voor klinisch wetenschappelijk onderzoek **CRITICS-studie**

Onderzoek naar het verschil in effect tussen gecombineerde chemotherapie en bestraling vergeleken met chemotherapie alleen, na chemotherapie en operatieve behandeling van maagkanker. Een fase III studie waarin het effect van bestraling met gelijktijdige chemotherapie na operatie wordt vergeleken met chemotherapie alleen.

Oorspronkelijke Engelse titel: A multicenter randomised phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer (CRITICS-study: ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach)

Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de informant die dit formulier hieronder mede ondertekent.

Ik heb de schriftelijke informatie die mij is uitgereikt, goed bestudeerd. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken.

Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek. Ik geef toestemming tot inzage van mijn medisch dossier door bevoegden, zoals omschreven in de patiënteninformatie.

Achternaam en voorletters:

Geboortedatum:

Handtekening:

Dagtekening:

Ik stem er wel/niet \* in toe dat een deel van het weefsel of het bloed wordt bewaard om hier in de toekomst wetenschappelijk onderzoek mee te doen dat van belang kan zijn voor betere diagnose en behandeling van maagkanker. (\* doorhalen van het van toepassing is)

Paraaf: \_\_\_\_\_

In het (weinig waarschijnlijke) geval dat er bij later onderzoek aan het tumorweefsel of het bloed erfelijke informatie wordt verkregen die voor mij van belang kan zijn, wil ik hier graag wel / niet / afhankelijk van aanvullende informatie verstrekt door mijn arts \* van op de hoogte worden gesteld. (\* doorhalen wat van toepassing is)

Paraaf: \_\_\_\_\_

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is.

Naam:

Functie:

Handtekening:

Dagtekening:

**NB. Het origineel van de toestemmingsverklaring dient in het medisch dossier van de patiënt bewaard te worden**



## Patiënteninformatie (deel 2)

### Bijlage bij de CRITICS studie betreffende genetisch onderzoek in weefsel en bloed

Titel van het hoofdonderzoek:

**Onderzoek naar het verschil in effect tussen gecombineerde chemotherapie en bestraling vergeleken met chemotherapie alleen, na chemotherapie en operatieve behandeling van maagkanker.**

**Een fase III studie waarin het effect van bestraling met gelijktijdige chemotherapie na operatie wordt vergeleken met chemotherapie alleen**

Geachte mevrouw of meneer,

Een optioneel (niet verplicht) onderdeel van het onderzoek betreft de extra afname van tumorweefsel ten behoeve van genetisch (DNA-) onderzoek. Wij willen u vragen vlak voor de start van de behandeling met chemotherapie een (extra) gastroscopie te ondergaan met als doel het verkrijgen van een stukje tumorweefsel. Dit weefsel wordt gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

Voordat u besluit of u zou willen deelnemen aan dit onderdeel van het onderzoek, willen we u graag wat meer informatie hierover geven.

#### **Wat is DNA?**

De cellen in uw lichaam bevatten een type molecuul dat desoxyribonucleïnezuur wordt genoemd, kortweg DNA. DNA vormt de basis van uw genen. Genen worden geërfd en bepalen de groei, de ontwikkeling en het functioneren van het lichaam. Sommige genen bepalen bijvoorbeeld de kleur van het haar of de ogen. Wetenschappers hebben al veel kennis vergaard over de werking van genen en tussen het DNA van mensen bestaan veel verschillen of variaties.

Deze variaties kunnen invloed hebben op de kans om een bepaalde ziekte te krijgen of op de manier waarop iemand op een bepaalde behandeling reageert.

In het tumorweefsel kan een deel van de DNA-structuur worden bepaald.

#### **Wat gebeurt er met het tumorweefsel?**

Het tumorweefsel wordt opgeslagen, om in de toekomst, te kunnen voorspellen welke behandeling het meest geschikt is voor iedere individuele maagkankerpatiënt.

In principe is de uitslag van dit onderzoek niet van belang voor uw behandeling.

U krijgt de uitslag dan ook niet te horen. Er is een kleine kans dat de uitslag van onderzoek naar erfelijke kenmerken toch voor u van belang kan zijn. In de



toestemmingsverklaring kunt u aangeven of u, in dat geval, toch de uitslag wilt weten. Uw arts kan u bij het nemen van die beslissing helpen. Dit kunnen we vervolgens vergelijken met medische informatie over u.

### **Wat zijn de mogelijke risico's en ongemakken waarmee deelname gepaard gaat?**

Voor het verkrijgen van het tumorweefsel moet u een (extra) gastroscopie ondergaan. Een gastroscopie is een kijkonderzoek van de slokdarm, maag en de twaalfvingerige darm. Voor dit onderzoek moet een buigzame slang met een lampje (gastroscoop) inslikken. De gastroscoop wordt verder opgeschoven naar de maag en de twaalfvingerige darm. Tijdens dit onderzoek kunnen (tumor)weefselstukjes worden weggenomen voor het onderzoek.

Wanneer weefselstukjes van het slijmvlies zijn genomen is er een klein risico op bloedverlies. U merkt dit doordat de ontlasting, de dag na het onderzoek, zwart is en stinkt of heel zelden het opbraken van bloed. Bij bloedverlies moet u altijd contact opnemen met het ziekenhuis.

### **Wat zijn de mogelijke voordelen van deelname?**

U heeft geen rechtstreeks voordeel bij deelname aan dit gedeelte van het onderzoek. Dit onderzoek draagt er echter mogelijk wel toe bij dat we meer inzicht krijgen in kanker en de behandeling ervan, wat uiteindelijk tot verbetering van de behandeling kan leiden.

### **Ben ik verplicht om deel te nemen?**

Deelname aan dit gedeelte van het onderzoek is niet verplicht; u beslist zelf of u aan dit genetische onderzoek wilt deelnemen of niet. U kunt op elk moment weigeren om een monster af te staan zonder dat dit nadelige gevolgen voor u heeft. U krijgt dezelfde behandeling en zorg als in het hoofdonderzoek, ongeacht of u wel of niet een weefselmonster afstaat voor genetisch onderzoek zoals beschreven in dit document. Als u besluit om geen weefselmonster af te staan, kunt u toch gewoon aan het hoofdonderzoek deelnemen.

Wanneer u wel toestemming geeft voor de gastroscopie en de afname van het tumorweefsel dient hiervoor een apart toestemmingsformulier te tekenen.

### **Kan ik mijn toestemming intrekken?**

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw weefsel bij genetisch onderzoek te allen tijde intrekken. Als u uw toestemming intrekt **voordat** uw tumorweefsel wordt opgestuurd voor genetisch onderzoek, dan zal de onderzoeksarts ervoor zorgen dat dit wordt vernietigd. Als u uw toestemming intrekt **nadat** uw tumorweefsel voor genetisch onderzoek is opgestuurd, dan zorgt de onderzoeksarts ervoor dat uw tumorweefsel en het DNA dat er eventueel uit is gehaald, worden vernietigd. Als het genetisch onderzoek echter al heeft plaatsgevonden, dan is de onderzoeker niet verplicht om de resultaten van dit onderzoek te vernietigen.

### **Vertrouwelijkheid**

Er worden speciale voorzorgsmaatregelen genomen om te garanderen dat het onderzoek met een zeer grote mate van vertrouwelijkheid wordt uitgevoerd.

Uw tumorweefsel wordt van een etiket voorzien met dezelfde code als die u bij het hoofdonderzoek is toegekend, maar zonder informatie waaraan u direct te herkennen zou kunnen zijn, zoals uw naam.

Monsters en resultaten worden gecodeerd om te garanderen dat resultaten van genetisch onderzoek vertrouwelijk blijven door uw identiteit en de resultaten apart te

houden. Zeer weinig mensen zullen uw identiteit en de resultaten van DNA-onderzoek met elkaar kunnen verbinden en dat gebeurt alleen om speciale redenen, bijvoorbeeld wanneer daar een medische noodzaak voor is

De gegevens en resultaten van dit genetische onderzoek worden mogelijk met medewerkers beoordeeld en gepubliceerd. Uw naam of andere informatie die u uw identiteit zouden kunnen verraden, zullen in geen enkele publicatie en geen enkel rapport worden vermeld.

### **Verzekering**

Conform de eisen van de Wet Medisch Onderzoek bij mensen is voor dit wetenschappelijk onderzoek een verplichte proefpersonenverzekering afgesloten. Informatie hierover valt te lezen in de bijgevoegde bijlage.

### **Goedkeuring**

Dit onderzoek is goedgekeurd door de Protocol Toetsing Commissie (medisch ethische toetsingscommissie) van het NKI/AVL.

### **Met wie moet ik contact opnemen voor meer informatie of hulp?**

Indien u vragen heeft over de behandeling in het kader van dit onderzoek, dan kunt u zich wenden tot

Uw behandelend arts of tot een van de coördinatoren van de CRITICS studie:

- Dr. H. Boot en dr. A. Cats, maag-darm-leverartsen in het NKI/AVL, telefoon 020-5122566 of
- Prof. dr. M. Verheij en E. Jansen, radiotherapeuten in het NKI/AVL, telefoon 020-5122124.

Bij problemen buiten kantooruren kunt u contact opnemen met de dienstdoende arts via het algemene nummer van het ziekenhuis 020-5129111.

Bij vragen over het onderzoek kunt u zich wenden tot de onafhankelijk arts van dit onderzoek Dr. J.M. Kerst, internist in het NKI/AVL, telefoon 020-5122951.



**Onderzoek naar het verschil in effect tussen gecombineerde chemotherapie en bestraling vergeleken met chemotherapie alleen, na chemotherapie en operatieve behandeling van maagkanker.**

**Een fase III studie waarin het effect van bestraling met gelijktijdige chemotherapie na operatie wordt vergeleken met chemotherapie alleen.**

**Oorspronkelijke Engelse titel: A multicenter randomised phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer (CRITICS-study: ChemoRadiotherapy after Induction chemoTherapy In Cancer of the Stomach).**

Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de informant die dit formulier hieronder mede ondertekent.

Ik heb de schriftelijke informatie die mij is uitgereikt, goed bestudeerd. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken.

Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek. Ik geef toestemming tot inzage van mijn medisch dossier door bevoegden, zoals omschreven in de patiënteninformatie.

Achternaam en voorletters:

Geboortedatum:

Handtekening:

Dagtekening

Paraaf:

\_\_\_\_\_

In het (weinig waarschijnlijke) geval dat er bij later onderzoek aan het tumorweefsel of het bloed erfelijke informatie wordt verkregen die voor mij van belang kan zijn, wil ik hier graag wel / niet / afhankelijk van aanvullende informatie verstrekt door mijn arts \* van op de hoogte worden gesteld. (\* doorhalen wat van toepassing is)

Paraaf:

\_\_\_\_\_

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is.

Naam:

Functie:

Paraaf:

\_\_\_\_\_

Dagtekening: