



**Gerandomiseerd fase II onderzoek naar:**

**Het effect van voorbehandeling bij patiënten met een  
darmtumor en uitsaaingen in de lever.**

---

**Patiënteninformatie**

---

## Patiënteninformatie

Geachte Heer/Mevrouw,

Bij u is darmkanker met uitzaaiingen in de lever vastgesteld. U heeft met uw behandelend arts besloten tot verwijdering van de darmkanker. Uit eerder onderzoek blijkt dat tumoren groei van nieuwe bloedvaten nodig hebben om te kunnen groeien. Dit biologisch proces waarbij nieuwe bloedvaten gevormd worden vanuit reeds bestaande bloedvaten heet angiogenese. Het vormen van nieuwe bloedvaten gebeurt onder invloed van verschillende groeifactoren. Recent zijn er middelen beschikbaar gekomen die selectief werken op de groeifactoren die verantwoordelijk zijn voor de vorming van nieuwe bloedvaten en daarmee op de uitgroei van uitzaaiingen. Eerder onderzoek laat zien dat de stofwisseling in leveruitzaaiingen toeneemt na het weghalen van het kankerproces in de dikke darm. Mogelijk gaan leveruitzaaiingen harder groeien, nadat de darmkanker verwijderd is. Dit is reeds bewezen in dierexperimenten. Het is echter onduidelijk of dit bij mensen ook het geval is. Tevens is onbekend of een eventuele toename in stofwisseling voorkomen kan worden door behandeling met een angiogenese remmer (= remmer van groei van nieuwe bloedvaten) in de periode vóór het weghalen van de darmkanker. Ook is onbekend of het geven van een combinatie van chemotherapie en een angiogenese remmer in de periode voor het verwijderen van de darmkanker de eventuele groei van uitzaaiingen in de lever kan afremmen. Omdat u binnenkort aan de darmkanker geopereerd wordt en u uitzaaiingen in de lever heeft, bent u door uw behandelend arts gevraagd om mee te werken aan dit onderzoek.

### Dit onderzoek

In het huidige onderzoek willen wij kijken of een eventuele toename in de groei van de leverafwijkingen voorkomen kan worden door u in een periode van 6 weken voorafgaande aan het weghalen van de tumor in de darm te behandelen met medicijnen die deze eventuele groei zouden kunnen remmen.

De behandeling zal dan bestaan uit Bevacizumab, een geneesmiddel dat de nieuwvorming van bloedvaten remt (angiogenese remmer), of door chemotherapie (capecitabine en oxaliplatin) of door een combinatie van beide te geven in de periode vóór het weghalen van de darmkanker. Als eenmaal de tumor in de dikke darm verwijderd is, zult u aansluitend op de gebruikelijke manier verder behandeld worden. Dit houdt doorgaans in dat u dan behandeld wordt met eveneens een angiogenese remmer en chemotherapie. De

behandeling in de studie wijkt af van de gebruikelijke behandeling. Bij de gebruikelijke behandeling krijgt u vóór het verwijderen van de tumor in de dikke darm geen behandeling met medicijnen, maar wordt deze behandeling, welke eveneens bestaat uit een angiogenese remmer en chemotherapie, pas na verwijdering van de dikke darm tumor gegeven.

Mocht de voorbehandeling in deze studie inderdaad leiden tot een gunstig effect, in die zin dat versnelde groei van de metastase kan worden voorkomen, dan leidt dit doorgaans tot een tijdelijke stabilisatie van uw ziekteproces. Mocht de voorbehandeling een dussdanig effect hebben dat de uitzaaiingen in omvang afnemen dan kan in sommige gevallen de mogelijkheid ontstaan dat de uitzaaiingen in de lever toch verwijderd kunnen worden, in dat geval zal deze mogelijkheid door uw behandelend arts met u besproken worden.

#### Wat houdt het onderzoek in?

Als u aan het onderzoek meedoet zal via loting worden bepaald of u geen voorbehandeling krijgt (zoals momenteel gebruikelijk) of dat u 6 weken lang voorbehandeld wordt met bevacizumab, een angiogenese remmer, of door chemotherapie (capecitabine en oxaliplatin) of door een combinatie van deze beide behandelingen. Tijdens deze periode zal er op verschillende tijdstippen een PET-CT scan worden verricht om te kijken of er verschil te meten is in de groei van de leverafwijkingen. Als u in de groep komt die geen voorbehandeling krijgt zal deze PET-CT scan eenmaal gemaakt worden voor de operatie aan de dikke darm en eenmaal 4 weken later. Krijgt u wel voorbehandeling dan zal er een PET-CT scan gemaakt worden voor de start van de behandeling, een scan vlak voor de operatie aan de dikke darm, en een scan 4 weken later. Tevens zal er bij beide voorbehandelingen een klein stukje weefsel (biopsie) van de leverafwijkingen worden afgenomen via een dunne naald. Eenmaal zal dit gebeuren als u onder narcose bent tijdens de operatie aan de dikke darm, een tweede maal zal dit gebeuren 4 weken na de operatie waarbij er door de huid heen, onder lokale verdoving, met een dunne naald in de leverafwijking zal worden geprikt onder echo controle.

Het weefsel dat bij de leverbiopsie weggehaald wordt, zal worden onderzocht door de patholoog waarbij er gekeken wordt of er verschillen zijn in de groei en in de vaatnieuwvorming bij patiënten die wel en niet voorbehandeld zijn. De resultaten van dit onderzoek kunnen vervolgens vergeleken worden met de bevindingen van de PET-CT scan.

### Opzet van het onderzoek

Alle patiënten met dikke darmkanker en uitzaaiingen in de lever zullen worden gevraagd mee te doen aan dit onderzoek. Op het moment dat u besluit mee te doen aan dit onderzoek, zal er geloot worden welke behandeling u voorafgaand aan de operatie zal krijgen. Afhankelijk hiervan krijgt u dan één van onderstaande behandelingen.

1. Geen voorbehandeling, u wordt zo spoedig mogelijk geopereerd.
2. Voorbehandeling met bevacizumab, een angiogeneseremmer.
3. Voorbehandeling met chemotherapie (capecitabine en oxaliplatin).
4. Voorbehandeling met bevacizumab en chemotherapie.

Wanneer u loot voor een van de groepen waarin u vóór de operatie een behandeling krijgt, zal de operatie dus worden uitgesteld tot na het einde van de voorbehandeling (7 weken).

### Uitvoering van het onderzoek

#### **PET-CT onderzoek:**

Een PET-CT onderzoek is een gecombineerd onderzoek. Een PET-scan geeft informatie over de stofwisseling. Een CT-scan geeft gedetailleerde anatomische informatie. Na toediening van een radioactieve vloeistof kan met behulp van een camera een scan van (een gedeelte van) het lichaam worden gemaakt. Op deze manier zijn afwijkingen in de normale stofwisseling en anatomie te zien en kan bepaald worden of de stofwisseling in de leveruitzaaiingen na het weghalen van de darmkanker méér is toegenomen dan in de periode voordat de darmkanker verwijderd was. Bovendien kan een vergelijking gemaakt worden tussen patiënten die wel en niet zijn voorbehandeld met medicijnen. Bij patiënten zoals als u wordt een dergelijke PET-CT scan ook buiten studieverband al vaak gemaakt om een goede indruk te krijgen hoe uitgebreid de leverafwijkingen zijn en m.n. om te beoordelen of ze eventueel ook weggehaald zouden kunnen worden met chirurgie. Ook wordt deze PET-CT scan dan vaak herhaald na eventuele chemotherapie. Mochten de afwijkingen die er bij u zijn gevonden in de lever te opereren zijn dan zal dit uiteraard gebeuren. Deze operatie vindt dan zoals gebruikelijk plaats enkele weken na de darmoperatie.

Het PET-CT onderzoek zal verricht worden 7 weken voor de operatie dus voor het starten van de chemotherapie/bevacizumab therapie, 1 tot 3 dagen voor de operatie en 4 weken na de operatie. Als u geen voorbehandeling krijgt vervalt het PET-CT onderzoek 7 weken voor operatie omdat dan de operatie aan de darm op kortere termijn zal plaatsvinden. Bij het

PET-CT onderzoek wordt een infuus ingebracht. Door dit infuus wordt radio-actieve vloeistof ingespoten. Ook krijgt u een kleine hoeveelheid plasmiddel toegediend **om de verspreiding van de radio-actieve stof door het lichaam te versnellen**. Na de injectie dient u 1 uur zo stil mogelijk te blijven rusten in een aparte ruimte. Aansluitend aan het uur rusten wordt de scan gemaakt waarbij u op een scantafel ligt die door de camera schuift. De scan duurt ongeveer 1 uur. De totale duur van het onderzoek is ongeveer 2 tot 3 uur.

### **Leverbiopsie:**

Bij een leverbiopsie wordt via een lange, dunne, holle naald een klein stukje weefsel uit de lever gehaald. De eerste maal zal deze biopsie tijdens de narcose gebeuren en merkt u daar ook niets van. De tweede keer, 4 weken na operatie aan de dikke darm, wordt de naald via de huid in de lever gebracht. Voor deze ingreep wordt u plaatselijk verdoofd. De ingreep vindt plaats op de afdeling radiologie en duurt ongeveer een half uur, daarna moet u nog ongeveer 3 uur in het ziekenhuis blijven voor observatie. Deze tijd is nodig om een eventuele nabloeding op tijd op te merken. Echter, de kans op een nabloeding is erg klein (<1%).

Om deze kans te verkleinen zijn de volgende punten belangrijk voor u:

- 1) Wanneer u de volgende medicijnen gebruikt, dient u dit door te geven aan uw arts:
  - bloedverdunnende medicijnen zoals: acenocoumarol (Sintrommitis), fenprocoumon (Marcoumar), warfarine (Waran), clopidogrel (Plavix) of acetylsalicylzuur (Aspirine, Ascal, Aspro-Cardio)
  - pijnstillers anders dan paracetamol die werkzame stoffen bevat zoals: naproxen, diclofenac, indometacine, ibuprofen, ketoprofen, metamizol en acetylsalicylzuur.

Met bovenstaande medicijnen moet u 7 dagen voor de leverbiopsie gestopt zijn. De behandelend arts bespreekt dit met u.

### **Chemotherapie**

**Chemotherapie is een behandeling met medicijnen, cytostatica genaamd, die erop gericht is om het proces van celdeling stop te zetten. Alle delende cellen - dus ook normale cellen - worden hierdoor getroffen, maar met name kankercellen omdat daarvan relatief meer bezig zijn met deling. De gewone cellen herstellen zich na de chemokuur. De cytostatica worden toegediend volgens een vastgesteld schema. Na het toedienen van de medicijnen volgt er een rustperiode waarin geen cytostatica gegeven worden, zodat de normale cellen de kans krijgen zich te herstellen.**

### Capecitabine

Het is een middel dat als een tablet kan worden toegediend. De voorbehandeling met dit medicijn bestaat uit 2 kuren van 2 weken, met tussendoor 1 week waarin geen medicijn wordt ingenomen. U zult het middel dus gedurende 4 weken gebruiken over een periode van 6 weken.

De belangrijkste bijwerking van dit middel zijn misselijkheid, braken en het hand-voet-syndroom.

### Oxaliplatin

Dit is een middel dat intraveneus (via een infuus), **gedurende 2 uur** moet worden toegediend. **Dit kan in dagbehandeling plaatsvinden, dus hoeft u hiervoor niet in het ziekenhuis te overnachten.**

De voorbehandeling met dit medicijn bestaat uit 2 kuren. Oxaliplatin zal worden toegediend tegelijkertijd met de start van de behandelingen met capecitabine. De meest voorkomende bijwerking bij langdurig gebruik zijn tintelingen in uw handen.

Dit betekent dus dat de chemotherapie bestaat uit 2 maal een periode van 3 weken. Op de eerste dag van deze 3 weken krijgt u eenmalig een infuus met oxaliplatin. Gedurende de 14 dagen aansluitend slikt u de tabletten capecitabine. Gedurende de derde week van iedere kuur krijgt u geen medicijnen (rustweek). Vervolgens start u dan weer met hetzelfde schema van medicijnen in week 4.

### **Bevacizumab**

Dit is een middel dat intraveneus (via een infuus), **gedurende één tot anderhalf uur** wordt toegediend. **Dit kan in dagbehandeling plaatsvinden, dus hoeft u hiervoor niet in het ziekenhuis te overnachten.**

De voorbehandeling met deze angiogenese remmer bestaat uit 2 infuzen met een tussentijd van 3 weken. Tussen het 2<sup>e</sup> infuusen de operatie dienen minstens 4 weken genomen te worden, zodat het medicijn maximaal werkzaam is en de kans op eventuele complicaties (wondgenezingsstoornissen) verkleind wordt. De belangrijkste bijwerkingen van dit middel zijn hoge bloeddruk (10 %) en hoofdpijn (1-10%).

Voor verdere informatie over de drie bovengenoemde medicijnen zie [www.ikcnet.nl/sib](http://www.ikcnet.nl/sib)  
Onder het kopje behandelplannen selecteert u één van de medicijnen (oxaliplatin en capecitabine vallen onder cytostatica, bevacizumab onder immunomodulantia).

### Radioactiviteit

Bij de PET-CT scan wordt gebruik gemaakt van radioactiviteit. U hoeft zich geen zorgen te maken over eventuele risico's die u loopt. Radioactiviteit is overal aanwezig: in ons lichaam, voedsel, de bodem en de lucht. Alleen een hoge dosis radioactiviteit kan voor mensen en dieren schadelijk zijn. De hoeveelheid radioactiviteit die voor het onderzoek wordt gebruikt is zo gering, dat u daar geen nadelige gevolgen van ondervindt.

### Speciale voorbereiding

#### **PET-CT scan:**

- Het is belangrijk dat u ons van te voren op de hoogte stelt als u zwanger bent of borstvoeding geeft.
- Ook is het belangrijk dat u ons vooraf op de hoogte stelt als u aan suikerziekte lijdt. Dit in verband met extra voorbereidingen of het niet kunnen doorgaan van het onderzoek.
- U moet gedurende zes uur voor het onderzoek nuchter zijn. Wel mag u tot het onderzoek water drinken.
- Als u medicijnen gebruikt kunt u deze op de normale tijden innemen. Dit geldt niet voor patiënten met suikerziekte.
- Bij een PET-CT onderzoek mogen er op het betreffende lichaamsdeel geen metalen voorwerpen zitten. Het beste kunt u onder- en bovenkleding dragen zonder metalen delen (haakjes, beugel van de beha, ritssluitingen of drukkers). U hoeft dan minder kledingstukken uit te doen. Ook kunt u sieraden het beste thuis laten.
- Als u last hebt van een benauwd gevoel in kleine ruimten (claustrofobie) kunt u dit bij aanvang van het onderzoek melden. U kunt dan een rustgevend tablet innemen. Wel moet u er dan rekening mee houden dat u niet meer zelf met de auto naar huis kunt rijden.

### Weigering deelname

Uw deelname voor dit onderzoek is geheel vrijwillig. Indien u uw toestemming geeft voor deelname aan het onderzoek en u om welke reden dan ook erop wenst terug te komen, bent u volledig vrij om te stoppen. Dit heeft geen invloed op de verdere behandeling. U krijgt dan de standaardbehandeling.

### Privacy

De informatie die wordt verkregen door uw deelname wordt vertrouwelijk behandeld door de stafmedewerkers van het ziekenhuis. Alle informatie die wordt verkregen zal uiteindelijk bij eventuele publicatie niet tot de persoon herleidbaar zijn.

### Verzekering

Door het NKI/ Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis is voor dit onderzoek een verzekering afgesloten. Een nadere toelichting kunt u vinden op pagina 9.

Voor algemene informatie omtrent het meedoen aan wetenschappelijk onderzoek verwijs ik u naar de brochure 'onderzoek naar nieuwe behandelingen van kanker'. Deze brochure is in het ziekenhuis verkrijgbaar en tevens op de site [www.kwfkankerbestrijding.nl/bestellen](http://www.kwfkankerbestrijding.nl/bestellen) .

Indien u nog vragen heeft omtrent dit onderzoek kunt u te allen tijde contact opnemen met uw behandelend arts. Indien u over dit onderzoek ook nog met een niet bij dit onderzoek betrokken arts wilt spreken dan kan dat met Dr. H. Klomp, oncologisch chirurg, telefoonnummer: 020-5122557.

Dr. T. Ruers, afdeling heelkunde tel: 020-5122538

Dr. W. Vogel, afdeling nucleaire geneeskunde. Tel: 020-5122285

Dit onderzoek is beoordeeld door de protocollen toetsingscommissie van het NKI/ Antoni van Leeuwenhoek.

## **Verzekeringsinformatie**

### **Het effect van voorbehandeling bij patiënten met een darmtumor en uitzaaiingen in de lever.**

De opdrachtgever van bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek, dr. T.Ruers, heeft de deelnemer/proefpersoon verzekerd in verband met eventuele schade die hij/zij mocht lijden als gevolg van deelname aan dit onderzoek. Het betreft de 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 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 euro per proefpersoon en 3.500.000 euro voor het gehele onderzoek en 5.000.000 euro 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: <http://www.ccmo.nl/>.

Van de dekking door deze verzekering is uitgesloten:

- ❑ 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 en 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.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt:

Centramed

Appelgaarde 4

2272 TK Voorburg

Indien men schade heeft geleden of het vermoeden daarvan heeft dient men zich met de onderzoeker dan wel uw behandelend arts in verbinding te stellen.