

Patiënteninformatiebrief EMBRACE II:

**Patiënteninformatie ten behoeve van een wetenschappelijk onderzoek:**

EMBRACE-II: Beeld-gestuurde intensiteit gemoduleerde uitwendige radiotherapie en MRI geleide adaptieve brachytherapie voor lokaal gevorderde baarmoederhals kanker.

*Geachte mevrouw,*

*U bent gevraagd om deel te nemen aan een wetenschappelijk onderzoek. U hebt hierover een gesprek met uw arts gehad. Deze schriftelijke informatie is bedoeld als herhaling en aanvulling op wat uw arts heeft uitgelegd. Voor u een beslissing neemt is het belangrijk dat u deze informatie goed leest.*

**Samenvatting en doel van de studie**

U bent gevraagd deel te nemen aan een studie voor patiënten met baarmoederhalskanker die behandeld zullen worden met een combinatie van uitwendige radiotherapie (bestraling), chemotherapie en brachytherapie (inwendige bestraling).

Het doel van deze studie is om gegevens te verzamelen over:

- de bestralingsdosis voor de tumor en het gezonde omgevende weefsel
- de effectiviteit van de behandeling om de tumor te genezen
- bijwerkingen van de behandeling
- kwaliteit van leven tijdens en na de behandeling

Dit betreft een studie waarin gegevens zullen worden geregistreerd over de behandeling en de effecten daarvan tijdens en in de jaren volgend op de behandeling. U zult dezelfde behandeling ontvangen als u niet aan de studie deelneemt. De studie is gepland om meer dan 1000 patiënten te includeren van ongeveer 25 verschillende internationale radiotherapie afdelingen. De bestralingsafdelingen die samenwerken in deze studie gebruiken allemaal geavanceerde technologische methoden om de bestraling beeld-gestuurd zo precies en optimaal mogelijk te geven op de tumor en tegelijk het gezonde omgevende weefsel zo goed mogelijk te sparen. In dit document wordt u verder geïnformeerd over deze studie, de behandeling en de mogelijke bijwerkingen.

**Achtergrond**

De combinatie van uitwendige radiotherapie, chemotherapie en brachytherapie is tegenwoordig de standaard behandeling voor patiënten met een gevorderd stadium baarmoederhalskanker. De behandeling begint met uitwendige radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. Brachytherapie (inwendige bestraling) start tijdens het laatste deel van de uitwendige bestraling of nadat de uitwendige radiotherapie is afgerond.

Aan de eerste EMBRACE studie die in 2015 eindigde hebben meer dan 1000 patiënten deelgenomen. Deze studie was erop gericht om een brachtherapie methode te implementeren waarbij de bestralingsdosis gevormd werd naar de individuele anatomie van de patiënt, ofwel de positie van de tumor en gezonde omgevende organen, door gebruik te maken van beeldvorming middels MRI ten tijde van de brachytherapie. Resultaten van deze en andere studies geven aan dat in patiënten met kleine tumoren

een hoge dosis bestraling veilig gegeven kan worden met een zeer hoge kans op genezing van de kanker. Voor deze patiënten kan de brachytherapie dosis in de gezonde omgevende organen verlaagd worden waarbij de hoge kans op genezing gehandhaafd blijft. Aan de andere kant, in patiënten met grotere tumoren een hogere dosis brachytherapie met geavanceerde technieken veilig gegeven worden en leidde deze hogere dosis tot een betere kans op tumor controle.

De huidige EMBRACE-II studie zal informatie registreren van patiënten die behandeld zijn met geavanceerde brachytherapie technieken inclusief MRI ten tijde van de brachytherapie, en met geavanceerde beeld-gestuurde uitwendige radiotherapie technieken. Gebaseerd op de bovenbeschreven resultaten zal in EMBRACE-II:

- Uitwendige radiotherapie gedaan worden met intensiteit gemoduleerde radiotherapie, een techniek die zorgt voor minder bestralingsdosis in omgevende gezonde organen (darm, blaas). Daarbij zullen patiënten dagelijks zo nauwkeurig mogelijk gepositioneerd worden op het bestralingstoestel met behulp van beeldvorming op het toestel. Dit zal de nauwkeurigheid van de behandeling vergroten.
- Voor brachytherapie zullen routinematig geavanceerde applicatoren gebruikt worden, waarmee de inwendige bestraling aangepast kan worden aan de individuele anatomie van de patient en van de tumor en de omgevende gezonde organen. Samen met beeldvorming met behulp van MRI ten tijde van de brachytherapie, zal dit de nauwkeurigheid van de behandeling versterken. Voor kleine tumoren zal dit leiden tot een lagere dosis aan omgevende gezonde organen, terwijl voor grotere tumoren een verhoging van de dosis mogelijk zal zijn, nodig om de tumor effectief te behandelen.

### **Uitwendige radiotherapie**

Uitwendige radiotherapie is een poliklinische behandeling die ongeveer 20 minuten duurt en meestal dagelijks gegeven wordt (5 dagen per week). In totaal worden er 25 uitwendige bestralingsbehandelingen gegeven over een periode van 5-6 weken.

#### *Bijwerkingen van uitwendige bestraling*

Gedurende de periode van 5-6 weken waarin de uitwendige bestraling gegeven wordt, zullen de bijwerkingen geleidelijk ontstaan, meestal beginnend 2-3 weken vanaf de start van de behandeling. De bijwerkingen zijn het meest merkbaar gedurende de laatste 2 weken van de uitwendige bestraling en de tijdens de eerste 2 weken na afloop.

Gedurende deze periode zal de tumor steeds kleiner worden en soms geven patiënten dat er een verandering optreedt in de hoeveelheid vaginale afscheiding.

Bijwerkingen gedurende en kort na afloop van de behandeling kunnen optreden:

- Irritatie van de darmen, waardoor de ontlasting zachter wordt en diarree kan ontstaan, soms gaat samen met darm krampen en kleine beetjes bloed bij de ontlasting. Hierdoor zult u vaker naar het toilet moeten voor de ontlasting.
- Irritatie van de blaas, wat kan leiden tot een versterkt gevoel van aandrang om te plassen, of vaker naar het toilet te moeten voor het plassen, soms gaat dit gepaard met een branderig gevoel.
- Irritatie van de vagina.
- Verlies van energie of een vermoeid gevoel.

Darmklachten komen het meest voor. U zult dieet adviezen krijgen en zo nodig medicatie om dit tegen te gaan.

### **Brachytherapie**

Met brachytherapie wordt bestraling inwendig in de tumor gegeven met behulp van een applicator. De plaatsing van een applicator wordt onder verdoving gedaan (algehele narcose of ruggenprik). De applicator bestaat uit holle buisjes die in de vagina en door de baarmoederhals tot in de baarmoeder geplaatst worden. Het kan nodig zijn om daarnaast nog extra holle buisjes of naalden direct in de tumor te plaatsen. Met behulp van een MRI scan nadat de applicator geplaatst is kan de bestralingsdosis optimaal worden aangepast aan de individuele situatie. Tijdens de behandeling zal dan voor enige tijd een radioactieve bron in de holle buisjes van de applicator, in het gebied van de tumor geplaatst worden, om zo de bestralingsdosis af te geven. Hoe lang de behandeling duurt en hoe vaak de behandeling plaatsvindt hangt af van de apparatuur die gebruikt wordt, uw radiotherapeut zal u hierover informeren en u meer gedetailleerde informatie over de exacte procedure in uw ziekenhuis geven.

#### *Bijwerkingen van brachytherapie*

In de periode dat de brachytherapie gegeven wordt zijn er meestal al bijwerkingen van de uitwendige radiotherapie. Naast deze bijwerkingen, kan er wat vaginaal bloedverlies optreden wat meestal binnen twee dagen over gaat. Er kan wat toegenomen irritatie of gevoeligheid van de vagina of tijdens het plassen optreden na de behandeling.

### **Chemotherapie**

Chemotherapie zal gegeven worden in de vorm van het middel cisplatin, dat tijdens de eerste vijf weken van de uitwendige bestraling elke week gedurende op één dag gegeven wordt. Cisplatin wordt intraveneus, in de bloedstroom, toegediend.

#### *Bijwerkingen van chemotherapie*

De meest voorkomende bijwerkingen van deze wekelijkse Cisplatin behandeling zijn:

- Misselijkheid of het gevoel te moeten overgeven. Om dit te voorkomen wordt de behandeling gecombineerd met medicijnen om dit te voorkomen.
- Cisplatin kan schade aan de nieren veroorzaken. Hierom wordt extra vocht intraveneus toegediend samen met het middel. De werking van de nieren wordt voor elke keer voor het middel wordt toegediend gecontroleerd.
- De chemotherapie tast de normale bloedcellen tijdelijk aan. Het aantal bloed cellen wordt elke keer geteld voor het middel gegeven wordt. Een laag aantal witte bloedcellen kan een verhoogde gevoeligheid voor infecties veroorzaken. Een laag aantal rode bloedcellen kan vermoeidheid en kortademigheid veroorzaken. Een laag aantal bloedplaatjes kan er voor zorgen dat er sneller blauwe plekken of een bloeding ontstaan.
- Zeldzame bijwerkingen zijn verlies van smaak, afgenomen eetlust, enig gehoorverlies, tintelingen of een doof gevoel in de tenen of vingers.

### **Lange termijn bijwerkingen van de behandeling**

Bijwerkingen die tijdens of kort na de behandeling ontstaan herstellen vaak twee weken na de behandeling. Echter op de lange termijn kan radiotherapie gevolgen hebben voor

een deel van het normale functioneren van organen, of kan radiotherapie er voor zorgen dat weefsel minder elastisch wordt (fibrose). Hierdoor kunnen bijwerkingen pas in de maanden of jaren volgend op de behandeling meer duidelijk worden. Uw radiotherapeut – oncoloog zal u meer informatie geven over deze bijwerkingen en met wie u contact op kan nemen met klachten. Deze bijwerkingen zijn onder anderen:

- De eierstokken zullen ophouden met werken. Dit veroorzaakt onvruchtbaarheid en een vervroegde overgang in vrouwen die nog niet in de overgang zijn.
- De vagina kan minder elastisch, nauwer en droger worden. Samen kunnen deze bijwerkingen uw seksualiteit beïnvloeden. Het gebruik van glijmiddel en vaginale pelottes, om het nauwer worden tegen te gaan, wordt aanbevolen en u zult van uw radiotherapeut – oncoloog meer informatie over dit onderwerp ontvangen.
- Delen van de darmen in het kleine bekken kunnen minder elastisch worden en minder gaan functioneren. Dit kan frequentere, losse ontlasting en darmkrampen veroorzaken, waardoor u vaker naar het toilet moet gaan. Zelden leidt dit tot verstopping of een opgeblazen gevoel.
- Door afgenomen elasticiteit van de blaas kan deze niet zo goed oprekken als voorheen wat eerder het gevoel van een volle blaas kan geven. Hierdoor kan het zijn dat u vaker naar het toilet moet om te plassen.
- Vasthouden van vocht (oedeem) in de benen kan het gevolg zijn van littekenweefsel (fibrose) rond de afvoerende lymfkliergebieden in het kleine bekken.
- Soms is er sprake van een toegenomen groei van kleine bloedvaatjes in het slijmvlies van de darm, blaas of vagina wat licht bloedverlies kan veroorzaken.

### **Na de behandeling**

Na de behandelingen zult u regelmatige poliklinische controles bij uw radiotherapeut – oncoloog hebben. Deze controles worden gebruikt om het effect van de behandeling op tumor controle en eventuele bijwerkingen na te gaan. In het eerste jaar vinden deze controles elke 3 maanden plaats, in het tweede en derde jaar elk half jaar en daarna jaarlijks tot vijf jaar na de behandeling. Tijdens deze controles wordt een gynaecologisch onderzoek gedaan. Daarnaast wordt na 3 maanden en 1 jaar na de behandeling een MRI scan gemaakt.

### **Kwaliteit van leven onderzoek**

Kwaliteit van leven wordt met behulp van een vragenlijst onderzocht. Deze vragenlijst ontvangt u voorafgaand aan de behandeling, gedurende de behandeling en met regelmatige tussenpozen tot 5 jaar na afloop van de behandeling. De vragenlijst bestaat uit 54 vragen en het invullen neemt ongeveer 20-30 minuten tijd in beslag. De vragen gaan over veel voor komende bijwerkingen van de behandeling, maar vragen ook naar algemeen functioneren zoals fysieke activiteit en emotioneel functioneren. Door deze vragenlijsten in te vullen kunt u direct informatie bijdragen over wat de consequenties van de behandeling zijn voor uw welzijn. De informatie van deze vragenlijsten bevat belangrijke resultaten voor dit onderzoek. Strikte privacy maatregelen worden genomen en de informatie van de vragenlijsten wordt onder code verwerkt.

### **Deelname aan de studie**

De boven beschreven behandeling met verwachte uitkomsten en bijwerkingen is de

standaard behandeling. U zult dezelfde behandeling ondergaan als u niet deelneemt aan het onderzoek. Het doel van dit onderzoek is om gegevens te verzamelen over de behandeling en de uitkomsten, bijwerkingen en kwaliteit van leven. U zult zelf moeten beslissen of u wel of niet deelneemt aan de studie. Als u beslist om deel te nemen, zult u worden gevraagd een toestemmingsformulier te ondertekenen. Het is altijd mogelijk om op elk moment uw deelname aan de studie te staken. Uw radiotherapeut – oncoloog kan ook voorstellen om van verdere deelname aan de studie af te zien als dat in uw geval van voordeel zou kunnen zijn. Als u besluit niet deel te nemen aan de studie zult u dezelfde standaard behandeling ontvangen en dit zal op geen enkele wijze de relatie met uw behandelend radiotherapeut – oncoloog beïnvloeden. U hoeft niet direct te beslissen of u wilt deelnemen, u kunt de studie met andere bespreken en er zal u genoeg tijd worden gegeven om de voor- en nadelen van deelname te overwegen.

Samengevat zijn de belangrijkste voor- en nadelen van deelname aan de studie:

- De voordelen van deelname aan deze studie zijn dat externe toetsing en kwaliteitscontrole van het vervaardigen en uitvoeren van behandelplannen onderdeel uitmaken van deze studie en dat uw uitkomsten (tumor controle en bijwerkingen) gebruikt zullen worden om te beter te begrijpen hoe in de toekomst deze behandeling verder verbeterd kan worden.
- Het invullen van kwaliteit van leven vragenlijsten kan als een nadeel van studiedeelname worden gezien.

### **Vertrouwelijkheid**

U kunt er op vertrouwen dat alle informatie die geregistreerd wordt voor deze studie met de grootste vertrouwelijkheid wordt behandeld. Gegevens die geregistreerd worden zijn details over de behandeling, over de uitkomst, tumor controle en bijwerkingen van de behandeling gedurende de eerste 5 jaar na de behandeling. Voordat uw gegevens anoniem naar een centrale database worden gestuurd, worden ze gecodeerd met een unieke studiecodel. Alleen uw behandelend radiotherapeut – oncoloog en personeel wat direct hiervoor geautoriseerd is door uw radiotherapeut – oncoloog kan uw informatie inzien.

### **Tumor weefsel**

Een klein stukje tumor weefsel zal bewaard worden voor toekomstig onderzoek. Het weefsel was afgenomen was om de diagnose baarmoederhalskanker te stellen kan hiervoor gebruikt worden. Het onderzoek zal zich richten op het vinden van veranderingen in het weefsel die kunnen helpen om de uitkomsten van dit onderzoek beter te begrijpen (effect van behandeling op tumor controle en bijwerkingen). Het stukje tumor weefsel zal anoniem bewaard worden gebruikmakende van de unieke studiecodel. U zult gevraagd worden apart uw schriftelijke toestemming te geven voor het gebruik van het tumor weefsel.

### **Financiële ondersteuning**

Dit onderzoek ontvangt beperkte financiële ondersteuning van Varian en Electa, beide zijn bedrijven die bestralingsapparatuur maken. Deze financiële ondersteuning is beperkt en wordt gebruikt voor administratieve en database management en data analyse. Geen van de individuele personen die betrokken zijn bij deze studie ontvangen financiële ondersteuning van deze bedrijven.

**Verzekering**

Aangezien de standaard behandeling wordt toegepast in deze studie is er geen aparte verzekering voor deze studie. In geval van klachten of aansprakelijkheidsprocedures zal de standaard procedure die voor elk andere medische behandeling of situatie in uw ziekenhuis gevolgd worden.

**Verdere informatie**

Als u andere vragen heeft over deze studie kunt u deze met uw behandelend radiotherapeut – oncoloog, medisch – oncoloog of gynaecoloog bespreken.

Hoofdonderzoeker UMC Utrecht:

Dr. I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog  
Afdeling Radiotherapie  
UMC Utrecht  
Telefoon: 088 – 75 59704

Landelijk contactpersonen voor deze studie zijn:

Dr. I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog  
Afdeling Radiotherapie  
UMC Utrecht  
Telefoon: 088 – 75 59704

Dr. A.A.C. de Leeuw, klinisch fysicus  
Afdeling Radiotherapie  
UMC Utrecht  
Telefoon: 088 – 75 53130

## Toestemmingsformulier EMBRACE II studie

Hierbij bevestig ik dat ik deelneem aan de EMBRACE II studie, na voorafgaande mondelinge en schriftelijke informatie. Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mijn deelname op elk gewenst moment kan beëindigen, zonder enige consequentie voor mijn huidige en toekomstige behandeling.

Ik geef schriftelijk toestemming tot de mogelijkheid dat speciaal geautoriseerd personeel mijn gegevens tot 15 jaar na afsluiten van de studie kan raadplegen. Deze toestemming betreft alleen informatie gerelateerd aan de studie, de toestemming kan te allen tijde worden ingetrokken. Alle informatie zal vertrouwelijk worden behandeld. Ik weet dat mijn onderzoeksgegevens gecodeerd naar een centrale database worden verstuurd.

Ik geef toestemming om een gedeelte van het weefsel, dat de chirurg zal verwijderen, voor onbepaalde tijd in de Centrale Biobank in het UMC Utrecht te bewaren zodat dit in de toekomst gebruikt kan worden voor een nieuw onderzoek.  ja  nee

### In te vullen door patiënt:

<b>Naam patiënt:</b> <b>(blokletters)</b>	
<b>Handtekening:</b>	
<b>Datum:</b>	

### In te vullen door arts:

<b>Naam arts:</b> <b>(blokletters)</b>	
<b>Handtekening:</b>	
<b>Datum:</b>	