**Update 1 augustus 2017: Copyright: Stichting Gezondheid Actueel.**

Deze informatie is in principe alleen bedoeld voor onze donateurs. als u nog geen donateur bent zouden we het op prijs stellen dat u alsnog een donatie doet: [**http://kanker-actueel.nl/NL/donaties.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/donaties.html)
Op vragen over spijsverteringskanker van Nederlandse patiënten geef ik
meestal standaard onderstaande informatie die ik aanpas naar individuele
vragen maar ook zodra er weer iets nieuws is. Soms bellen of mailen mensen
mij daarna voor verdere uitleg, vaak is deze informatie voldoende.

Het is heel veel maar u kunt u mij altijd nadere informatie vragen: **redactie@kanker-actueel.nl**.

Enkele opties uit onderstaande informatie gehaald voor mensen die
lijken uitbehandeld te zijn:

Dit Engelstalige artikel geeft een goed overzicht van huidige stand van zaken bij darmkanker:[**http://www.ajmc.com/publications/evidence-based-oncology/2013/2013-1-Vol19-sp1/From-Bench-to-Bedside-Promising-Colon-Cancer-Clinical-Trials/**](http://www.ajmc.com/publications/evidence-based-oncology/2013/2013-1-Vol19-sp1/From-Bench-to-Bedside-Promising-Colon-Cancer-Clinical-Trials/)

Een uitstekend overzicht over complementaire middelen en voedingstoffen bij darmkanker is dit artikel**:** [**http://kanker-actueel.nl/NL/preventie-van-darmkanker-en-recidief-van-darmkanker-voorkomen-met-niet-toxische-middelen-en-specifieke-voedingstoffen-is-heel-goed-mogelijk-en-ook-groeiend-bewijs-voor.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/preventie-van-darmkanker-en-recidief-van-darmkanker-voorkomen-met-niet-toxische-middelen-en-specifieke-voedingstoffen-is-heel-goed-mogelijk-en-ook-groeiend-bewijs-voor.html)

Meest recente studie met niet-toxische middel OK-432 is deze: [**http://kanker-actueel.nl/NL/ok-432-sapylin-naast-chemo-geeft-minder-recidieven-minder-uitzaaiingen-naar-de-lever-bij-een-recidief-en-betere-driejaars-overleving-733-vs-542-van-operabele-darmkanker-stadium-ii-en-iii.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ok-432-sapylin-naast-chemo-geeft-minder-recidieven-minder-uitzaaiingen-naar-de-lever-bij-een-recidief-en-betere-driejaars-overleving-733-vs-542-van-operabele-darmkanker-stadium-ii-en-iii.html)

En een gevarieerde darmflora is altijd goed, geldt ook voor darmkanker al is deze studie uitgevoerd bij melanomen**:** [**http://kanker-actueel.nl/NL/darmflora-met-gevarieerde-bacterien-geven-betere-resultaten-voor-immuuntherapie-bij-melanomen-dan-een-minder-gevarieerde-darmflora.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/darmflora-met-gevarieerde-bacterien-geven-betere-resultaten-voor-immuuntherapie-bij-melanomen-dan-een-minder-gevarieerde-darmflora.html)
Zie ook verderop in deze mail informatie over immuuntherapie en
autovaccinatie bij vergevorderde darmkanker enz.. Waarvan ik er 1 uit wil halen met immuuntherapie met een zogeheten anti-PD medicijn: [**http://kanker-actueel.nl/NL/pembrolizumab-keytruda-geeft-bij-solide-tumoren-van-verschillende-oorsprong-21-procent-complete-remissies-en-53-procent-gedeeltelijke-remissies.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/pembrolizumab-keytruda-geeft-bij-solide-tumoren-van-verschillende-oorsprong-21-procent-complete-remissies-en-53-procent-gedeeltelijke-remissies.html)

In Cuba zeggen ze dat ze darmkanker ook behandelen emt CIMAvax-EGF maar deze studie gaat over niet-klein-cellige longkanker met EGFR mutatie: [**http://kanker-actueel.nl/NL/cimavax-egf-vaccin-geeft-uitstekende-resultaten-op-overall-overleving-en-ziektevrije-tijd-bij-longkanker-en-andere-vormen-van-kanker-met-egfr-mutatie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/cimavax-egf-vaccin-geeft-uitstekende-resultaten-op-overall-overleving-en-ziektevrije-tijd-bij-longkanker-en-andere-vormen-van-kanker-met-egfr-mutatie.html)

En 1 studie die in Nederland loopt met immuuntherapie waar
u wellicht zou kunnen informeren?,
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005584-33/NL**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005584-33/NL)
maar u moet wel getest zijn voor het Lynchsyndroom.

* Dan nu de update:

Op ASCO 2017 werden deze studies met immuuntherpaie bij darmkanker gepresenteerd: A vaccine made from patients’ own tumor cells—which are modified so that they have increased expression of the pro-immune GM-CSF but decreased expression of the immunosuppressive TGF-beta—was capable of promoting a systemic immune response in combination with chemotherapy, and produced long term responses in several patients. [**http://abstracts.asco.org/199/AbstView\_199\_187652.html**](http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_187652.html)
* Lower levels of pro-tumor macrophage infiltration were associated with improved responses in patients with advanced colorectal cancer treated with bevacizumab (anti-VEGF antibody immunotherapy), and could serve as a useful biomarker in the future. [**http://abstracts.asco.org/199/AbstView\_199\_188312.html**](http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_188312.html)
* In a phase II clinical trial, the combination of pembrolizumab (anti-PD-1 checkpoint immunotherapy) and chemotherapy demonstrated promise as a first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer, even for patients whose tumors were DNA mismatch repair proficient (pMMR). [**http://abstracts.asco.org/199/AbstView\_199\_183499.html**](http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_183499.html)
* In a phase II clinical trial, dual checkpoint immunotherapy with nivolumab (anti-PD-1) and ipilimumab (anti-CTLA-4) led to high rates of response and disease control in patients with MSI-hi / DNA mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer. [**http://abstracts.asco.org/199/AbstView\_199\_185252.html**](http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_185252.html)

Wie wil weten welke officiële studies er lopen bij darmkanker kan in
Europese register kijken, maar het is zoveel en zo divers dat ik me kan
voorstellen dat dit te veel is:
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colorectal+cancer**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colorectal+cancer)
Op colon cancer krijg ik deze search:
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colon+cancer**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colon+cancer)
waar veel hetzelfde in staat als onder colorectal cancer

Op immuno therapy krijg ik deze search:
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=immuno+therapy**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=immuno+therapy)

Op immune therapy deze:
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=immune+therapy**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=immune+therapy)
Voor behandeltechnieken zoals RFA, TACE, Nanoknife, Yttrium-90 enz. zou u wellicht eerst contact op kunnen nemen met deze organisatie: [**http://kanker-actueel.nl/NL/opereren-zonder-snijden-met-bv-tace-rfa-nanoknife-yttrium-90-cryoablatie-enz-doe-een-consult-bij-specialistisch-team-in-nederland-voordat-u-naar-het-buitenland-op-zoek-gaat.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/opereren-zonder-snijden-met-bv-tace-rfa-nanoknife-yttrium-90-cryoablatie-enz-doe-een-consult-bij-specialistisch-team-in-nederland-voordat-u-naar-het-buitenland-op-zoek-gaat.html)

Enkele opties voor mensen met gevorderde kanker die lijken uitbehandeld te
zijn:

In dit artikel en daarbij behorende gerelateerde artikelen staan de nieuwste studiepublicaties binnen personalised medicin: [**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html)

En in dit artikel:[**http://kanker-actueel.nl/NL/anti-pd-medicijnen-zoals-nivolumab-pembrolizumab-en-atezolizumab-gegeven-als-immuuntherapie-geven-zeer-goede-resultaten-bij-verschillende-vormen-van-kanker-met-solide-tumoren-zelfs-zonder-ligand-1-receptorstatus-copy-1.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/anti-pd-medicijnen-zoals-nivolumab-pembrolizumab-en-atezolizumab-gegeven-als-immuuntherapie-geven-zeer-goede-resultaten-bij-verschillende-vormen-van-kanker-met-solide-tumoren-zelfs-zonder-ligand-1-receptorstatus-copy-1.html)worden nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab genoemd, vormen van immuuntherapie met een zogeheten anti-PD medicijn, maar er zijn inmiddels nog meer anti-PD medicijnen op de markt, maar vraag uw behandelend arts welke studies er lopen in Nederland en Belgie**.** Of zie in gerelateerde artikelen behorende bij het artikel.

Echt spectaculair was deze studiepublicatie op ASCO 2017, geldend voor alle vormen van kanker met solide tumoren onafhankelijk van primaire tumor / orgaan: [**http://kanker-actueel.nl/NL/larotrectinib-geeft-bijzonder-goede-resultaten-76-procent-respons-met-12-procent-complete-remissies-bij-alle-vormen-van-solide-tumoren-met-een-positieve-trk-fusion-mutatie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/larotrectinib-geeft-bijzonder-goede-resultaten-76-procent-respons-met-12-procent-complete-remissies-bij-alle-vormen-van-solide-tumoren-met-een-positieve-trk-fusion-mutatie.html)

Voor verdere opties contact opnemen met de mensen, bv. dr. Lolkema of prof. dr. Voest die personalised medicine propageren:[**http://www.cpct.nl**](http://www.cpct.nl)

Of contact opnemen met dr. Jan Schellens in het AvL die een studie heeft
lopen voor darmkankerpatiënten met bepaalde mutatie: , maar geldt ook voor
vormen van galwegkanker, slokdarmkanker enz. :
[**http://www.nki.nl/divisions/molecular-pathology/schellens-j-group**](http://www.nki.nl/divisions/molecular-pathology/schellens-j-group)

Zie ook deze studie informatie:
[**http://www.avl.nl/topmenu/over-avl/nieuws/antoni-van-leeuwenhoek-ontwikkelt-nieuwe-combinatietherapie-voor-long-en-darmkanker**](http://www.avl.nl/topmenu/over-avl/nieuws/antoni-van-leeuwenhoek-ontwikkelt-nieuwe-combinatietherapie-voor-long-en-darmkanker)

Of contact opnemen met de mensen van de colorectal studie bij de EORTC in
Leuven: [**http://spectacolor.eortc.org**](http://spectacolor.eortc.org)

Een interessante studie met CIRT – Carbon Ion Radiotherapy ( zie o.a.: [**http://kanker-actueel.nl/NL/cirt-carbon-ion-radiotherapy-naast-chemo-geeft-significant-langere-overlevingstijd-en-langere-ziektevrije-tijd-bij-hersentumoren-in-vergelijking-met-klassieke-bestraling-en-chemo.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/cirt-carbon-ion-radiotherapy-naast-chemo-geeft-significant-langere-overlevingstijd-en-langere-ziektevrije-tijd-bij-hersentumoren-in-vergelijking-met-klassieke-bestraling-en-chemo.html)loopt in Heidelberg –Duitsland voor endeldarmkanker:  het gaat om de Pandora - 01 studie: [**Phase I/II trial evaluating carbon ion radiotherapy for the treatment of recurrent rectal cancer: the PANDORA-01 trial.**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342902/)

Voor deze studie gelden deze contactpersonen:

Contacts
Contact: Stephanie E Combs, MD +49-6221-56-8202 **stephanie.combs@med.uni-heidelberg.de**
Contact: Jürgen Debus, MD Ph D +49-6221-56-8201 **juergen.debus@med.uni-heidelberg.de**

Ook deze studie lijkt interessant**:** [**http://kanker-actueel.nl/NL/xilonix-mapp1-zorgt-voor-stabiele-ziekte-bij-53-procent-bij-zwaar-voorbehandelde-darmkankerpatienten-stadium-4-met-een-mediane-overall-overleving-van-42-maanden-vs-115-maanden-in-vergelijking-met-placebo.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/xilonix-mapp1-zorgt-voor-stabiele-ziekte-bij-53-procent-bij-zwaar-voorbehandelde-darmkankerpatienten-stadium-4-met-een-mediane-overall-overleving-van-42-maanden-vs-115-maanden-in-vergelijking-met-placebo.html)

Voor aanvullende niet-toxische middelen is wellicht deze lijst van
niet-toxische middelen en behandelingen interessant voor u, de lijst wordt regelmatig vernieuwd c.q. aangevuld.

Voor darmkanker:

[**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-gerelateerd-aan-vormen-van-darmkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-gerelateerd-aan-vormen-van-darmkanker.html)

Voor alvleesklierkanker:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-specifiek-bij-alvleesklierkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-specifiek-bij-alvleesklierkanker.html)

Naast chemo: [**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-chemo-ongeacht-de-vorm-van-kanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-chemo-ongeacht-de-vorm-van-kanker.html)

Naast radiotherapie - bestraling: [**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-radiotherapie-bestraling-bij-alle-vormen-van-kanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-radiotherapie-bestraling-bij-alle-vormen-van-kanker.html)

Voor, naast of na operatie: [**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-bewezen-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-operaties-ablatietechnieken-bij-alle-vormen-van-kanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-bewezen-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-naast-operaties-ablatietechnieken-bij-alle-vormen-van-kanker.html)
In een E-mail kan ik ook een bijlage meesturen van chemo support en radiosupport, een mix van Chinese kruiden waarvan ik weet dat veel mensen hier baat bij hebben naast chemo
en/of bestraling. Deze zijn te bestellen bij de natuurapotheek.

Interessant zijn deze drie studies naar effect van TCM naast darmkanker stadium II en III in vergelijking met westerse aanpak van chemo en bestraling: [**http://kanker-actueel.nl/NL/chinese-kruiden-tcm-alleen-of-aanvullend-op-westerse-aanpak-van-darmkanker-stadium-ii-en-iii-verminderen-kans-op-recidief-met-39-procent-op-5-jaars-meting-in-vergelijking-met-alleen-westerse-aanpak-van-chemo-en-bestraling-copy-1.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/chinese-kruiden-tcm-alleen-of-aanvullend-op-westerse-aanpak-van-darmkanker-stadium-ii-en-iii-verminderen-kans-op-recidief-met-39-procent-op-5-jaars-meting-in-vergelijking-met-alleen-westerse-aanpak-van-chemo-en-bestraling-copy-1.html)

maar in geval van het gebruik van aanvullende voedingssupplementen doe dit
altijd in overleg met een goed gekwalificeerd orthomoleculair arts of
natuurarts. Zie bij een van deze organisaties voor adressen: [**http://kanker-actueel.nl/NL/lijst-van-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/lijst-van-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)

In België kunt u hier informeren voor een goed gekwalificeerd
orthomoleculair arts:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/belgische-vereniging-van-orthomoleculaire-artsen-het-fache-instituut.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/belgische-vereniging-van-orthomoleculaire-artsen-het-fache-instituut.html)

Meest recente studie met niet-toxische middel OK-432 is deze: [**http://kanker-actueel.nl/NL/ok-432-sapylin-naast-chemo-geeft-minder-recidieven-minder-uitzaaiingen-naar-de-lever-bij-een-recidief-en-betere-driejaars-overleving-733-vs-542-van-operabele-darmkanker-stadium-ii-en-iii.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ok-432-sapylin-naast-chemo-geeft-minder-recidieven-minder-uitzaaiingen-naar-de-lever-bij-een-recidief-en-betere-driejaars-overleving-733-vs-542-van-operabele-darmkanker-stadium-ii-en-iii.html)

Voor dieet omschrijvingen kunt u eens kijken op deze pagina:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html)Zie gerelateerde artikelen voor de verschillen in de bekende diëten die gebruikt worden bij kanker.

Ook melkzuurbacteriën - probiotica of synbiotica kunnen een kankerpatiënt
met vormen van spijsverteringskanker in verschillende stadia van de ziekte
helpen:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html)

Een recente studie is deze waarin probiotica vooraf aan een operatie al een groot verschil kan maken:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-vooraf-aan-operatie-bij-darmkanker-voorkomen-voor-een-groot-deel-de-kans-op-infecties-ten-gevolge-van-operatie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-vooraf-aan-operatie-bij-darmkanker-voorkomen-voor-een-groot-deel-de-kans-op-infecties-ten-gevolge-van-operatie.html)maar zie verder in gerelateerde artikelen bij genoemd artikel.

Verder lees hieronder een aantal links naar artikelen die naast darmkanker
vaak ook van toepassing zijn op alvleesklierkanker en galwegenkanker.

In bepaalde situaties zou u contact op kunnen nemen met
interventieradioloog dr. Martijn Meyerink om te kijken of levertumoren
weggehaald kunnen worden met de nanoknife methode, maar dat kan alleen in
bepaalde situaties (meestal bij geen andere uitzaaiingen) en daarvoor zult
u een consult aan moeten vragen.

In RTL late night werd de nanoknife toegelicht door dr. Hester Scheffers: [**http://kanker-actueel.nl/NL/rtl-late-night-uitzending-met-hestere-scheffer-met-informatie-over-de-nanoknife-ire-irreversible-electroporation.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/rtl-late-night-uitzending-met-hestere-scheffer-met-informatie-over-de-nanoknife-ire-irreversible-electroporation.html)

De studie zelf staat hier:[**http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-irreversible-electroporation-verbetert-ziektevrije-tijd-en-mediane-overall-overleving-bij-inoperable-alvleesklierkanker-blijkt-uit-panfire-studie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-irreversible-electroporation-verbetert-ziektevrije-tijd-en-mediane-overall-overleving-bij-inoperable-alvleesklierkanker-blijkt-uit-panfire-studie.html)

Meer informatie over de nanoknife bij darmkanker met leveruitzaaiingen staat hier:

[**http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-ire-irreversible-electroporation-blijkt-succesvolle-aanpak-bij-patienten-met-inoperabele-onbehandelbare-levertumoren.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-ire-irreversible-electroporation-blijkt-succesvolle-aanpak-bij-patienten-met-inoperabele-onbehandelbare-levertumoren.html)

Om in aanmerking te komen voor de nanoknife zult u een consult moeten doen bij het VUmc afdeling interventieradiologie t.a.v. dr. Martijn Meyerink of dr. Hester Scheffers:

Zie profielschets van dr. Martijn Meyerink:
[**http://www.vumc.nl/afdelingen/Ken-uw-arts/map/meijerink**](http://www.vumc.nl/afdelingen/Ken-uw-arts/map/meijerink)
E-mail**:** **interventieradiologie@VUMC.nl** Als u hem benaderd mag u mijn naam
noemen.

In het VUmc – Amsterdam wordt in studieverband gewerkt met de nanoknife:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/ire-irreversible-electroporation-een-soort-rfa-techniek-maar-dan-met-electriciteitspulsen-van-1500-volt-lijkt-veelbelovende-nieuwe-operatietechniek-voor-tumoren-in-lever-en-andere-weke-delen.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ire-irreversible-electroporation-een-soort-rfa-techniek-maar-dan-met-electriciteitspulsen-van-1500-volt-lijkt-veelbelovende-nieuwe-operatietechniek-voor-tumoren-in-lever-en-andere-weke-delen.html)
De Panfirestudie is inmiddels afgerond met uitstekende resultaten: [**http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-irreversible-electroporation-verbetert-ziektevrije-tijd-en-mediane-overall-overleving-bij-inoperable-alvleesklierkanker-blijkt-uit-panfire-studie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/nanoknife-irreversible-electroporation-verbetert-ziektevrije-tijd-en-mediane-overall-overleving-bij-inoperable-alvleesklierkanker-blijkt-uit-panfire-studie.html)

Aanmelden voor Nanoknife behandeling kan via Afdeling interventieradiologie:
**interventieradiologie@VUMC.nl**

Vraag naar dr. Martijn Meyerink, interventieradioloog voor het maken van
een afspraak:

In het VUmc loopt ook deze studie met debulking :
[**http://kanker-actueel.nl/NL/debulking-plus-op-receptoren-mutaties-gerichte-aanpak-voor-in-lever-of-andere-organen-uitgezaaide-darmkanker-wordt-in-fase-i-onderzocht-in-nederland.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/debulking-plus-op-receptoren-mutaties-gerichte-aanpak-voor-in-lever-of-andere-organen-uitgezaaide-darmkanker-wordt-in-fase-i-onderzocht-in-nederland.html)
Ook in het AvL – Amsterdam en LUMC – Leiden en UMC Utrecht wordt wel gewerkt met bovenstaande technieken RFA, TACE enz., echter niet met de nanoknife.

In het AMC – Amsterdam wordt inmiddels ook alvleesklierkanker behandeld
met de nanoknife in studieverband

In het LUMC loopt een studie met chemosaturatie , een verbeterde vorm van
TACE voor levertumoren vanuit darmkanker.[**http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4050**](http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4050) U kunt
informatie vragen bij dr. Vahrmeijer.

In het AvL – Amsterdam wordt met diezelfde techniek – chemosaturatie
gestart met een fase II studie voor behandeling van levertumoren vanuit
neuro endocriene oorsprong (Net-tumoren – carcinoid), maar
hierover durf ik niet te zeggen of ze al patiënten aannemen. Ik kan het
studieprotocol nergens vinden. Maar op de website van Delcath staat wel
info hierover:
[**http://www.bmiresearch.com/news-and-views/netherlands-hospital-to-offer-delcaths-chemosaturation**](http://www.bmiresearch.com/news-and-views/netherlands-hospital-to-offer-delcaths-chemosaturation)

Voor een goede betrouwbare oncoloog voor darmkanker voor een second
opinion kunt u het beste het academisch ziekenhuis Maastricht voor
benaderen. Zij doen ook RFA en TACE en gaan daarin vaak verder dan andere
academische ziekenhuizen in Nederland. Dus ik zou Maastricht voor
leveruitzaaiingen vanuit alvleesklierkanker en darmkanker aanraden.
[**http://www.mumc.nl/contact**](http://www.mumc.nl/contact) (P.S. het echtpaar Beets is per 1 augustus
2015 overgestapt naar het AvL Amsterdam.)

Om de kosten in Maastricht vergoed te krijgen wordt dit via een ziekenhuis
in Aken geregeld heb ik van patiënten begrepen.

**Belangrijk: Radioembolisatie van de lever komt voor bepaalde patiënten per 1 juli 2016 in het basispakket verzekerde zorg.**In het UMC – utrecht wordt gewerkt met Yttrium-90 een inwendige vorm van
bestralen met microsferen voor levertumoren:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/sirt-yttrium-90-een-vorm-van-inwendige-bestraling-via-zogeheten-microsferen-officieel-opgenomen-in-de-richtlijnen-voor-behandelen-van-levertumoren.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/sirt-yttrium-90-een-vorm-van-inwendige-bestraling-via-zogeheten-microsferen-officieel-opgenomen-in-de-richtlijnen-voor-behandelen-van-levertumoren.html)
en met HIFU – ultra sound voor borstkanker:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/een-ultra-sound-echografisch-geleide-operatie-lijkt-beter-in-staat-om-volledig-borstkanker-tumoren-te-verwijderen-en-spaart-meer-gezond-weefsel-dan-een-standaard-operatie-geleid-door-palpatie-op-gevoel-van-de-chirurg.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/een-ultra-sound-echografisch-geleide-operatie-lijkt-beter-in-staat-om-volledig-borstkanker-tumoren-te-verwijderen-en-spaart-meer-gezond-weefsel-dan-een-standaard-operatie-geleid-door-palpatie-op-gevoel-van-de-chirurg.html)
en als pijnstilling voor vergevorderde prostaatkanker:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/ultra-sound-hifu-lijkt-operatietechniek-te-worden-voor-de-nabije-toekomst-in-umc-utrecht-wordt-binnenkort-gestart-met-studie-bij-borstkankertumoren-het-mri-hifu-apparaat-wordt-al-met-succes-gebruikt-bij-vleesboomverwijdering.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ultra-sound-hifu-lijkt-operatietechniek-te-worden-voor-de-nabije-toekomst-in-umc-utrecht-wordt-binnenkort-gestart-met-studie-bij-borstkankertumoren-het-mri-hifu-apparaat-wordt-al-met-succes-gebruikt-bij-vleesboomverwijdering.html)
Terwijl HIFU / Ultra Sound al of niet in combinatie met andere
ablatietechnieken en/of chemo wordt al jaren succesvol gebruikt voor
levertumoren:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/ultra-sound-naast-tace-geeft-hoog-significant-betere-resultaten-dan-alleen-tace-bij-levertumoren-met-een-gemiddelde-grootte-van-104-cm-aldus-twee-gerandomiseerde-studies-bij-totaal-200-patienten-met-levertumoren.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ultra-sound-naast-tace-geeft-hoog-significant-betere-resultaten-dan-alleen-tace-bij-levertumoren-met-een-gemiddelde-grootte-van-104-cm-aldus-twee-gerandomiseerde-studies-bij-totaal-200-patienten-met-levertumoren.html)
Soms worden ook levertumoren veroorzaakt door andere vormen van primaire
kanker (bv. borstkanker) via TACE of RFA behandeld.

In Amersfoort wordt ook een vorm van inwendige bestraling gegeven
Rhenium-188 HEPD voor voornamelijk bottumoren Google voor adressen of kijk
op kanker-actueel:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/rhenium-188-hepd-kan-uitstekende-behandeling-van-botuitzaaiingen-betekenen-zowel-therapeutisch-als-pijnverlichtend.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/rhenium-188-hepd-kan-uitstekende-behandeling-van-botuitzaaiingen-betekenen-zowel-therapeutisch-als-pijnverlichtend.html)
Dus misschien kunt u ook bij een van die ziekenhuizen advies vragen?

In Belgie kunt u bv.in Gent, Leuven en Antwerpen vragen voor RFA en TACE.
Voor personalised medicine bij de EORTC in Leuven / Brussel zoals eerder geschreven.

In Gent en Bochum wordt ook gewerkt met de PIPAC, een behandeling via een kijkoperatie met vernevelde chemo voor tumoren in het buikvlies en in de buik zelf, zie informatie over de PIPAC hier: [**http://kanker-actueel.nl/NL/pipac-verneveling-van-chemotherapie-toegediend-via-kijkoperatie-in-de-buikholte-voor-met-name-buikvliestumoren-geeft-goede-resultaten.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/pipac-verneveling-van-chemotherapie-toegediend-via-kijkoperatie-in-de-buikholte-voor-met-name-buikvliestumoren-geeft-goede-resultaten.html)

In Gent hebben ze ook veel ervaring met de HYPEC vooral voor mensen met uitzaaiingen in het buikvlies / vetschort:[**http://kanker-actueel.nl/NL/hypec-hypertherme-intra-peritoneale-chemotherapie-informatie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/hypec-hypertherme-intra-peritoneale-chemotherapie-informatie.html)

Zie verder hier nog wat algemenere informatie over TACE, RFA en de rol van
bepaalde biomarkers binnen personalised medicine:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html)

Ik weet als er in andere organen ook kanker zit of de primaire tumor is er
nog dan denk ik dat in eerste instantie TACE of ander genoemde
behandelingen niet worden ingezet omdat bij mijn weten andere
behandelingen eerst de voorkeur krijgen. De enige die dan nog behandelt
als er sprake is van levertumoren in zo'n situatie is dr. Vogl in
Frankfurt maar dan zult u alles zelf moeten betalen.

Bij alleen uitzaaiingen in de longen kan de vervanger van dr. Rolle (hij is met pensioen) werkzaam in ziekenhuis in Coswiq Duitsland wellicht een optie zijn met zijn speciale
lasertherapie:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/longtumoren-verwijderen-via-specifieke-laser-behandeling-1318-nm-ndyag-laser-geeft-veel-betere-overlevingskansen.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/longtumoren-verwijderen-via-specifieke-laser-behandeling-1318-nm-ndyag-laser-geeft-veel-betere-overlevingskansen.html)

Soms willen Nederlandse oncologen wel een verwijzing geven naar hem

Adresgegevens van dr. Rolle staan op deze pagina:
[**http://www.fachkliniken-radeburg.de/46-fachkrankenhaus-coswig/team/87-prof-dr-med-habil-axel-rolle-2.html**](http://www.fachkliniken-radeburg.de/46-fachkrankenhaus-coswig/team/87-prof-dr-med-habil-axel-rolle-2.html)

Hier staat een en ander over autovaccinatie:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/autovaccinatie-bij-darmkanker-oncovax-geeft-significant-beter-resultaat-op-overleving-overlevingstijd-en-tijd-tot-recidief-bij-darmkankerpatinten-met-stadum-ii-intracel-is-failliet-verklaard-oncovax-wordt-niet-meer-geleverd.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/autovaccinatie-bij-darmkanker-oncovax-geeft-significant-beter-resultaat-op-overleving-overlevingstijd-en-tijd-tot-recidief-bij-darmkankerpatinten-met-stadum-ii-intracel-is-failliet-verklaard-oncovax-wordt-niet-meer-geleverd.html)
Waarom ook die manier van behandelen is stopgezet, maar is volgens mij
onterecht dat deze aanpak niet meer wordt aangeboden.

Dr. Vermorken en prof. Pinedo hebben die studies gedaan en prof dr. van
den Eertwegh, werkzaam in het VUMC Amsterdam weet hier alles van.

Uit The Lancet:
[**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Active+specific+immuno-therapy+for+stage+II+and+stage+III+human+colon+cancer%3A+a+randomised+trial.+The+Lancet+1999%3A+353%3A+345-350**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Active+specific+immuno-therapy+for+stage+II+and+stage+III+human+colon+cancer%3A+a+randomised+trial.+The+Lancet+1999%3A+353%3A+345-350)
Andere studie uit 2005: [**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755632**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755632)

Meest recente studie: [**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041676**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041676)
waarbij opvalt dat bij minimale tumorload het effect van immuuntherapie
heel groot is terwijl dit bij vergevorderde kanker niet zo is. Maar dat is
algemeen bekend, immuuntherapie werkt simpelweg beter bij weinig tumorload en een betere algemene lichamelijke conditie. Later in het ziekteproces is die lichamelijke conditie mede ook door chemo en bestraling enz. vaak te veel aangetast.

Voor mensen met darmkanker, eierstokkanker, baarmoederkanker en
baarmoederhalskanker, lees ook dit artikel:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/lynchsyndroom-genafwijking-die-erfelijke-vorm-van-darmkanker-aantoont-zou-altijd-getest-moeten-worden-bij-alle-darmkankerpatienten-eierstokkanker-en-baarmoederhalskanker-en-baarmoederkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/lynchsyndroom-genafwijking-die-erfelijke-vorm-van-darmkanker-aantoont-zou-altijd-getest-moeten-worden-bij-alle-darmkankerpatienten-eierstokkanker-en-baarmoederhalskanker-en-baarmoederkanker.html)

De chemosupport en radiosupport naast chemo met Chinese kruiden enz. kun
je bestellen via natuurapotheek in Pijnacker, zie bijlage samenstelling
chemosupport en radiosupport::
[**http://kanker-actueel.nl/NL/besteladressen-voedingssupplementen-natuurapotheek-medpro-en-oriveda-met-korting-op-voedingsuppletie-voor-onze-donateurs.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/besteladressen-voedingssupplementen-natuurapotheek-medpro-en-oriveda-met-korting-op-voedingsuppletie-voor-onze-donateurs.html)
Medicinale paddenstoelen extracten kunnen bij vormen van
spijsverteringskanker en ook bij longkanker ook werkzaam zijn maar dan
moet u dit wel doen via een consult bij een goed gekwalificeerd
orthomoleculaire arts. Informatie over PSK, PSP enz. staat hier:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/psk-en-psp-studies-stofjes-uit-medicinale-paddestoelen-die-afgelopen-20-jaar-uitgevoerd-zijn-bij-kankerpatienten-bij-elkaar-gezet-opvallend-is-dat-bijna-alle-studies-significant-betere-resultaten-geven-voor-de-psk-enof-psp-groepen-to-chemo.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/psk-en-psp-studies-stofjes-uit-medicinale-paddestoelen-die-afgelopen-20-jaar-uitgevoerd-zijn-bij-kankerpatienten-bij-elkaar-gezet-opvallend-is-dat-bijna-alle-studies-significant-betere-resultaten-geven-voor-de-psk-enof-psp-groepen-to-chemo.html)

En hyperthermie naast chemo en/of bestraling kan ook echt goed werken,
vermindert de bijwerkingen, vergroot de effectiviteit:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-zowel-lokaal-als-totaal-blijkt-uitstekende-en-effectieve-aanvullende-behandeling-bij-vele-vormen-van-kanker-hier-een-aantal-artikelen-als-overzicht.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-zowel-lokaal-als-totaal-blijkt-uitstekende-en-effectieve-aanvullende-behandeling-bij-vele-vormen-van-kanker-hier-een-aantal-artikelen-als-overzicht.html)En zie in gerelateerde artikelen bij dit artikel.

Electro hyperthermie kunt u krijgen in Amsterdam in een
privèkliniek. In Duitsland zijn veel plaatsen waar u hyperthermie kunt
verkrijgen zoals in Gronau bij Wieger Rekker, Rheine en Krefeld.

Dendritische celtherapie en/of immuuntherapie kunt u ook in verschillende
privè klinieken verkrijgen:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/waar-in-europa-wordt-nog-meer-dendritische-celtherapie-gegeven.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/waar-in-europa-wordt-nog-meer-dendritische-celtherapie-gegeven.html)

Studies met immuuntherapie enz. kunt u vinden in dit register:
[**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

Belangrijk in dit verband is ook welke mutaties aan uw vorm van kanker ten
grondslag zouden kunnen liggen of welke receptoren de tumoren hebben.

Zie informatie over personalised medicin:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html)
Voor darmkanker staan hier wat opties:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html)

Voor mensen met uitgezaaide vergevorderde darmkanker zou u zich ook aan
kunnen melden voor de PICNICstudie:
[**http://www.umcutrecht.nl/subsite/picnic/Zorgverleners/Over-PICNIC**](http://www.umcutrecht.nl/subsite/picnic/Zorgverleners/Over-PICNIC)

Deze mutaties en/of receptorenexpressie zijn bepalend voor de (vervolg)
behandeling. Alvleesklierkanker en galwegenkanker hebben meestal een K-ras
wild type maar ook andere mutaties en receptorenexpressie zijn van groot
belang voor vervolgbehandeling. Zo is het gehalte van hyaluronzuur bij
alvleesklierkanker vaak bepalend voor wel of niet aanslaan van een
behandeling:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/pegph20-eiwit-en-gemcitabine-zorgt-voor-veel-langere-progressievrije-ziekte-en-een-verdriedubbeling-175-vs-529-dagen-van-mediane-overleving-bij-uitgezaaide-alvleesklierkanker-met-hoge-niveaus-van-hyaluronzuur.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/pegph20-eiwit-en-gemcitabine-zorgt-voor-veel-langere-progressievrije-ziekte-en-een-verdriedubbeling-175-vs-529-dagen-van-mediane-overleving-bij-uitgezaaide-alvleesklierkanker-met-hoge-niveaus-van-hyaluronzuur.html)
Maagkanker heeft vaak de helycobacter pilori bacterie als oorzaak. Deze
bacterie elimineren geeft vaak al verbeterde kansen op een succesvolle
behandeling.

Wat maagkanker betreft is deze studie ook wel van belang:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/maagkanker-valt-eigenlijk-in-te-delen-in-drie-grote-subtypen-die-verschillend-reageren-op-de-momenteel-beschikbare-behandelingen-one-fits-all-aanpak-lijkt-zinloos.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/maagkanker-valt-eigenlijk-in-te-delen-in-drie-grote-subtypen-die-verschillend-reageren-op-de-momenteel-beschikbare-behandelingen-one-fits-all-aanpak-lijkt-zinloos.html)
Voor dikke darmkanker en endeldarmkanker zijn o.a. K-ras mutatie, EGFR
receptoren en BRAF mutatie belangrijke aanwijzingen voor een behandeling.

Zie ook:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/lynchsyndroom-genafwijking-die-erfelijke-vorm-van-darmkanker-aantoont-zou-altijd-getest-moeten-worden-bij-alle-darmkankerpatienten-eierstokkanker-en-baarmoederhalskanker-en-baarmoederkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/lynchsyndroom-genafwijking-die-erfelijke-vorm-van-darmkanker-aantoont-zou-altijd-getest-moeten-worden-bij-alle-darmkankerpatienten-eierstokkanker-en-baarmoederhalskanker-en-baarmoederkanker.html)

Soms kan bij een vorm van kanker een endocriene tumor van oorsprong zijn.
Dat geeft dan weer meer kans op een goede behandeling:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/carcinoid-syndroom-carcinoide-tumoren-informatie-algemeen.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/carcinoid-syndroom-carcinoide-tumoren-informatie-algemeen.html)

waarbij de captem combinatie aanpak weinig tot niet wordt toegepast maar
zeker zinvol zou zijn verder te onderzoeken:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/captem-een-combinatie-van-xeloda-capecitabine-met-temozolomide-temodal-zorgt-voor-spectaculaire-resultaten-97-minimaal-stabiele-ziekte-bij-patienten-met-alvleesklierkanker-net3-carcinoid-schildkliertumoren-en-hypofyse-tumoren-copy-1.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/captem-een-combinatie-van-xeloda-capecitabine-met-temozolomide-temodal-zorgt-voor-spectaculaire-resultaten-97-minimaal-stabiele-ziekte-bij-patienten-met-alvleesklierkanker-net3-carcinoid-schildkliertumoren-en-hypofyse-tumoren-copy-1.html)

Een recente studie heeft uitgewezen dat PRRT (inwendige bestraling) voor
carcinoid – neuro endocriene tumoren de beste aanpak is voor die vormen
van kanker:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/peptide-receptor-radionuclide-therapie-prrt-geeft-uitstekende-resultaten-4-tot-6-jaar-langere-overleving-bij-patienten-met-neuro-endocriene-tumoren.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/peptide-receptor-radionuclide-therapie-prrt-geeft-uitstekende-resultaten-4-tot-6-jaar-langere-overleving-bij-patienten-met-neuro-endocriene-tumoren.html)

Voeding en bepaalde voedingssuppletie werkt vaak goed al of niet
aanvullend op chemo en/of bestraling bij vormen van spijsverteringskanker,
sowieso bij kanker in het algemeen:

Zie o.a. dit overzicht over complementaire middelen en voedingstoffen bij darmkanker is dit artikel**:** [**http://kanker-actueel.nl/NL/preventie-van-darmkanker-en-recidief-van-darmkanker-voorkomen-met-niet-toxische-middelen-en-specifieke-voedingstoffen-is-heel-goed-mogelijk-en-ook-groeiend-bewijs-voor.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/preventie-van-darmkanker-en-recidief-van-darmkanker-voorkomen-met-niet-toxische-middelen-en-specifieke-voedingstoffen-is-heel-goed-mogelijk-en-ook-groeiend-bewijs-voor.html)

Of raadpleeg een van onze literatuurlijsten: [**http://kanker-actueel.nl/NL/literatuurlijsten-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-per-kankersoort-en-aanvullend-op-chemo-operatie-en-bestraling.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/literatuurlijsten-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-per-kankersoort-en-aanvullend-op-chemo-operatie-en-bestraling.html)
 waarvan ook een lijst specifiek gerelateerd aan darmkanker: [**http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-gerelateerd-aan-vormen-van-darmkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/studiepublicaties-van-niet-toxische-middelen-en-behandelingen-uit-literatuurlijst-van-arts-bioloog-drs-engelbert-valstar-gerelateerd-aan-vormen-van-darmkanker.html)

 en u zou ook daarin advies kunnen inwinnen bij
een goed gekwalificeerde orthomoleculaire arts of natuurarts:
[**http://kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)
Ik hoop dat u verder kunt met deze informatie. Mocht u meer willen
weten over eventuele mogelijkheden bij uw vorm van kanker, mail
dan nog maar een keer en kan ik U misschien via een coachingsgesprek of
via een telefonisch gesprek verder helpen.
[**http://kanker-actueel.nl/NL/coach-kees-braam-lees-hier-wie-hij-is-en-wat-zijn-achtergrond-is.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/coach-kees-braam-lees-hier-wie-hij-is-en-wat-zijn-achtergrond-is.html)

Overigens ben ik geen arts dus ik kan u alleen verwijzen eventueel naar
een ziekenhuis waarvan ik denk dat ze u het beste kunnen helpen. Mocht u
nog meer willen weten mail maar uw vragen. Maar lees eerst toch
ook onderstaande informatie

Met vriendelijke groeten, Kees Braam
webmaster [**www.kanker-actueel.nl**](http://www.kanker-actueel.nl)

**Onderstaande informatie is niet meer geupdated sinds 2014. Maar sommige informatie is nog wel belangrijk denk ik. Maar veel staat samengevat in bovenstaande.**

**Belangrijke informatie vooraf:**
Voordat ik verder ga met het geven van informatie wil ik duidelijk zijn over mijn positie en achtergrond, en over mijn opvattingen. Ik ben webmaster van kanker-actueel maar mijn beroep is docent drama en radio/TV-journalist (HBO) en producent van (video)programma’s. Ik ben dus geen arts!
Wel heb ik me als ex-kankerpatiënt vanaf mijn eigen ziekte sterk verdiept in de ziekte kanker en in de diverse therapieën die worden toegepast, zowel regulier als alternatief / aanvullend / niet-toxisch. ‘Alternatief/aanvullend’ tussen aanhalingstekens, omdat het in mijn ogen niet erom gaat of een therapie (of een ondersteunende actie) door ziektekostenverzekeraars wordt vergoed en door de reguliere artsen wordt erkend, maar alleen of ze werkt. Mijn persoonlijke ervaring tijdens mijn eigen ziekte en de jaren erna, is dat de reguliere artsen vaak fantastisch werk doen, en ook altijd als eerste moeten worden geraadpleegd bij kanker, maar dat ze soms, helaas, ook blinde vlekken hebben, waardoor een aantal serieuze en veelbelovende opties voor hen, en vaak dan ook voor de patiënt, buiten beeld blijven.

Dit rapport probeer ik zo objectief en kritisch mogelijk op te stellen en actueel te houden volgens de regels van goede journalistiek. Wij kunnen u ook hulp bieden in uw zoektocht naar de voor u beste aanpak van uw vorm van kanker d.m.v. een persoonlijk gesprek.. Criteria daarvoor staan onder coaching op onze website: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html)

Het onderstaande is grotendeels ontleend aan wat op de site staat, en als er een verwijzing staat kunt u op de site daarheen doorklikken voor meer informatie. Op alles in dit rapport is onze disclaimer van toepassing: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/disclaimer.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/disclaimer.html)

**Update mei 2014: Korte Samenvatting van rapport waaruit bovenstaande e-mail is gehaald:**

Voor alle vormen van kanker hou de informatie over personalised medicin en immuuntherapeutische aanpak bij: [**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-immuuntherapeutische-behandelingen-en-middelen-gericht-op-receptoren-en-mutaties-en-anti-pd-programmed-death-algemene-informatie-over-stand-van-zaken.html)

En wij willen u wel helpen met aanvragen van een receptorenonderzoek mocht u daar behoefte aan hebben: [**http://kanker-actueel.nl/NL/kanker-actueel-kan-en-wil-helpen-begeleiden-bij-aanvragen-van-een-volledig-biomoleculair-receptorenonderzoek-en-genenonderzoek.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/kanker-actueel-kan-en-wil-helpen-begeleiden-bij-aanvragen-van-een-volledig-biomoleculair-receptorenonderzoek-en-genenonderzoek.html)

Voor darmkanker is bij de EORTC in Brussel enkele maanden geleden al een studie geopend: [**http://spectacolor.wordpress.com/2013/09/20/patients-with-colorectal-cancer-enrolled-in-eortcs-spectacolor/**](http://spectacolor.wordpress.com/2013/09/20/patients-with-colorectal-cancer-enrolled-in-eortcs-spectacolor/)Aanmelding hiervoor moet wel via uw behandeld arts lopen. Maar inmiddels worden ook mensen met andere vormen van kanker waaronder hersentumoren, melanomen, longkanker en prostaatkanker opgenomen in nieuwe studies: [**http://www.eortc.org/**](http://www.eortc.org/) Laat uw behandelend arts hiervoor contact opnemen met de EORTC. Voor meer informatie klik op button Spectacolor.

In Nederland is een soortgelijke studie opgezet, de PICNIC studie: [**http://www.umcutrecht.nl/subsite/picnic/Zorgverleners/Over-PICNIC**](http://www.umcutrecht.nl/subsite/picnic/Zorgverleners/Over-PICNIC)

Wij zouden als volgt handelen bij een officieel vastgestelde diagnose van darmkanker:

* Overleg altijd met een deskundige arts in een academisch ziekenhuis op het gebied van darmkanker. Darmkanker kan op verschillende plaatsen ontstaan. Grofweg heb je dikke darmkanker en endeldarmkanker, maar in feite vallen ook galwegkanker, en carcinoid onder vormen van spijsverteringskanker. Voor alle vormen verschillen de behandelingen soms wel. Regionale ziekenhuizen en uiteraard ook alle academische ziekenhuizen in België en Nederland behandelen darmkankerpatiënten: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/academische-ziekenhuizen-nederland-adressenlijst.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/academische-ziekenhuizen-nederland-adressenlijst.html)en adressen in België: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/academische-ziekenhuizen-belgie-adressenlijst.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/academische-ziekenhuizen-belgie-adressenlijst.html)
* Voor standaardaanpak volgens de officiële richtlijnen: zie de informatie op onze website [**www.kanker-actueel.nl**](http://www.kanker-actueel.nl/)onder kankersoorten - darmkanker, bij alle academische ziekenhuizen in Nederland en België of op [**www.oncoline.nl**](http://www.oncoline.nl/)onder gastroenterologie.
* Vraag in principe altijd een second opinion in een onafhankelijk academisch ziekenhuis in binnen- of buitenland na de eerste diagnose. [**http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/second\_opinion.ph**p](http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/second_opinion.php) .
* Indien de darmkanker operabel is en nog niet uitgezaaid, vraag dan naar de beste methoden van opereren/behandelen voor uw situatie. Er zijn inmiddels verschillende manieren om vormen van darmkanker weg te halen. Maar zie verderop in dit rapport
* Laat altijd voorafgaande aan een operatie of behandeling onbehandeld tumorweefsel afnemen en als het niet direct gebruikt kan worden diep invriezen, voor eventueel later gebruik bij vormen van immuuntherapie en/of dendritische celtherapie.
* Zoek samen met uw oncoloog of huisarts naar de beste ziekenhuizen in binnen- en buitenland op dit gebied met de meeste ervaring.
* Zelf kunt u proberen door uw levensstijl aan te passen om tijdens en na de behandelingen uw kansen op het overleven van vormen van darmkanker te vergroten door te eten en drinken en leven volgens de richtlijnen van het Houtsmullerdieet**:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/houtsmullerdieet.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/houtsmullerdieet.html)waarbij wij wel adviseren een erkende orthomoleculaire arts te raadplegen voor ondersteuning met natuurlijke middelen en/of voedingsuppletie om een recidief zoveel mogelijk te voorkomen: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)
* Een uitstekend boek met ook recepten om te lezen welke voedingstoffen en groenten en fruit goed zijn als ondersteuning van de bestrijding of voorkomen van kanker is o.a. het boek Eten tegen Kanker. Te vinden op onze pagina aanbevolen boeken: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/voeding-en-voedingstoffen-en-recepten-lijst-van-aanbevolen-boeken.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/voeding-en-voedingstoffen-en-recepten-lijst-van-aanbevolen-boeken.html)
* Mocht u verder hulp nodig hebben in wat er verder voor mogelijkheden zijn bij vormen en verschillende stadia van darmkanker en door de bomen het bos niet meer zien dan kunt u bij ons een coachingsgesprek aanvragen. Zie onder coaching op de startpagina. [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html)

**Informatie over reguliere aanpak van darmkanker**:

Voor standaardaanpak, eerste lijns en tweede lijns bij darmkankersoorten (dikkedarmkanker, endeldarmkanker enz.) kunt u informatie krijgen via alle academische ziekenhuizen in Nederland en België of via de website [**www.oncoline.nl**.](http://www.oncoline.nl/) waar de richtlijnen voor de verschillende vormen van darmkanker staan vermeld onder gastroenterologie.
Engelstalige sites waar vaak goede en nuttige informatie staat over alle kankersoorten en ook over darmkankersoorten staan onder usefull adresses onder nuttige adressen algemeen. De zeer uitgebreide richtlijnen voor het behandelen van vormen van darmkanker in Amerika staan in het Engels op [**de website van de NCCN - National Comprehensive Network**](http://www.nccn.org/patients/patient_guidelines/colon/index.html#/2/).

De richtlijnen hoe te handelen na verwijdering van 1 of meerdere kwaadaardige poliepen kunt u vinden in dit PDF document: [**http://www.mdl.nl/uploads/240/420/6372\_Samenvatting\_Richtlijn\_Follow-up\_na\_poliepectomie\_DEF.pdf**](http://www.mdl.nl/uploads/240/420/6372_Samenvatting_Richtlijn_Follow-up_na_poliepectomie_DEF.pdf)

Belangrijk voor de behandelingen van vormen van darmkanker zijn de laatste jaren vooral de zogeheten gen mutaties, zoals K-ras mutatie, BRAF mutaties en EGFR mutaties. Bv. een grote studie  heeft uitgewezen dat het K-ras gen bepalend ervoor is of een bepaalde behandeling met chemo of een monoklonaal middel aan zal slaan of niet. Dit gaat zo ver dat ze in Amerika nu al spreken over twee of meer vormen van darmkanker. Darmkanker met het wilde type KRAS mutatie of darmkanker met andere vormen van een gen mutatie. Met alle gevolgen voor het verschil in behandeling. Hetzelfde geldt voor de EGFR mutatie die ook steeds vaker wordt gevonden bij andere vormen van spijsverteringskanker. Recent is daar de tumor receptor TL9 aan toegevoegd. Lees verderop in dit rapport onder immuun therapie, waarom bepaalde mutaties en receptoren zo belangrijk zijn. Oncologen en wetenschappers uit het AvL verzekerden mij dat over 5 jaar alleen nog maar gesproken zal worden over kanker met mutatie A of B enz. En er niet meer zal worden gesproken over darmkanker, borstkanker enz. Het is wel jammer dat nog steeds de behandelingen voornamelijk zijn gebaseerd op basis van oude gedachten en verouderde richtlijnen. Wel begrijpelijk dat een en ander bewezen moet worden maar voor verschillende mutaties zijn toch al kwalitatief goede fase II en soms zelfs al een fase III studie voorhanden. Voor darmkanker praten we dan over de K-ras en BRAF mutaties en EGFR receptoren bv.

Hier een PDF artikel over receptoren behorend bij K-ras mutaties en andere mutaties, genafwijkingen bij longkanker, maar nogmaals gezegd een K-ras mutatie komt bij vele vormen van kanker voor, zo ook bij darmkanker: [**http://www.apocpcontrol.org/paper\_file/issue\_abs/Volume15\_No1/321-326%2010.13%20Chong-Kin%20Liam.pdf**](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No1/321-326%2010.13%20Chong-Kin%20Liam.pdf)

Maart 2013 kwam de biochemische kaart [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/voedingstoffen-als-medicijn-biochemische-kaart-van-menselijk-lichaam-voltooid-ziektes-kunnen-voorkomen-worden-door-individueel-voedingspatroon.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/voedingstoffen-als-medicijn-biochemische-kaart-van-menselijk-lichaam-voltooid-ziektes-kunnen-voorkomen-worden-door-individueel-voedingspatroon.html) in de publiciteit en die zou wel eens heel belangrijk kunnen worden voor ook het behandelen van kanker.

Mocht u een biomoleculair profile onderzoek aan willen vragen bij Caris Lifesciences,een Amerikaans commercieel bedrijf, dan kunnen we u daarbij helpen: [**http://kanker-actueel.nl/NL/kanker-actueel-kan-en-wil-helpen-begeleiden-bij-aanvragen-van-een-volledig-biomoleculair-receptorenonderzoek-en-genenonderzoek.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/kanker-actueel-kan-en-wil-helpen-begeleiden-bij-aanvragen-van-een-volledig-biomoleculair-receptorenonderzoek-en-genenonderzoek.html)

Als de ziektekostenverzekeraar het vergoed dan zijn de kosten € 4.500,--, maar meestal wordt dit nog niet vergoed. Als u dit onderzoek aanvraagt via ons dan krijgt u een substantiële korting en bedragen de kosten € 1.000,-- plus € 75,-- (+ eventueel reiskosten) voor de hulp die wij aanbeiden bij de aanvraag. Na opsturen van tumorweefsel heeft u binnen 3 weken eengedetailleerd rapport: zie enkele voorbeeldrapporten hier:[**http://kanker-actueel.nl/NL/voorbeeldrapporten-van-receptoren-en-dna-testen-biomoleculaire-profielen-uitgevoerd-door-caris-lifesciences-van-alvleesklierkanker-hersentumoren-melanomen-en-longkanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/voorbeeldrapporten-van-receptoren-en-dna-testen-biomoleculaire-profielen-uitgevoerd-door-caris-lifesciences-van-alvleesklierkanker-hersentumoren-melanomen-en-longkanker.html)

Ook bij darmkanker spelen biomarkers en DNA mutaties grote rol:[**http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/personalised-medicin-en-gerichte-aanpak-targeted-therapy-op-veel-voorkomende-receptoren-en-genmutaties-bij-vormen-van-darmkanker-bij-elkaar-gezet-in-een-overzicht.html)

In het AvL – Amsterdam en UMC – Utrecht is een fase I/II studie gestart met zogeheten MEK-remmers. Vraag bv. bij dr. Schellens in het AvL ([**http://www.avl.nl/zoeken?q=Schellens**](http://www.avl.nl/zoeken?q=Schellens)) of u daarvoor in aanmerking komt: [**http://www.avl.nl/topmenu/over-avl/nieuws/antoni-van-leeuwenhoek-ontwikkelt-nieuwe-combinatietherapie-voor-long-en-darmkanker/**](http://www.avl.nl/topmenu/over-avl/nieuws/antoni-van-leeuwenhoek-ontwikkelt-nieuwe-combinatietherapie-voor-long-en-darmkanker/)

Dit Engelstalige artikel geeft een mooi overzicht van huidige stand van zaken bij darmkanker:[**http://www.ajmc.com/publications/evidence-based-oncology/2013/2013-1-Vol19-sp1/From-Bench-to-Bedside-Promising-Colon-Cancer-Clinical-Trials/**](http://www.ajmc.com/publications/evidence-based-oncology/2013/2013-1-Vol19-sp1/From-Bench-to-Bedside-Promising-Colon-Cancer-Clinical-Trials/)

**Hier een engelstalig rapport dat een overzicht geeft van behandelopties bij uitgezaaide darmkanker:**

# Therapeutic Strategy in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Review

Benoist Chibaudel, MD; Christophe Tournigand, MD; Franck Bonnetain, MD; Hubert Richa, MD; Magdalena Benetkiewicz, PhD; Thierry André, MD; Aimery de Gramont, MD;

Ther Adv Med Oncol. 2015;7(3):153-169.

### Abstract and Introduction

#### Abstract

Systemic therapy is the standard care for patients with unresectable advanced colorectal cancer (CRC), but salvage surgery of metastatic disease should be considered in the case of adequate tumor shrinkage. Several drugs and combinations are now available for use in treating patients with advanced CRC, but the optimal sequence of therapy remains unknown. Moreover, the administration of antitumor therapy can be modulated by periods of maintenance or treatment breaks rather than delivered as full therapy until disease progression or unacceptable toxicity, followed by reintroduction of prior full therapy when required, before switching to other drugs. Consequently, randomized strategy trials are needed to define the optimal treatment sequences. Molecular testing for Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) and neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS) is mandatory but not sufficient to select appropriate patients for epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (MoAb) therapy.

#### Introduction

**Colorectal Cancer.**

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in men and the second most common cancer in women worldwide but with a geographical variation in incidence and mortality. The highest mortality rates present in both sexes in Central and Eastern Europe [Globocan, 2012]. Metastatic disease can occur at the same time as the diagnosis of primary tumor (synchronous metastatic disease) or subsequently (metachronous metastatic disease) after surgery of primary tumor followed or not by adjuvant chemotherapy. The prognosis of patients with metachronous disease is usually more favorable.

Resectability of the metastatic disease should be assessed at the time of first diagnosis of involvement of one or several metastatic sites in a multidisciplinary approach with surgeons, medical oncologists, gastroenterologists, and radiologists. The theoretical definition of potentially resectable tumors and patient classification has been proposed, but mainly depends on the experience of each individual surgeon [Adams et al. 2013]. In the case of initially unresectable disease, systemic therapy is the standard care, but the evaluation for conversion to resectable disease should be considered at each tumor assessment.

#### Tumor Biology

Half of the patients with advanced CRC harbor a Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) or neuroblastoma N-Ras (NRAS) tumor gene mutation, which is a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies (MoAbs) therapy in these patients [Lièvre et al. 2006]. Thus, only patients with RAS wild-type metastatic CRC (mCRC) are eligible for MoAbs EGFR inhibitors therapy. When adding patients with serine/threonine-protein kinase B-Raf (BRAF) mutant tumors (10%), the RAS/RAF mutant population represents 60% of previously untreated mCRC patients (Figure 1A).



**Figure 1.**

Colon cancer biology: focus on epidermal growth factor (EGF) pathway and sensitivity to epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies (MoAbs). (A) Frequency of KRAS, NRAS, and BRAF tumor genes mutations in patients with advanced colorectal cancer (CRC). (B) Role of tumor biology for the estimated sensitivity to EGFR MoAbs in metastatic CRC.

#### Drugs

Until the 2000s, 5-fluorouracil (5-FU) was the only approved drug for the treatment of advanced CRC, which administration was producing median overall survival (OS) of less than 1 year. Other orally active 5-FU prodrugs (capecitabine, tegafur-uracil, S1) are also available. Patient outcomes were improved with the use of irinotecan, an inhibitor of topoisomerase I, and oxaliplatin, which were approved by the United States (US) Food and Drug Administration (FDA) in 1998 and 2002, respectively. The combination of fluoropyrimidine with either irinotecan or oxaliplatin was associated with a near-doubling median survival, which surpassed 2 years with the addition of molecular-targeted agents. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition with MoAbs increased survival in combination with chemotherapy in first-or second-line treatment of patients with mCRC. Anti-EGFR MoAbs (i.e. cetuximab, panitumumab) also improved patient outcomes, but only in the absence of RAS tumor gene mutations. More recently, regorafenib, an orally active inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic kinases, improved survival in heavily pretreated CRC patients. But the optimal strategy or the best way to combine and sequence all of these drugs available in routine practice has not yet been established.

In the case of initially unresectable metastatic disease, the association of chemotherapy (singleagent to three-drug regimen) and a molecular targeted agent, either antiangiogenic (i.e. bevacizumab) or EGFR inhibitor monoclonal antibody (cetuximab, panitumumab), is the standard practice for first-line therapy. Of note, the combination of chemotherapy with both the EGFR and VEGF MoAbs inhibitors led to adverse outcomes in two large randomized phase III trials (PACCE, CAIRO2) [Hecht et al. 2009; Tol et al. 2009].

### First-line Therapy

#### Chemotherapy With Antiangiogenic Drugs

In the first-line setting, bevacizumab can be combined with an oxaliplatin-based (NO16966) [Saltz et al. 2008], an irinotecan-based (AVF2107g) [Hurwitz and Kabbinavar, 2005] chemotherapy doublet, chemotherapy triplet (GONO TRIBE) [Loupakis et al. 2014], or even with fluoropyrimidine monochemotherapy (MAX, AVF2192, AVEX) [Tebbutt et al. 2010; Kabbinavar et al. 2005; Cunningham et al. 2013]

**Irinotecan-based Chemotherapy With Bevacizumab.** In the AVF2107g study, the addition of bevacizumab to an irinotecan-based chemotherapy resulted in statistically significant improvement in OS (primary endpoint) among 813 patients with previously untreated mCRC [hazard ratio (HR)OS= 0.66; p < 0.001] [Hurwitz et al. 2004]. Secondary endpoints of progressionfree survival (PFS; HRPFS = 0.54) and response rate (RR) were also improved.

**Oxaliplatin-based Chemotherapy With Bevacizumab.** The NO16966 study included 1401 patients with previously untreated mCRC with a median age of 60 years [Saltz et al. 2008]. The addition of bevacizumab to either FOLFOX (leucovorin/5-FU/oxaliplatin regimen) or XELOX (capecitabine plus oxaliplatin regimen) led to a 17% improvement of PFS (primary endpoint, HR = 0.83; p = 0.0023). This benefit was higher when censoring patients at the time of drug discontinuation ('on-treatment PFS', HR = 0.63). Unlike other trials, RR was similar with or without bevacizumab.

**Triplet Chemotherapy (Irinotecan- and Oxaliplatin-based) With Bevacizumab.** In the GONO TRIBE study, 508 patients with unresectable mCRC were randomized to receive 6 months of bevacizumab-based induction therapy with either FOLFIRI (regimen of leucovorin/5-FU/irinotecan) or FOLFOXIRI (regimen of leucovorin/5-FU/irinotecan/oxaliplatin), followed by maintenance therapy with fluoropyrimidine-bevacizumab [Loupakis et al. 2014]. The addition of oxaliplatin to FOLFIRI-bevacizumab significantly increased PFS (primary endpoint) from 9.7 to 12.1 months (HR = 0.75; p = 0.003) and RR from 53% to 65% (p = 0.006), but neither R0 salvage surgery rate (12% versus 15%, p = 0.33) nor OS were improved (HR = 0.79; p = 0.054).

**Fluoropyrimidine-bevacizumab in Elderly Patients.** The international Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) MAX study [Tebbutt et al. 2010] randomized 471 patients with unresectable mCRC considered suitable for initial monotherapy. Patients received low-intensity chemotherapy including capecitabine alone, capecitabine plus bevacizumab, or capecitabinemitomycin C plus bevacizumab. The median age of patients was 68 years. After a median follow up of 31 months, median PFS (primary endpoint) was improved from 5.7 months in the capecitabine group to 8.5 months in the capecitabine–bevacizumab group (HR = 0.63, p < 0.001). Median survival was not statistically different between these patients (18.9 months in both groups). The triplet combination arm was not superior to the capecitabine–bevacizumab doublet arm neither for PFS nor OS. The MAX study results were consistent with an earlier phase II study (AVF2192) performed in patients over the age of 65 years and considered unfit for first-line irinotecan [Kabbinavar et al. 2005].

**AVEX.** In the AVEX randomized phase III trial, 280 patients with previously untreated, unresectable mCRC, and not eligible to oxaliplatinbased or irinotecan-based chemotherapy regimens were randomly assigned to receive the bevacizumab–capecitabine combination or capecitabine only [Cunningham et al. 2013]. The median age of patients was 76 years. PFS (primary endpoint) was significantly longer with bevacizumab and capecitabine than with capecitabine alone (9.1 versus 5.1 months, HR = 0.53; p < 0.0001). Thus, the combination of bevacizumab and fluoropyrimidine can be considered as the treatment of choice in elderly patients with mCRC.

Chemotherapy With anti-EGFR MoAbs: Anti-EGFR MoAbs can be combined with a doublet of chemotherapy that is either FOLFOX (PRIME) [Douillard et al. 2010, 2014a] or FOLFIRI (CRYSTAL) [Van Cutsem et al. 2009, 2011].

**Anti-EGFR MoAbs With an Oxaliplatin-based Chemotherapy.** The addition of panitumumab to FOLFOX has been evaluated in the PRIME study [Douillard et al. 2010, 2014a]. The primary endpoint was PFS. In the 'all RAS wild-type' population (N = 512), which represented 43% of the randomized population (N = 1183), the median PFS and OS were significantly higher (HRPFS = 0.70; p = 0.004 and HROS = 0.78; p = 0.04) in the combination arm [Douillard et al. 2013].

The addition of cetuximab to an oxaliplatin-based chemotherapy was evaluated in two randomized phase III studies [Maughan et al. 2011; Tveit et al. 2012]. In both studies, the addition of cetuximab led to a detrimental effect on survival, whatever KRAS mutational status. Of note, the chemotherapy regimen used was either FOLFOX or XELOX in the COIN study [Maughan et al. 2011], and FLOX (leucovorin/5-FU bolus/oxaliplatin regimen) in the NORDICVII study [Tveit et al. 2012].

**Anti-EGFR MoAbs With an Irinotecan-based Chemotherapy.** FOLFIRI in combination with cetuximab is a standard first-line regimen for patients with RAS wild-type tumors, based on a retrospective analysis of the prospective CRYSTAL study limited to patients with KRAS exon 2 wild-type tumors and including 89% of the overall population [Van Cutsem et al. 2011]. This combination yielded positive results in terms of RR (overall response (OR) = 2.07; p < 0.001), PFS (HR = 0.70; p = 0.001), and OS (HR = 0.80; p = 0.009) in favor of cetuximab containing arm [Van Cutsem et al. 2009, 2011].

**Conclusions.** Overall, if the preferred targeted agent is an anti-EGFR MoAb in first-line treatment of patients with RAS wild-type mCRC, two combinations can be recommended: either FOLFOX–panitumumab or FOLFIRI–cetuximab until progression or limiting toxicity. The combination of oral fluoropyrimidine (capecitabine or UFT) to oxaliplatin and cetuximab should definitely not be used [Maughan et al. 2011; Douillard et al. 2014b].

#### Dilemma for Treatment-naïve mCRC Patients: Choice Between Antiangiogenics and Anti-EGFR Agents, two options

**First-line Irinotecan-based Therapy.** In the AIO FIRE-3 randomized study, 592 patients with KRAS exon 2 wild-type mCRC were treated with FOLFIRI in combination with either cetuximab (N = 297) or bevacizumab (N = 295) in 150 German or Austrian centers [Heinemann et al. 2014]. The RR (primary endpoint) and PFS were similar in the two treatment arms. Unexpectedly, a prolongation of OS (secondary endpoint), was observed in favor of the cetuximab arm from 25.0 to 28.7 months, corresponding to a HR of 0.77. In an exploratory analysis of RAS wild-type patients excluding 42% of the primary population (N = 342), there was still no difference in PFS (HR = 0.97; p = 0.770), but the benefit in OS was amplified with an absolute difference in median OS of 8.1 months (from 25.0 to 33.1 months, HR = 0.70; p = 0.006). This unexpected discrepancy between an OS advantage without any benefit during treatment period could be partly explained by a high number of active centers and the absence of predefined post-protocol treatment, leading to significant heterogeneity of post-progression therapy. Graphically, the OS Kaplan–Meier curves appear similar in 25% of patients, widely different in favor of cetuximab in 55% of patients, and slightly different in 20% in favor of cetuximab (Figure 2A).



**Figure 2.**

Proportion of patients (%) with graphical overall survival (OS) superiority (green), uncertain difference (orange) and absence of superiority (red) of cetuximab over bevacizumab in the AIO FIRE-3 study (A), in the CALGB/SWOG 80405 study (B), and estimation (mean) from both (C).

**First-line Oxaliplatin- or Irinotecan-based Therapy.** The CALGB/SWOG 80405 study randomized patients with mCRC to receive chemotherapy with cetuximab, or bevacizumab, or both agents [Lenz et al. 2014]. The chemotherapy regimen (FOLFIRI or mFOLFOX6) was selected by physician. The main changes during the study included discontinuation of the study arm combining both targeted-MoAbs agents after the results of the PACCE and CAIRO2 trials [Hecht et al. 2009; Tol et al. 2009], and the limitation of eligibility to patients with KRAS exon 2 wild-type tumors. Of 1137 patients with KRAS exon 2 wild-type tumors, 526 (46.3%) were analyzed in an expanded RAS wild-type population (KRAS and NRAS exons 2, 3, and 4). No significant difference was observed between the cetuximab (N = 270) and the bevacizumab arms (N = 256) in combination with chemotherapy, both for OS (32.0 versus 31.2 months, HR 0.90; p = 0.40) and PFS (11.3 versus 11.4 months, HR = 1.10; p = 0.310). However, there was higher RR achieved in the cetuximab arm in the expanded RAS population than in the bevacizumab arm (68.6% versus 53.6%, p < 0.01). Graphically, the OS Kaplan–Meier curves appear similar in 45% of patients, widely different in favor of cetuximab in 30% of patients, and slightly different in 25% of patients (10% in favor of cetuximab and 15% in favor of bevacizumab) (Figure 2B). Subgroup analysis of patients treated with FOLFIRI did not confirm the results of the AIO FIRE-3 study. Neither PFS (HR = 1.10) nor OS (HR = 1.10) was different between the cetuximab and the bevacizumab arms when combined with FOLFIRI.

Based on a graphical analysis of both CALGB/SWOG 80405 and AIO FIRE-3 studies, the superiority of the MoAbs EGFR inhibitors over bevacizumab can be considered as probably unquestionable in 20% of all patients with previously untreated mCRC (40% of actual definition of 'all RAS wild-type' patients), and roughly 70% may not have any benefit of adding anti-EGFR MoAbs to chemotherapy. An uncertain or limited effect of anti-EGFR therapy is observed in further 10% of patients (Figures 1B and 2C).

### Maintenance Therapy

The aim of maintenance therapy ( and Figure 3) is to decrease the frequency and severity of adverse events induced by antitumor therapy, to improve health-related quality of life (HRQoL) while maintaining as long as possible the effects achieved with induction therapy, leading to lower treatments costs and decreased rates of drug resistance by stopping one or more drugs before disease progression.

#### Table 1.  PFS and OS in maintenance and TFI trials.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Post-IT strategy** | **Strategy** | **Trials** | **Phase** | **N**  | **IT duration (months)** | **mPFS** | **PFS** | **mOS** | **OS** | **Trial result** |
| Complete stop | TFI after chemo alone | COIN [Adams et al. 2011] | III | 815 | 3 | - | - | - | 14.4 | TFI < continuous |
|   |   | OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009] | IIR | 104 | 3 | - | 6.6 | - | 19.5 | TFI < FU |
|   | TFI after chemo-bev | CAIRO3 [Koopman et al. 2013] | III | 279 | 4.5 | 4.1 | - | 18.2 | - | TFI < bev/FU |
|   |   | AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | III | 158 | 6 | 3.6 | - | 23.3 | - | TFI < bev = bev/FU |
|   |   | SAKK 41/06 [Koeberle et al. 2013] | III | 123 | 4–6 | 3.1\* | 8.5 | - | 22.8 | TFI < bev |
|   | TFI after chemo-cetux\*\* | COIN-B [Wasan et al. 2014] | IIR | 64 | 3 | 3.1 | - | - | 16.8 | TFI < cetux |
| Maint. 1 agent | FU maint. after chemo alone | OPTIMOX1 [Tournigand et al. 2006] | III | 309 | 3 | - | 8.7 | - | 21.2 | FU = continuous |
|   |   | OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009] | IIR | 98 | 3 | - | 8.6 | - | 23.8 | FU > TFI |
|   | Bev maint. after chemo-bev | TTD MACRO [Diaz-Rubioet al. 2012] | III | 241 | 4.5 | - | 9.7 | - | 20.0 | bev = continuous |
|   |   | AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | III | 156 | 6 | 4.6 | - | 22.6 | - | Bev > TFI |
|   |   | SAKK 41/06 [Koeberle et al. 2013] | III | 124 | 4–6 | 4.5\* | 9.5 | - | 24.9 | Bev > TFI |
|   |   | DREAM [Chibaudel et al. 2014b] | III | 228 | 3–6 | 4.9 | 9.3 | 22.1 | 27.0 | Bev < bev/erlo |
|   |   | ACT-1 [Johnsson et al. 2013] | III | 79 | 4.5 | 4.2 | - | 22.8 | - | bev = bev/erlo |
|   | Cetux maint. after chemocetux\*\* | NORDIC VII [Tveit et al. 2012]MACRO-2 [Alfonso et al. 2014] | IIIIIR | 109129 | 44 | -- | 7.58.9 | -- | 21.423.6 | cetux = continuouscetux < continuous |
|   |   | COIN-B [Wasan et al. 2014] | IIR | 66 | 3 | 5.8 | - | - | 22.2 | cetux > TFI |
| Maint. 2 agents | Bev/FU maint after chemobev | CAIRO3 [Koopman et al. 2013]AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | IIIIII | 279158 | 4.56 | 8.56.2 | -- | 21.723.4 | -- | bev/FU > TFIbev/FU = bev |
|   | Bev/erlotinibmaint. after chemobev | DREAM [Chibaudel et al. 2014b]ACT-1 [Johnsson et al. 2013] | IIIIII | 22480 | 3–64.5 | 5.95.7 | 10.0- | 24.921.5 | 30.0- | bev/erlo > bevbev/erlo = bev |

\*TTP; \*\*KRAS wild-type population.
Abbreviations: TTP, time to progression; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; TFI, treatment-free interval; IT, induction therapy; m, median; chemo, chemotherapy; bev, bevacizumab; cetux, cetuximab; FU, fluoropyrimidine; erlo, erlotinib; maint., maintenance.



**Figure 3.**

Maintenance and treatment-free interval (TFI) trials with an oxaliplatin-based induction therapy. Abbreviations: IT, induction therapy; chemo, chemotherapy; ox, oxaliplatin, FU, fluoropyrimidine; bev, bevacizumab; cetux, cetuximab; maint., maintenance.
OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009]; COIN [Adams et al. 2011]; CAIRO3 [Koopman et al. 2013]; SAKK 41/06 [Koeberle et al. 2013]; AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014]; COIN-B [Wasan et al. 2014]; OPTIMOX1 [Tournigand et al. 2006]; DREAM [Chibaudel et al. 2014b]; ACT-1 [Johnsson et al. 2013]; NORDIC VII [Tveit et al. 2012]; MACRO-2 [Alfonso et al. 2014]; MACRO [Diaz-Rubio et al. 2012].

Several modalities have been evaluated in prospective trials, using chemotherapy alone (e.g. fluoropyrimidine), molecular-targeted agents only (e.g. antiangiogenics or EGFR inhibitors or both), or chemotherapy with targeted agents.

In addition to maintenance therapy drugs, the main differences between those trials are the induction therapy used (chemotherapy regimen, duration) and the post-progression strategy (reintroduction of induction therapy, switch to second line).

#### Single-agent Maintenance

**Maintenance With Fluoropyrimidine Alone: The Oxaliplatin Stop-and-go Strategy.**The oxaliplatin stop-and-go strategy was validated in the OPTIMOX1 and OPTIMOX2 studies [Tournigand et al. 2006; Chibaudel et al. 2009]. The optimal duration of induction therapy is 3 months (6 fortnightly cycles), corresponding to a cumulative dose of oxaliplatin below or equal to 600 mg/m2 which is a way to reach the maximal tumor response without severe sensory neuropathy. The oxaliplatin stop-and-go strategy has also shown the importance of reintroduction of induction therapy for improving survival [de Gramont et al. 2007]. The sensitivity to oxaliplatin reintroduction increases with the duration of oxaliplatin-free interval [Chibaudel et al. 2013].

**Maintenance With Antiangiogenic Agent Only.** Maintenance with bevacizumab alone after a bevacizumab-based induction therapy is equivalent to maintenance with bevacizumab-fluoropyrimidine (AIO KRK 0207) [Hegewisch-Becker et al. 2014] or continuous therapy (TTD MACRO) [Diaz-Rubio et al. 2012], but is superior to a complete stop of therapy (AIO KRK 0207, SAKK 41/06) [Hegewisch-Becker et al. 2014; Koeberle et al. 2013].

**MACRO: Maintenance Bevacizumab as Efficient as Continuous Therapy.** In the TTD MACRO trial, the bevacizumab maintenance therapy was initiated after an induction therapy with XELOX–bevacizumab, and compared with the continuation of this regimen until progression or severe toxicity [Diaz-Rubio et al. 2012]. The primary endpoint was PFS. This trial could not formally conclude to a statistical noninferiority of the maintenance arm over the continuous arm, but the absolute difference in median PFS was only 0.7 months (9.7 versus 10.4 months) and the HRPFS for the observed difference between the two arms was 1.10 [95% confidence interval (CI) 0.89–1.35]. Of note, the HR for OS was 1.05 (95% CI 0.85–1.29).

**AIO KRK 0207: Maintenance Bevacizumab as Efficient as Bevacizumab–Fluoropyrimidine.** The AIO KRK 0207 study investigated whether a complete stop of treatment or maintenance with bevacizumab alone was noninferior to maintenance with fluoropyrimidine plus bevacizumab following 4-month oxaliplatin-based induction therapy in 852 patients with previously untreated mCRC [Hegewisch-Becker et al. 2014]. The primary endpoint was time to failure of strategy (TFS), defined as the time from randomization (starting maintenance) to progression after oxaliplatin reintroduction. The median age of patients was 65 years. The trial found bevacizumab maintenance until progression with or without fluoropyrimidine superior to stopping therapy in terms of PFS and TFS (maintenance fluoropyrimidine plus bevacizumab, HRPFS = 2.05, HRTFS = 1.27; maintenance with bevacizumab alone, HRPFS = 1.53, HRTFS not reported). The results in both maintenance arms were similar, despite a trend for PFS superiority in the fluoropyrimidine plus bevacizumab arm (HRPFS = 1.26, HRTFS = 1.03). Finally, the OS from maintenance was similar in all three arms, ranging from 22.6 to 23.4 months (p = 0.870). Of note, only 24% of patients received an oxaliplatin reintroduction in the maintenance arm with fluoropyrimidine plus bevacizumab, compared with 47% of patients in the other arms.

**SAKK 41/06: Maintenance Bevacizumab Better Than Treatment-free Interval.** The SAKK 41/06 phase III trial investigated a complete stop of treatment rather than maintaining bevacizumab until progression following 4–6 months bevacizumab-based induction therapy [Koeberle et al. 2013]. The primary objective was to demonstrate a noninferiority of treatment-free interval (TFI) over maintenance in terms of time to progression (TTP). The median TTP from randomization (i.e. starting maintenance or TFI) was 4.5 and 3.2 months in the maintenance and TFI arms, respectively (HR = 0.74). The noninferiority of TFI in terms of TTP could not be statistically demonstrated. The median OS from starting induction therapy was 25.1 and 22.8 months in the maintenance and TFI arms, respectively (HR = 0.83), without any statistical difference between the arms.

**Maintenance With EGF Receptor Only.** Maintenance cetuximab alone after a cetuximab-based induction therapy is equivalent to continuing chemotherapy until progression or limiting toxicity (NORDICVII, MACRO-2) [Tveit et al. 2012; Alfonso et al. 2014], but might be superior to a complete stop of therapy (COIN-B) [Wasan et al. 2014] Further randomized phase III studies are needed to evaluate the role of EGFR inhibitors MoAbs as maintenance therapy.

#### Double Agents Maintenance

**Maintenance With Antiangiogenic Agent and Fluoropyrimidine.** In the AIO KRK 0207 study, maintenance therapy with bevacizumab and capecitabine prolonged PFS (HR = 2.05; p < 0.0001) but not OS (HR = 0.94) over a complete stop of therapy [Hegewisch-Becker et al. 2014]. However, there is no evidence of survival benefit over bevacizumab alone, both for PFS (HR = 1.26; p = 0.061) and OS (HR = 0.92)

In the CAIRO3 study, patients were randomly assigned to receive either maintenance therapy with capecitabine–bevacizumab or a complete stop of treatment after a 4.5-month induction therapy with XELOX–bevacizumab [Koopman et al. 2013]. The primary endpoint was PFS2, defined as the time interval from randomization (i.e. starting maintenance or TFI) to progression after reintroduction. Of the 635 patients treated with induction therapy, 558 (87%) were randomized. The median PFS1 was 8.5 and 4.1 months (HR = 0.44; p < 0.001), and the median PFS2 was 11.8 months and 10.5 months (HR = 0.81; p = 0.028) in favor of maintenance therapy. OS did not differ significantly between the two arms (HR = 0.87; p = 0.156). Of note, the oxaliplatin reintroduction rate was 47% after maintenance and 76% after TFI.

**Maintenance With Antiangiogenic Agent and EGF Receptor Agent.** Of the 701 patients registered in the GERCOR DREAM phase III trial across three countries (France, Canada, Austria), 452 were randomized to receive a maintenance therapy with bevacizumab (7.5 mg/kg, every 3 weeks) or bevacizumab (same dose) and erlotinib (150 mg/day continuously), an EGFR tyrosine kinase inhibitor [Chibaudel et al. 2014b]. After a median follow up of 50 months, the combination therapy led to an improvement of maintenance PFS (primary endpoint), maintenance OS, and RR. The maintenance PFS and OS were prolonged to 1 and 3 months, respectively, for a maintenance treatment duration lasting less than 4 months. This effect was observed whatever the KRAS mutational status and the subsequent therapy used.

This activity was previously suggested in the negative ACT-1 study [Johnsson et al. 2013] that reported similar HR for maintenance PFS or OS. The trial, however, was underpowered to demonstrate any statically significant benefit.

**Conclusions.** Bevacizumab with or without lowdose capecitabine is the standard maintenance therapy. However, the association of bevacizumab with a short period of erlotinib can be considered as a new treatment option after a bevacizumabbased induction first-line therapy in patients with unresectable mCRC.

A maintenance therapy with cetuximab only is still not recommended in routine practice.

### Therapy-free Intervals

#### Complete Stop After Induction Therapy Without Targeted Agents

The feasibility of a complete stop of chemotherapy was evaluated in the OPTIMOX2 and in the COIN trials [Chibaudel et al. 2009; Adams et al. 2011] ( and Figure 3).

#### Table 1.  PFS and OS in maintenance and TFI trials.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Post-IT strategy** | **Strategy** | **Trials** | **Phase** | **N**  | **IT duration (months)** | **mPFS** | **PFS** | **mOS** | **OS** | **Trial result** |
| Complete stop | TFI after chemo alone | COIN [Adams et al. 2011] | III | 815 | 3 | - | - | - | 14.4 | TFI < continuous |
|   |   | OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009] | IIR | 104 | 3 | - | 6.6 | - | 19.5 | TFI < FU |
|   | TFI after chemo-bev | CAIRO3 [Koopman et al. 2013] | III | 279 | 4.5 | 4.1 | - | 18.2 | - | TFI < bev/FU |
|   |   | AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | III | 158 | 6 | 3.6 | - | 23.3 | - | TFI < bev = bev/FU |
|   |   | SAKK 41/06 [Koeberle et al. 2013] | III | 123 | 4–6 | 3.1\* | 8.5 | - | 22.8 | TFI < bev |
|   | TFI after chemo-cetux\*\* | COIN-B [Wasan et al. 2014] | IIR | 64 | 3 | 3.1 | - | - | 16.8 | TFI < cetux |
| Maint. 1 agent | FU maint. after chemo alone | OPTIMOX1 [Tournigand et al. 2006] | III | 309 | 3 | - | 8.7 | - | 21.2 | FU = continuous |
|   |   | OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009] | IIR | 98 | 3 | - | 8.6 | - | 23.8 | FU > TFI |
|   | Bev maint. after chemo-bev | TTD MACRO [Diaz-Rubioet al. 2012] | III | 241 | 4.5 | - | 9.7 | - | 20.0 | bev = continuous |
|   |   | AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | III | 156 | 6 | 4.6 | - | 22.6 | - | Bev > TFI |
|   |   | SAKK 41/06 [Koeberle et al. 2013] | III | 124 | 4–6 | 4.5\* | 9.5 | - | 24.9 | Bev > TFI |
|   |   | DREAM [Chibaudel et al. 2014b] | III | 228 | 3–6 | 4.9 | 9.3 | 22.1 | 27.0 | Bev < bev/erlo |
|   |   | ACT-1 [Johnsson et al. 2013] | III | 79 | 4.5 | 4.2 | - | 22.8 | - | bev = bev/erlo |
|   | Cetux maint. after chemocetux\*\* | NORDIC VII [Tveit et al. 2012]MACRO-2 [Alfonso et al. 2014] | IIIIIR | 109129 | 44 | -- | 7.58.9 | -- | 21.423.6 | cetux = continuouscetux < continuous |
|   |   | COIN-B [Wasan et al. 2014] | IIR | 66 | 3 | 5.8 | - | - | 22.2 | cetux > TFI |
| Maint. 2 agents | Bev/FU maint after chemobev | CAIRO3 [Koopman et al. 2013]AIO KRK 0207 [Arnold et al. 2014] | IIIIII | 279158 | 4.56 | 8.56.2 | -- | 21.723.4 | -- | bev/FU > TFIbev/FU = bev |
|   | Bev/erlotinibmaint. after chemobev | DREAM [Chibaudel et al. 2014b]ACT-1 [Johnsson et al. 2013] | IIIIII | 22480 | 3–64.5 | 5.95.7 | 10.0- | 24.921.5 | 30.0- | bev/erlo > bevbev/erlo = bev |

\*TTP; \*\*KRAS wild-type population.
Abbreviations: TTP, time to progression; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; TFI, treatment-free interval; IT, induction therapy; m, median; chemo, chemotherapy; bev, bevacizumab; cetux, cetuximab; FU, fluoropyrimidine; erlo, erlotinib; maint., maintenance.

In the OPTIMOX2 trial, patients were randomized to receive either FOLFOX induction therapy (3 months) followed by maintenance with fluoropyrimidine alone or the same induction therapy followed by a TFI [Chibaudel et al. 2009]. In the COIN trial, patients were randomized to receive either a continuous oxaliplatin-based chemotherapy until progression or an oxaliplatinbased induction therapy (3 months) followed by a TFI [Adams et al. 2011].

#### Complete Stop After Bevacizumab-based Induction Therapy

A TFI after a bevacizumab-based induction therapy was investigated in the CAIRO3, the AIO KRK 0207, and the SAKK 41/06 trials (see above) [Koopman et al., 2013; Arnold et al. 2014; Koeberle et al. 2013].

#### Complete Stop After Cetuximab-based Induction Therapy

COIN-B study was a randomized phase II trial in which patients with previously untreated mCRC were randomly assigned to receive either 3 months of induction FOLFOX-cetuximab therapy followed by TFI or to the same induction treatment followed by maintenance with cetuximab [Wasan et al. 2014]. FOLFOX reintroduction was recommended at progression in both arms. Ten-month failure-free survival (primary endpoint) was 50% in the intermittent group versus 52% in the maintenance arm, and median failure-free survival was 12.2 and 14.3 months, respectively.

#### Conclusions

TFI is inferior to continuous therapy until disease progression and to maintenance therapy (whatever the drug) in unselected mCRC patients. However, a detrimental effect in the median OS of more than 4 months has never yet been observed. Some patients could benefit of stopping therapy using predictive factors for prolonged TFI duration: pre-TFI chemotherapy duration of at least 6 months without any disease progression (i.e. controlled disease) and with normal carcinoembryonic antigen level during induction therapy and normal baseline platelet count (i.e. below 400,000/mm3) [Perez-Staub et al. 2008; Adams et al. 2011].

### Second-line Therapy

After progression on full first-line therapy, the standard practice is to change the chemotherapy regimen from 5-FU/oxaliplatin to 5-FU/irinotecan or the reverse sequence [Tournigand et al. 2004].

#### Failure of a First-line Bevacizumab-based Therapy

After failure of first-line therapy, the addition of an antiangiogenic agent to chemotherapy improved patient outcomes either in CRC patients previously treated with bevacizumab [Van Cutsem et al. 2012; Bennouna et al. 2013] or in bevacizumab-naïve patients [Giantonio et al. 2007; Van Cutsem et al. 2012]. The TML phase III study has shown that continuing bevacizumab beyond first progression and switching backbone chemotherapy regimen improves PFS and OS [Bennouna et al. 2013]. This treatment effect was observed whatever KRAS mutational status. In the VELOUR phase III study, patients were treated with FOLFIRI with either aflibercept or placebo [Van Cutsem et al. 2012]. All investigated patient outcomes (RR, PFS, and OS) were improved over chemotherapy alone, whatever the prior use of bevacizumab during first-line therapy. This study led to the approval of ziv-aflibercept in combination with FOLFIRI as second-line therapy. The RAISE phase III study compared ramucirumab plus FOLFIRI to placebo plus FOLFIRI as a second-line treatment in patients with mCRC after treatment with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in the first-line setting. Ramucirumab is a VEGF Receptor 2 antagonist that specifically binds VEGF Receptor 2 and blocks binding of VEGF receptor ligands VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D. The study showed a statistically significant improvement in OS (primary endpoint) and PFS. The most common severe toxicities increased when adding ramucirumab to FOLFIRI were neutropenia, fatigue, hypertension, and diarrhea [Tabernero et al, 2015].

The addition of panitumumab to FOLFIRI was superior to FOLFIRI alone in patients with KRAS wild-type mCRC after failure of an oxaliplatin-based therapy in terms of PFS (primary endpoint, HR = 0.82; p = 0.023) and RR (36% versus 10%; p < 0.001). The lack of OS superiority (HR = 0.92; p = 0.366) could be explained by the 34% of patients who received the MoAb EGFR inhibitor after progression in the FOLFIRI arm [Sobrero et al. 2012].

The SPIRITT randomized phase II study (study 20060141) investigated the safety and efficacy of FOLFIRI with either panitumumab or bevacizumab as second-line therapy in patients previously treated with an oxaliplatin-based first-line therapy with bevacizumab, without formal hypothesis [Hecht et al. 2013]. A total of 182 patients with KRAS wild-type mCRC were randomized. Neither PFS (primary endpoint, HR = 1.01) nor OS (HR = 1.06) seemed to be different between the two arms. Both antiangiogenics and anti-EGFR MoAbs in combination with chemotherapy are reasonable second-line therapeutic options in mCRC patients with RAS wild-type tumors. Further phase III studies comparing chemotherapy with either anti-EGFR MoAbs or antiangiogenics are needed in order to define the best treatment sequence after first-line in patients with wild-type RAS mCRC.

#### Failure of First-line Anti-EGFR MoAb-based Therapy

After failure of first-line therapy containing an EGFR inhibitor agent, second-line chemotherapy should be associated with an antiangiogenic agent, either FOLFOX-bevacizumab in the case of prior first-line irinotecan-based regimen [Giantonio et al. 2007] or FOLFIRI-aflibercept in case of prior first-line oxaliplatin-based regimen [Van Cutsem et al. 2012].

#### Subsequent Lines of Therapy

Anti-EGFR MoAbs (cetuximab, panitumumab) increase survival over best supportive care after failure of standard chemotherapy [Jonker et al. 2007; Van Cutsem et al. 2007]. A synergy between these drugs and irinotecan has been shown even in patients refractory to irinotecan [Cunningham et al. 2004].

Regorafenib, a multikinase inhibitor was approved in US (FDA) and Europe [European Medicines Agency (EMA)] for patients with mCRC refractory to all standard therapies with the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 or 1, based on the results of the CORRECT phase III study [Grothey et al. 2013]. An early stop in recruitment was decided after the results of a second interim analysis, showing that OS (primary endpoint) and PFS were improved with regorafenib versus placebo. Hazard ratios for death and progression were 0.77 and 0.49, respectively. The main adverse events were asthenia (63%), hand-and-foot syndrome (47%), and stomatitis (27%). Heath-related quality-of-life was not improved. There is no predictive biomarker for regorafenib efficacy.

TAS-102 is a new oral antitumor agent combining trifluridine (FTD, active component) and tipiracil hydrochloride (TPI, thymidine phosphorylase inhibitor), which prevents the degradation of FTD [Van Cutsem et al. 2014]. This drug has been evaluated in the RECOURSE phase III study against placebo in patients with heavily pretreated mCRC, in which TAS-102 prolonged OS (primary endpoint) from 5.3 to 7.1 months (HR = 0.68) and PFS (HR = 0.48) [Yoshino et al. 2014]. The survival benefit was observed whatever prior use of regorafenib (17%) and was consistent in all prespecified subgroups, except for patients who received only two lines of therapy prior to study entry. Hematological (neutropenia, anemia) and gastrointestinal (nausea, diarrhea) toxicities were the most frequent adverse events. The incidence of febrile neutropenia was 3.8% with TAS-102. One toxic related death was observed with TAS-102. There was not HRQoL evaluation, but the time to ECOG PS deterioration was prolonged with the use of TAS-102 (HR = 0.66). Those results are in line with previously published data from a randomized phase II study conducted in Japanese patients [Yoshino et al. 2012]. A high expression of TK1 could be associated with a higher sensitivity of tumor cells for TAS-102. The main differences and similarities between regorafenib and TAS-102 are shown in . With similar efficacy results, those oral drugs have two distinct safety profiles.

#### Table 2.  Differences and similarities between regorafenib and TAS-102 trials.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Regorafenib** | **TAS-102** |
| **Drug**  |   |   |
| Pharmaceutical | Bayer | Taiho |
| Mechanism of action | Multi-TKI | Antimetabolic |
| Route | Oral | Oral |
| Dose | 160 mg daily, 3 weeks of each 4-week cycle | 35 mg/m2 twice a day on days 1–5 and 8–12 every 4 weeks |
| **Study**  | **CORRECT**  | **RECOURSE**  |
| Reference | [Grothey et al. 2013] | [Yoshino et al. 2014] |
| Trial phase | III | III |
| Primary objective (targeted HR) | OS (0.70) | OS (0.75) |
| Randomization ratio | 2:1 | 2:1 |
| Comparator | Placebo | Placebo |
| No of patients (investigational/placebo) | 505/255 | 534/266 |
| Recruitment | Early stop for positive results | Full |
| Prior antiangiogenic agent | 100% | 100% |
| **Efficacy results**  |   |   |
| OS, HR (absolute median difference) | 0.77 (+1.4) | 0.68 (+1.8) |
| PFS, HR (absolute median difference) | 0.49 (+0.2) | 0.48 (+0.3) |
| DCR, % (absolute difference) | 41 (+26) | 44 (+28) |
| **Safety profile**  |   |   |
| Neutropenia, any grade (grade ¾) | Not reported | 67 (38) |
| Anemia | 7 (3) | 76 (18) |
| Nausea | 14 (<1) | 48 (2) |
| Stomatitis | 27 (3) | 8 (<1) |
| Diarrhea | 34 (8) | 32 (3) |
| Hand-and-foot syndrome | 47 17) | 2 (0) |
| Asthenia | 63 (10) | 35 (4) |
| **HRQoL**  | No change | Not done |
| **Predictive biomarkers**  | None | TK1-high expression? |
| **FDA/EMA approval**  | Yes | Not yet |

Abbreviations: TKI, tyrosine kinase inhibitor; RECOURSE, Refractory Colorectal Cancer Study; HR, hazard ratio; OS, over-all survival; PFS, progression-free survival; DCR, disease control rate; HRQoL, heath-related quality of life; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medical Agency.

### Ongoing and Future Strategy Trials

#### Multiline Strategy

The GERCOR STRATEGIC-1 study [Clinical Trials.gov identifier: NCT01910610; Chibaudel et al. 2014a] is an open-label, randomized, multicenter phase III trial designed to determine an optimally personalized treatment sequence in patients with unresectable RAS wild-type mCRC. Two standard treatment strategies are being compared: FOLFIRI-cetuximab, followed by an oxaliplatin-based chemotherapy with bevacizumab (arm 1) and OPTIMOX–bevacizumab, followed by an irinotecan-based chemotherapy with bevacizumab, and an anti-EGFR monoclonal antibody with or without irinotecan (arm 2). The primary endpoint is duration of disease control (DDC) that is defined as the sum of PFS of each active sequence. Main secondary endpoints are OS and HRQoL. Recruitment started in October 2013 and a total of 500 patients is expected to be randomized.

The Austrian PASSION study is a randomized phase II study evaluating first-line XELIRI–bevacizumab followed by XELOX–bevacizumab or the reverse sequence [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02119026; Scheithauer, 2014]. The primary endpoint is DDC. The expected sample size is 120 patients with mCRC.

The GruppoItaliano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD) COMETS is a randomized phase III study comparing two different therapeutic sequences in patients with mCRC after failure of a first-line treatment with FOLFIRIbevacizumab [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01030042l GruppoItaliano per lo studio dei Carcinomi dell' Apparato Digerente (GISCAD), 2014]. Patients are randomized to receive either second-line FOLFOX followed by cetuximabirinotecan or the reverse sequence. The primary endpoint is OS. The recruitment of 350 patients is planned to be achieved in the second part of 2014.

#### Biomarker-driven Trials

The FOCUS4 is a molecularly driven randomized study sponsored by Medical Research Council (MRC) in United Kingdom for patients with mCRC (EudraCT 2012-005111-12) [Pugh, 2014]. A biomarker panel analysis [BRAF, KRAS, NRAS, Phosphatase and tensin homolog (PTEN), Phosphoinositide-3-kinase (PI3KCA), and Mismatch Repair (MMR)] will be performed during the first 16 weeks of induction therapy, then patients with controlled disease will be randomized according to five molecular subtypes: BRAF mutant, PI3KCA subtype (mutation of PI3KCA gene or loss of PTEN protein), RAS mutant (KRAS or NRAS tumor gene mutation), 'all wildtype' subtype (no mutation), and nonclassified subtype. Each molecularly stratified trial aims to compare a novel intervention to placebo or standard care. The recruitment period is planned to be 4–5 years followed by 2-year follow up.

The MODUL trial [Schmoll et al. 2014] is a biomarker-driven maintenance treatment randomized study. All patients will receive 4 months of induction therapy with FOLFOX–bevacizumab. Subsequently, patients with controlled disease will be separated into two cohorts for maintenance therapy according to BRAF mutational status. In cohort one, BRAF mutant patients will be randomized to receive either fluoropyrimidine with cetuximab and vemurafenib (BRAF TKI) or fluoropyrimidine with bevacizumab. In cohort two, BRAF wild-type patients will be randomized to receive either fluoropyrimidine with bevacizumab or the same treatment with MPDL3280A (anti-PDL1 MoAb). The coprimary endpoints are tumor RR at 2 months and PFS. This study is based on an adaptive design with possibility to drop treatment comparisons upon sufficient data availability for the efficacy/safety results, and the possibility of adding future promising compounds into biomarker-driven maintenance phase.

#### Maintenance Therapy

The AIO-KRK-0212 is a randomized phase II study investigating maintenance therapy with 5-FU with or without panitumumab in patients with RAS wild-type MCRC [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01991873; Trarbach, 2014].

Immunomodulatory MGN1703 in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma (IMPALA) is a randomized open-label phase III study that is investigating the role of the immunotherapy MGN 1703 (MOLOGEN AG) as maintenance therapy in patients with mCRC [ClinicalTrials. gov identifier: NCT02077868; Cunningham, 2014]. MGN1703 is a DNA-based TLR-9 agonist developed by MOLOGEN. This trial is designed to improve OS (primary endpoint) and requires 540 patients from more than 100 European centers.

Maintenance chemotherapy with low-dose metronomic regimen associating capecitabine, celecoxib, and methotrexate will be evaluated in a prospective phase II study (HaEmek Medical Center, Israel) in 80 mCRC patients having received FOLFIRI-bevacizumab induction therapy [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01668680; Loven, 2014]. The primary endpoint is PFS.

The addition of ziv-aflibercept to the OPTIMOX strategy (oxaliplatin-based induction therapy followed maintenance therapy followed by oxaliplatin reintroduction) is being evaluated in the GERCOR VELVET phase II study [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01802684; Chibaudel, 2014]. The recruitment is closed and the results will available in 2015.

Other drugs are currently being investigated as maintenance first-line therapy: axitinib (TTD-11-01) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01483638; Grávalos and Carrato, 2014] and simvastatin [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01238094; Kang, 2014].

### Conclusions

Several drugs and combinations are now available for the treatment of patients with advanced CRC, but the optimal sequence of therapy remains unknown (Figure 4). This is a step-by-step treatment decision level, from first-line with the choice of both biologic agent (antiangiogenic or EGFR) and chemotherapy regimen (oxaliplatin-based or irinotecan-based) to second and subsequent lines. Starting first-line with bevacizumab and a doublet of chemotherapy (either 5-FU/oxaliplatin or 5-FU/irinotecan) optimizes the availability of the number of lines with approved drugs. Moreover, the use of maintenance therapy during first-line and at push therapy-free intervals in selected patients can be used to limit severe toxicities and drug resistance. Finally, reintroduction of oxaliplatin after progression during first-line is an important prognostic factor for OS. Strategy trials are needed to better define an optimal treatment sequence in a given population.



**Figure 4.**

Multiline therapeutic strategies in wild-type RAS metastatic colorectal cancer (mCRC): treatment decisions from first-line to salvage treatment.
Abbreviations: chemo, chemotherapy; bev, bevacizumab; ox, oxaliplatin; cetux, cetuximab; iri, irinotecan; Pmab, panitumumab; FU, fluoropyrimidine, Rx, therapy.
GERCOR C97-3 [Tournigand et al. 2004]; NO16966 [Saltz et al. 2008]; OPTIMOX1 [Tournigand et al. 2006]; OPTIMOX2 [Chibaudel et al. 2009]; AVF2107g [Hurwitz et al. 2004]; PRIME [Douillard et al. 2010]; CRYSTAL [Van Cutsem et al. 2009]; TML [Bennouna et al. 2013]; 181 [Peeters et al. 2010]; EPIC [Sobrero et al. 2008]; ECOG 3200 [Giantonio et al. 2007]; VELOUR [Van Cutsem et al. 2011]; BOND [Cunningham et al. 2004]; 408 [Van Cutsem et al. 2007]; CORRECT [Grothey et al. 2013].

Molecular testing for KRAS and NRAS tumor genes (exons 2, 3, and 4) is mandatory but not sufficient to select appropriate patients for anti-EGFR MoAbs therapy (Figure 1B). An increase of selection level is critical to optimize treatment effect. Moreover, a period to acquire that information should also be shortened in order to give the best treatment from the diagnosis of advanced disease.

#### References

1. Adams, R., Meade, A., Seymour, M., Wilson, R., Madi, A., Fisher, D. et al. (2011) Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncol 12: 642–653.
2. Adams, R., Aloia, T., Loyer, E., Pawlik, T., Taouli, B. and Vauthey, J. (2013) Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. HPB (Oxford) 15: 91–103.
3. Alfonso, G., Benavides, M., Sánchez Ruiz, A., Guillen-Ponce, C., Safont, S., Alcaide, J. et al. (2014) Phase II Study of first-line mFOLFOX plus cetuximab (C) for 8 cycles followed by mFOLFOX plus C or single agent (s/a) C as maintenance therapy in patients (p) with metastatic colorectal cancer (mCRC): the MACRO-2 trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). ESMO 2014, Abstract 4990. Ann Oncol 25 (Suppl. 4): iv167–iv209.
4. Arnold, D., Graeven, U., Lerchenmuller, C.A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C-C. et al. (2014) Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). ASCO 2010. J Clin Oncol 28
5. Bennouna, J., Sastre, J., Arnold, D., Osterlund, P., Greil, R., Van Cutsem, E. et al. (2013) Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 14: 29–37.
6. Chibaudel, B. (2014) OPTIMOX-aflibercept as firstline therapy in patients with unresectable metastatic colorectal cancer (VELVET). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802684> (accessed 16 October 2014).
7. Chibaudel, B., Maindrault-Goebel, F., Lledo, G., Mineur, L., Andre, T., Bennamoun, M. et al. (2009) Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 27: 5727–5733.
8. Chibaudel, B., Tournigand, C., Bonnetain, F., Hug de Larauze, M., de Gramont, A., Laurent-Puig, P. et al. (2014a) STRATEGIC1-multi-line therapy trial in unresectable wild-type RAS metastatic colorectal cancer: A GERCOR randomized open-label phase III study. ASCO 2014, Abstract TPS3648.
9. Chibaudel, B., Tournigand, C., Bonnetain, F., Maindrault-Goebel, F., Lledo, G., Andre, T. et al. (2013) Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. Eur J Cancer 49: 3813–3820.
10. Chibaudel, B., Tournigand, C., Samson, B., Scheithauer, W., Mesange, P., Lledo, G. et al. (2014b) Bevacizumab-erlotinib as maintenance therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the GERCOR DREAM study. ESMO 2014, Abstract 497O. Ann Oncol 25 (Suppl. 4):iv167–iv209.
11. Cunningham, D. (2014) Evaluation of MGN1703 Maintenance treatment in patients with mCRC with tumor reduction during induction treatment (IMPALA). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02077868> (accessed 16 October 2014).
12. Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A. et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351: 337–345.
13. Cunningham, D., Lang, I., Marcuello, E., Lorusso, V., Ocvirk, J., Shin, D. et al. (2013) Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 14: 1077–1085.
14. de Gramont, A., Buyse, M., Abrahantes, J., Burzykowski, T., Quinaux, E., Cervantes, A. et al (2007) Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 25: 3224–3229.
15. Diaz-Rubio, E., Gomez-Espana, A., Massuti, B., Sastre, J., Abad, A., Valladares, M. et al. (2012) First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. Oncologist 17: 15–25.
16. Douillard, J., Oliner, K., Siena, S., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M. et al. (2013) Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369: 1023–1034.
17. Douillard, J., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M. et al. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 28: 4697–4705.
18. Douillard, J., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M. et al. (2014a) Final Results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 25: 1346–1355.
19. Douillard, J., Zemelka, T., Fountzilas, G., Barone, C., Schlichting, M., Heighway, J. et al. (2014b) FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: the randomized phase II future study. Clin Colorectal Cancer 13: 14–26 e11.
20. Giantonio, B., Catalano, P., Meropol, N., O'Dwyer, P., Mitchell, E., Alberts, S. et al. (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 25: 1539–1544.
21. Globocan (2012) International Agency on Cancer Research. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx> (accessed 16 October 2014).
22. Grávalos, C. and Carrato, A. (2014) Axitinib as maintenance treatment in patients with metastatic CRC (TTD-11-01). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483638> (accessed 16 October 2014).
23. Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., Siena, S., Falcone, A., Ychou, M. et al. (2013) Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 Trial. Lancet 381: 303–312.
24. Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD) (2014) Trial comparing two sequences of therapy in colorectal metastatic patients (COMETS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030042> (accessed 16 October 2014).
25. Hecht, J., Cohn, A., Dakhil, S., Saleh, M., Piperdi, B., Cline-Burkhardt, V. et al. (2013) SPIRITT (Study 20060141): A Randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab or bevacizumab as second-line treatment in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. ASCO GI 2013. J Clin Oncol 31(Suppl. 4): abstract 454.
26. Hecht, J., Mitchell, E., Chidiac, T., Scroggin, C., Hagenstad, C., Spigel, D. et al. (2009) A randomized phase IIIb trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27: 672–680.
27. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. et al. (2014) Maintenance strategy with fluoropyrimidine (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone or no treatment, following a 24-week-first-line induction with FP, oxaliplatin (Ox) and Bev for patients with metastatic colorectal cancer: Mature data and subgroup analysis. ESMO 2014, abstract 498O.
28. Heinemann, V., von Weikersthal, L., Decker, T., Kiani, A., Vehling-Kaiser, U., Al-Batran, S. et al. (2014) Lancet Oncol FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 1065–1075.
29. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W. et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350: 2335–2342.
30. Hurwitz, H. and Kabbinavar, F. (2005) Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. Oncology 69(Suppl. 3): 17–24.
31. Johnsson, A., Hagman, H., Frodin, J., Berglund, A., Keldsen, N., Fernebro, E. et al. (2013) A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: The NORDIC ACT trial. Ann Oncol 24: 2335–2341.
32. Jonker, D., O'Callaghan, C., Karapetis, C., Zalcberg, J., Tu, D., Au, H. et al. (2007) Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357: 2040–2048.
33. Kabbinavar, F., Schulz, J., McCleod, M., Patel, T., Hamm, J., Hecht, J. et al. (2005) Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II Trial. J Clin Oncol 23: 3697–3705.
34. Kang, W. (2014) Trial of XELIRI/FOLFIRI + simvastatin followed by simvastatin maintenance in metastatic colorectal cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238094> (accessed 16 October 2014).
35. Koeberle, D., Betticher, D., Von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D. et al. (2013) Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). ASCO 2013. J Clin Oncol 31(Suppl.): abstract 3503.
36. Koopman, M., Simkens Lieke, H., Ten Tije, A., Creemers, G., Loosveld, O., De Jongh, F. et al. (2013) Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). ASCO 2013. J Clin Oncol 31(Suppl.): abstract 3502.
37. Lenz, H., Niedzwiecki, D., Innocenti, F., Blanke, C., Mahony, M., O'Neil, B. et al. (2014) CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin(FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (Bv) or cetuximab (Cet) for patients (Pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon Or rectum (mCRC). ESMO 2014, abstract A5010.
38. Lièvre, A., Bachet, J., Le Corre, D., Boige, V., Landi, B., Emile, J. et al. (2006) KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 66: 3992–3995.
39. Loupakis, F., Cremolini, C., Masi, G., Lonardi S., Zagonel, V., Salvatore, L., et al. (2014) Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014 371: 1609–1618.
40. Loven, D. (2014) Maintenance metronomic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668680> (accessed 16 October 2014).
41. Maughan, T., Adams, R., Smith, C., Meade, A., Seymour, M., Wilson, R. et al. (2011) Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN Trial. Lancet 377: 2103–2114.
42. Peeters, M., Price, T., Cervantes, A., Sobrero, A., Ducreux, M., Hotko, Y. et al. (2010) Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 28: 4706–4713.
43. Perez-Staub, N., Chibaudel, B., Figer, A., Cervantes, A., Lledo, G., Larsen, A. et al. (2008) Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. ASCO 2008. J Clin Oncol 26(Suppl.): abstract 4037.
44. Pugh, C. (2014) FOCUS4: Molecular selection of therapy in colorectal cancer: a molecularly stratified randomised controlled trial programme. <http://www.focus4trial.org/aboutfocus4/> (accessed 16 October 2014).
45. Saltz, L., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R. et al. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III Study. J Clin Oncol 26: 2013–2019.
46. Scheithauer, W. (2014) Efficacy and safety of XELIRI + Avastin followed by XELOX + Avastin or reverse sequence in metastatic colorectal cancer (PASSION). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02119026> (accessed 16 October 2014).
47. Schmoll, H., Arnold, D., de Gramont, A., Ducreux, M., Grothey, A., O'Dwyer, P. et al. (2014) MODUL–a multicentre randomised clinical trial of biomarker-driven therapy for the 1st-line maintenance treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a signal-seeking approach. ESMO GI 2014, abstract 612.
48. Sobrero, A., Maurel, J., Fehrenbacher, L., Scheitauer, W., Abubakr, Y., Lutz, M. et al. (2008) EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 2311–2319.
49. Sobrero, A., Peeters, M., Price, T., Hotko, Y., Cervantes-Ruiperez, A., Ducreux, M. et al. (2012) Final results from study 181: randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (Pmab) for the treatment of second-line metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO GI 2012. J Clin Oncol 30(Suppl. 4): abstract 387.
50. Tabernero, J., Aranda, E., Gomez, A., Massuti, B., Sastre, J., Abad, A. et al. (2010) Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (Bev) for 6 Cycles followed by XELOX plus bev or single agent bev as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the MACRO trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors). ASCO 2010. J Clin Oncol 28(Suppl. 15): abstract 3501.
51. Tabernero, J., Cohn, A.L., Obermannova, R., Bodoky, G., Garcia-Carbonero, R., Ciuleanu, T.E. et al. (2015) RAISE: a randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). J Clin Oncol 33(Suppl. 3): abstract 512.
52. Tebbutt, N., Wilson, K., Gebski, V., Cummins, M., Zannino, D., Van Hazel, G. et al. (2010) Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX Study. J Clin Oncol 28: 3191–3198.
53. Tol, J., Koopman, M., Cats, A., Rodenburg, C., Creemers, G., Schrama, J. et al. (2009) Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360: 563–572.
54. Tournigand, C., Andre, T., Achille, E., Lledo, G., Flesh, M., Mery-Mignard, D. et al. (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22: 229–237.
55. Tournigand, C., Cervantes, A., Figer, A., Lledo, G., Flesch, M., Buyse, M. et al. (2006) OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer–a GERCOR Study. J Clin Oncol 24: 394–400.
56. Trarbach, T. (2014) Maintenance therapy with 5-FU/FA plus panitumumab vs. 5-FU/FA alone after prior induction and re-induction after progress for 1st-line treatment of metastatic colorectal cancer (PanaMa). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01991873> (accessed 16 October 2014).
57. Tveit, K., Guren, T., Glimelius, B., Pfeiffer, P., Sorbye, H., Pyrhonen, S. et al.(2012) Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (NORDIC FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII Study. J Clin Oncol 30: 1755–1762.
58. Van Cutsem, E., Kohne, C., Hitre, E., Zaluski, J., Chang Chien, C., Makhson, A. et al. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360: 1408–1417.
59. Van Cutsem, E., Kohne, C., Lang, I., Folprecht, G., Nowacki, M., Cascinu, S. et al. (2011) Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 29: 2011–2019.
60. Van Cutsem, E., Ohtsu, A., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N. et al. (2014) Phase III RECOURSE trial of TAS-102 vs. placebo, with best supportive care (BSC), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard therapies. ESMO 2014, abstract LBA13.
61. Van Cutsem, E., Peeters, M., Siena, S., Humblet, Y., Hendlisz, A., Neyns, B. et al. (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 25: 1658–1664.
62. Van Cutsem, E., Tabernero, J., Lakomy, R., Prenen, H., Prausova, J., Macarulla, T. et al. (2012) Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 30: 3499–3506.
63. Wasan, H., Meade, A., Adams, R., Wilson, R., Pugh, C., Fisher, D. et al. (2014) Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 15: 631–639.
64. Yoshino, T., Mayer, R., Falcone, A., Ohtsu, A., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N. et al. (2014) Results of a multicenter, randomized, doubleblind, phase III study of TAS-102 vs placebo, with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (RECOURSE). Ann Oncol 25: 114.
65. Yoshino, T., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Nishina, T., Komatsu, Y., Baba, H. et al. (2012) TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase 2 trial. Lancet Oncol 13: 993–1001.

Ther Adv Med Oncol. 2015;7(3):153-169. © 2015  Sage Publications, Inc.

London: SAGE

**Diagnose technieken bij darmkanker**:

Naast de gebruikelijke verschillende vormen van scans - MRI en Petscan - wordt ook gebruik gemaakt van het vroegtijdig opsporen van darmkanker d.m.v. een zelftest met een IOBT - FOB test - immunochromatographic fecal occult blood test = ontlastingstest. Deze test is door de FDA goedgekeurd - en is veel gevoeliger, betrouwbaarder (100%) , goedkoper en minder belastend voor de patiënt in het opsporen en vaststellen van darmkankersoorten dan de standaard bloedtest of standaard darmonderzoek (colonscopie of endoscopie) , blijkt uit o.a. twee grote studies en wordt dan ook aanbevolen door de onderzoekers als standaard procedure bij de diagnose van darmkankersoorten. daarna kunnen scans en tumormarkers enz. worden ingezet.

Een andere minder belastende en betrouwbaardere diagnose techniek voor de dunne darm met name is de dubbele ballon enteroscopie. De ‘[**dubbele ballon enteroscopie’**](http://www.vumc.nl/afdelingen/patientenfolders-brochures/zoeken-alfabet/E/dubbel_ballon_enteroscopie_1.pdf). Een nog relatief nieuwe techniek waarbij de dunne darm over de endoscoop wordt getrokken, net zoals je een mouw over je arm oprolt.  De dunne darm is lange tijd een relatief onbekend domein geweest binnen de gastro-enterologie zegt de Belgische Prof. Ingrid Demedts. “Dat is ook niet meer dan normaal, want de dunne darm is vrij moeilijk toegankelijk. Met de klassieke endoscopen geraken we slechts een klein eind verder dan de maag of de dikke darm. De dunne darm, het gebied daartussen in, bleef voor het grootste deel van zijn verloop onontgonnen terrein in de endoscopie. En ook de andere vormen van medische beeldvorming hebben hun beperkingen bij het opsporen van pathologiën in de dunne darm”. In zowel België als Nederland wordt in de academische ziekenhuizen de dubbele ballon enteroscopie nu standaard uitgevoerd als de oncoloog dit noodzakelijk vindt.

Ook kan een diagnose van dunne darmproblemen worden gesteld via een videocamera in pilvorm. Het frustrerende is dat je met die videopil wel goed ziet wat er mis is, maar je kunt niet behandelen. De dubbele ballon enteroscopie kan dat wel. Via de endoscoop kan ook medisch materiaal in de dunne darm worden geschoven. De mogelijkheden zijn heel divers.  Meest recente studie over waarde van screening ter preventie van darmkanker is deze studie: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/een-periodieke-colonoscopie-inwendig-darmonderzoek-vermindert-het-risico-op-darmkanker-stadium-iib-of-hoger-met-70-copy-1.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/een-periodieke-colonoscopie-inwendig-darmonderzoek-vermindert-het-risico-op-darmkanker-stadium-iib-of-hoger-met-70-copy-1.html)

**Na de diagnose van darmkanker**:

Neem nooit tijdens of direct na het eerste diagnose gesprek een beslissing over welke behandeling u wilt en/of accepteert. Veelal zal de behandelend arts al wel samen met de diagnose met een behandelplan komen maar onze ervaring is dat er vaak nog andere mogelijkheden of variaties zijn. Ga naar huis, laat alles op u inwerken, zoek samen met familie en/of vrienden informatie naar het voorgestelde behandelplan, bv. hoeveel bewijs is er dat de voorgestelde behandeling aan zal slaan en succesvol zal zijn. Of wat zijn de verwachte bijwerkingen van een behandeling? Vraag zo nodig een second opinion aan bij een ander ziekenhuis. [**http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/second\_opinion.ph**p](http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/second_opinion.php)

Elke patiënt heeft recht op een of meerdere betaalde second opinions in zowel binnenland als buitenland. In het geval van darmkanker met eventuele uitzaaiingen is dat wel belangrijk omdat bv. in Duitsland ze o.i. veel verder zijn in het behandelen van darmkanker en een second opinion daar zeker zinvol kan zijn. Zeker als er al uitzaaiingen zijn of als u ouder bent dan 60 jaar. U kunt ook onze hulp inroepen. In een coachingsgesprek ([**http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html)) van ca. 1,5 tot 2 uur helpen wij u met alles op een rijtje te zetten wat de beste aanpak zou kunnen zijn voor uw persoonlijke situatie. Wij zijn goed op de hoogte van recente ontwikkelingen en weten vaak wel waar wat verkregen kan worden. Zowel regulier als complementair en zowel in binnen- als buitenland.

BELANGRIJK: Wie in aanmerking wil komen voor een vorm van immuun therapie dient bij eerste operatie of vooraf aan eerste behandeling of eigen tumorweefsel diep in te vriezen (-70% C.) of beter nog direct eigen tumorweefsel naar de kliniek waar de immuun therapie wordt uitgevoerd, op te sturen zodat er een vaccin van gemaakt kan worden.

**VRAAG UW ONCOLOOG SPECIFIEK HIERNAAR AL VOORAF AAN EERSTE BEHANDELING.**
Ook als u denkt [**dendritische celtherapie**](https://amn.logimate.nl/pages/edit/id/dendritische-celtherapie.html) te gaan doen kan het afnemen, opsturen en bewaren van eigen tumorweefsel belangrijk zijn.

Naast de standaard informatie zoals hieronder over vormen van darmkanker zou U voor endeldarm (rectum) kanker contact op kunnen nemen met het LUMC in Leiden en vragen naar de TME operatietechniek voor operabele endeldarmkanker waarbij eerst bestraling wordt gedaan en daarna operatie met goede significante resultaten van weinig kans op recidief (2,8%) en vaak geen stoma nodig.
Zie informatie daarover ook op de sitepagina [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/rectumkanker-en-tme-een-overzicht-van-studies-en-informatie-over-tme-totale-mesorectale-exicisie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/rectumkanker-en-tme-een-overzicht-van-studies-en-informatie-over-tme-totale-mesorectale-exicisie.html)

Inmiddels werken alle academische ziekenhuizen met deze aanpak en als u uw arts/oncoloog in een streekziekenhuis hierop attendeert wordt deze manier van opereren vaak ook gevolgd. Sinds enkele jaren worden soms ook endeldarmtumoren die niet groter zijn dan ca. 3 cm. weggehaald met een kijkoperatie via de anus en daarmee wordt een stoma voorkomen. Op deze website staat hierover veel informatie: [**http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/darmkanker/tem\_operatie.ph**p](http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/darmkanker/tem_operatie.php)

Veel informatie over aanvullende en/of experimentele aanpak van darmkankersoorten staat bij ons ook onder [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/darmkankers.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/darmkankers.html)daarop zetten we altijd zo snel als ons die bekend zijn nieuwsberichten over actuele nieuwe behandelingen bij vormen van darmkanker zowel regulier als complementair – niet-toxisch

**Uitgezaaide darmkanker:**

Oncologen en artsen stellen dat als er sprake is van uitzaaiingen bij darmkanker of als de primaire tumor niet getraceerd kan worden dat er dan geen genezende behandeling meer mogelijk is. Wij vinden dat persoonlijk niet correct.
Allereerst zijn er technieken waarmee de primaire tumor opgespoord moet en kan worden. Elk academisch ziekenhuis werkt tegenwoordig met microcameraatjes die het darmweefsel scannen en meestal wordt dan de primaire tumor wel gevonden. Of de dubbele ballon enteroscopie, zie hiervoor.

Als er geen grote tumor is dan is er een goede mogelijkheid om de tumor operatief te verwijderen met een nabehandeling met bv. chemo en/of bestraling om recidieven tegen te gaan (darmkanker zaait vaak snel uit en er zijn dan vaak verschillende tumoren en/of los celweefsel - kwaadaardig - die 'rondzweven' in de buikholte, darmen, lymfe en bloed).

Bestraling lijkt niet echt een goede optie omdat bestraling van darmen teveel ander gezond weefsel wordt beschadigd met soms ernstige gevolgen en bijwerkingen zoals blijvende incontinentie, darmperforatie en een ernstig verzwakt immuunsysteem door beschadigde darmflora enz. Behalve bij rectumkanker waar wel vaak wordt bestraald.

Chemo lijkt in sommige situaties wel een optie. Echter welke chemo lijkt erg belangrijk want nieuwe actuele studies hebben aangetoond dat de klassieke chemo 5-FU na operatie slechts voor 5% minder risico op recidieven zorgt. Het mildere Xeloda – capecitabine in tabletvorm en al of niet samen met goede voeding en bv. BCG zou wel eens veel effectiever kunnen zijn,  Xeloda heeft al lang en breed bewezen in fase III studies effectiever te zijn dan intraveneus toedienen van 5-FU. De nieuwste chemokuren die volgens de reguliere oncologische richtlijnen de beste resultaten geven bij uitgezaaide darmkanker of als post operatieve behandeling bij darmkankerpatiënten zijn oxaliplatin en irinitocan. Maar recente studies hebben uitgewezen dat ook het effect van deze chemokuren niet al te groot zijn. Voor darmkanker stadium I en II, dus operabel is niet bewezen dat chemo post operatief verschil zou uitmaken in overall overleving. In de richtlijnen wordt dan ook geschreven dat voor stadium I en II de keuze voor chemo wordt overgelaten aan de keuze van de behandelend arts op basis van gesprek met de patiënt. Belangrijk in dit verband voor een keuze voor welke chemo combinatie zijn ook de mutaties en welke zijn de receptoren op de tumoren.

S-1 is een chemococtail in tabletvorm die in Japan maar ook in Europa wel wordt ingezet bij vormen van spijsverteringskanker en met goede resultaten: [**http://kanker-actueel.nl/NL/s-1-een-oraal-in-te-nemen-vorm-van-chemo-zorgt-voor-spectaculaire-verbetering-van-ziektevrije-tijd-en-kans-op-overlijden-44-procent-na-2-jaar-bij-alvleesklierkanker-in-vergelijking-met-gemcitabine-bij-japanese-patienten.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/s-1-een-oraal-in-te-nemen-vorm-van-chemo-zorgt-voor-spectaculaire-verbetering-van-ziektevrije-tijd-en-kans-op-overlijden-44-procent-na-2-jaar-bij-alvleesklierkanker-in-vergelijking-met-gemcitabine-bij-japanese-patienten.html)

Aanvullend een angiogeneseremmer, bv. **Avastin – bevacizumab** wordt ook veel ingezet samen met chemo en zou een levensverlenging geven van enkele maanden. Aan Avastin zitten echter ook nadelen en recente kleinere studies hebben uitgewezen dat Avastin ook uitzaaiingen op afstand zou bevorderen. Ondanks de jubelende verhalen over Avastin lijkt het ons zinnig om goed  af te wegen of u wel Avastin erbij wilt doen. Ook omdat Avastin ernstige bijwerkingen geeft, zeker naast chemo. En ook Avastin post operatief gegeven heeft geen daadwerkelijke levensverlenging noch minder kans op een recidief bewezen bij operabele darmkanker. Wel is bij vergevorderde darmkanker – met uitzaaiingen dus - aangetoond dat chemo plus Avastin enkele maanden langere ziektevrije tijd en overlevingstijd kan geven maar de bijwerkingen zijn ook dusdanig dat u zich altijd af moet vragen of u dat wel wilt. Extra informatie over Avastin – bevacizumab vindt u hier: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/avastin-bevacizumab-een-angiogenese-remmer-die-bij-een-aantal-vormen-van-kanker-gebruikt-wordt-inmiddels-overzicht-van-een-aantal-studies-en-belangrijke-artikelen.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/avastin-bevacizumab-een-angiogenese-remmer-die-bij-een-aantal-vormen-van-kanker-gebruikt-wordt-inmiddels-overzicht-van-een-aantal-studies-en-belangrijke-artikelen.html)

U kunt namelijk ook aanvullend op chemokuren extra gezonde voeding en bepaalde voedingsuppletie gebruiken. Veel patiënten die wij kennen en gebruik maken van als aanvulling gezonde voeding en bepaalde suppletie doen het veel en veel beter dan statistisch verwacht zou mogen worden. Maar doe dit wel onder begeleiding van een erkende orthomoleculaire arts of natuurarts: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)

Voor darmkanker met uitzaaiingen in de lever zijn er meerdere technieken voorhanden. Als eerste de lokale chemospoelingen, PEI en TACE – Trans Arteriële Chemo Embolisatie: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/litt-therapy-van-dr-vogl.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/litt-therapy-van-dr-vogl.html)Gevolgd of vooraf gegaan vaak door:

**RFA en Nanoknife**

Voor behandeling van levermetastases (uitzaaiingen) vanuit o.a. darmkanker en galwegenkanker lees de informatie over R.F.A. (Radio Frequency Ablation is wegbranden van tumoren met hulp radiogolven met zowel open - als gesloten buik) onder: **Radio Frequency Ablation - RFA**, [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/radio-frequency-ablation-rfa.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/radio-frequency-ablation-rfa.html)

Een laatste grote literatuurstudie laat zien dat RFA al of niet gecombineerd met systemische chemo en mits zorgvuldig uitgevoerd voor langdurige levensverlenging en ziektevrije tijd kan zorgen: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/rfa-radio-frequency-ablation-kan-levensverlengende-behandelingsoptie-zijn-voor-levertumoren-vanuit-darmkanker-mits-ruime-marges-worden-genomen-en-vooraf-goede-analyse-plaatsvindt.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/rfa-radio-frequency-ablation-kan-levensverlengende-behandelingsoptie-zijn-voor-levertumoren-vanuit-darmkanker-mits-ruime-marges-worden-genomen-en-vooraf-goede-analyse-plaatsvindt.html)

Dr. Vogl is de bekendste arts in Duitsland die TACE, RFA en LITT uitvoert bij ook uitzaaiingen in de lever.

**Dr. Vogl** ([**http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e1269/e1621/index\_ger.html**](http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e1269/e1621/index_ger.html)) behandelt uitgezaaide darmkanker vaak met lokale chemo spoelingen gevolgd door weghalen via lasertechniek - [**TACE = Transarteriële Chemo-Embolisatie en LITT = Laser-induced Interstitial Thermotherapy**](https://amn.logimate.nl/pages/edit/id/litt-therapy-van-dr-vogl.html). Deze aanpak, ook in andere ziekenhuizen in Duitsland en België en Frankrijk en ook in Nederland te verkrijgen, verhoogt sterk de overlevingskansen en overlevingstijd in vergelijking met standaard systemische chemo behandelingen. LITT met zowel lokale als regionale chemo samen geeft nog betere resultaten dan alleen [**RFA. = Radio Frequency Ablation**](https://amn.logimate.nl/pages/edit/id/radio-frequency-ablation-rfa.html) In Nederland worden stengere eisen gesteld aan eventuele deelname aan TACE en RFA.

Adresgegevens van dr. Vogl aan het Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt staan op deze website: [**http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e4864/e27/e4489/index\_ger.html**](http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e4864/e27/e4489/index_ger.html):

**Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

**Direktor:** [**Prof. Dr. med. T. J. Vogl**](http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e1269/e1621/index_ger.html)
Theodor-Stern-Kai 7
Haus 23c
60590 Frankfurt

**Sekretariat Prof. Vogl**
Frau Heidi, Scheffer-Lenk
Tel: 069 - 6301-7277
Fax: 069 - 6301-7258
E-Mail: **heidi.scheffer-lenk@kgu.de**

Overigens wordt ook in de meeste Nederlandse en Belgische academische ziekenhuizen ook wel incidenteel RFA en lasertherapie toegepast.

In het VUmc - Amsterdam wordt in studieverband gewerkt met de nanoknife, RFA, TACE enz. voor levertumoren vanuit darmkanker/spijsverteringskanker en soms voor inoperabele alvleesklierkanker.

Afdeling interventieradiologie: interventieradiologie@VUMC.nl

Vraag naar dr. Martijn Meyerink, interventieradioloog voor het maken van een afspraak. Binnenkort starten studies bij levertumoren vanuit darmkanker en voor inoperabele alvleesklierkanker met de nanoknife

Ook in het AvL - Amsterdam (dr. Warner Prevoo) en LUMC - Leiden (dr.Vahrmeijer) en UMC Utrecht wordt wel gewerkt met bovenstaande technieken. In het UMC wordt gewerkt met Yttrium-90 een inwendige vorm van bestralen met microsferen. Op [**deze websitepagina van het UMC**](http://www.radioembolisatie.nl/index.html)  kunt u vragen stellen over o.a. laserbehandelingen en inwendige bestraling met Yttrium-90, die tot nu toe, zover wij weten, nog alleen bij levertumoren wordt uitgevoerd. Maar de artsen in het UMC zijn ook wel bekend met de RFA en LITT methodes en kunt u hun ook vragen naar RFA of cryosurgery bv.

Als er in andere organen ook kanker zit of de primaire tumor is er nog dan wordt in Nederland in eerste instantie TACE of andere genoemde behandelingen niet ingezet omdat bij mijn weten andere behandelingen, systemische chemo met name, eerst de voorkeur krijgen. De enige die dan nog behandelt als er sprake is van levertumoren in zo'n situatie is dr. Vogl in Frankfurt maar dan zult u alles zelf moeten betalen. Of u moet een verwijzing hebben van een Nederlandse oncoloog dan kan het zijn dat u de behandelingen bij dr. Vogl wel vergoed krijgt. EenVandaag zond recent nog een reportage uit over dit onderwerp: [**http://kanker-actueel.nl/NL/een-vandaag-zendt-vrijdag-9-augustus-2013-om-1815-uur-op-ned-1-een-nieuwe-reportage-uit-over-dr-vogl-en-de-problemen-die-patienten-ondervinden-om-dat-vergoed-te-krijgen-bekijk-hier-ook-vorige-reportage-van-14-juni-2011.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/een-vandaag-zendt-vrijdag-9-augustus-2013-om-1815-uur-op-ned-1-een-nieuwe-reportage-uit-over-dr-vogl-en-de-problemen-die-patienten-ondervinden-om-dat-vergoed-te-krijgen-bekijk-hier-ook-vorige-reportage-van-14-juni-2011.html)

Voor RFA en TACE en Nanoknife kunt u dus ook contact opnemen met het VUMC Amsterdam. Vraag naar radioloog dr. Meyerink en noem maar mijn naam. Wel is de behandeling met de nanoknife beperkt voor mensen met kanker zonder uitzaaiingen in andere organen dan lever en met tumoren kleiner dan 5 cm. in doorsnede. Voor RFA en TACE gelden die restricties niet. Dus wees eerlijk naar uzelf of u deze poging wilt wagen. Of stuur eerst een e-mail: **interventieradiologie@vumc.nl** t.a.v interventieradioloog dr. Martijn Meyerink

U hebt nodig:

 - CT en/of MRI scans (liefst meerdere zodat dr. Meyerink de groei

etc...kan beoordelen)

 - een begeleidende brief met het (volledige) medische verhaal van oncoloog

 - een brief van de patiënt wat hij/zij precies wil weten etc..

 U kunt alles opsturen naar dr. Meyerink samen met een mail naar **interventieradiologie@vumc.nl** . Zij kunnen dan

alles op het systeem laten zetten. Wordt dan als expert opinion iets voor

gedeclareerd door ziekenhuis (maar dat wordt altijd overal vergoed door

verzekeraar).

Informatie over de nanoknife en de mogelijkheden en beperkingen daarvan vindt u hier:

 [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/ire-irreversible-electroporation-een-soort-rfa-techniek-maar-dan-met-electriciteitspulsen-van-1500-volt-lijkt-veelbelovende-nieuwe-operatietechniek-voor-tumoren-in-lever-en-andere-weke-delen.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/ire-irreversible-electroporation-een-soort-rfa-techniek-maar-dan-met-electriciteitspulsen-van-1500-volt-lijkt-veelbelovende-nieuwe-operatietechniek-voor-tumoren-in-lever-en-andere-weke-delen.html)

Wel is het handig als u voor vergoeding van deze behandelingen in het buitenland zoals RFA en TACE en LITT in aanmerking wilt komen en het vergoed wilt krijgen de medewerking krijgt van uw Nederlandse oncoloog/arts. Ook omdat de buitenlandse artsen eerst wel zullen vragen of en waar de primaire tumor zit en daarvoor de scans enz. nodig hebben. U kunt ook altijd met hulp van uw oncoloog kijken of een consult bij een buitenlandse oncoloog zin heeft of dat er in Nederland mogelijkheden zijn tot een behandeling die u wilt. Bedenk wel dat een aantal Nederlandse oncologen dit niet altijd even leuk vinden en weigeren vaak samen te werken. U zult dan moeten beslissen of u buiten een Nederlandse oncoloog om toch een second opinion aanvraagt bij een buitenlands ziekenhuis.

Aan bovenstaande behandelingsmogelijkheden is inmiddels ook chemosaturatie toegevoegd: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/chemosat-chemosaturatie-lokale-behandelingen-met-melphalan-bij-levertumoren-ontstaan-vanuit-een-melanoom-of-andere-vormen-van-kanker-komt-beschikbaar-in-nederland.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/chemosat-chemosaturatie-lokale-behandelingen-met-melphalan-bij-levertumoren-ontstaan-vanuit-een-melanoom-of-andere-vormen-van-kanker-komt-beschikbaar-in-nederland.html)In het AvL en LUMC lopen studies met deze techniek, ook voor levertumoren vanuit darmkanker en NET tumoren – neuro-endocriene tumoren.

**Uitzaaiingen in de buikholte**:

Bij darmkanker komt het veel voor dat er tumoren ontstaan bv. door doorgroei of uitzaaien in de buikholte. De prognose voor patiënten met deze vorm van tumoren – peritotinitis carcinomatosa genoemd - is ronduit slecht te noemen. Dit komt omdat deze tumoren vaak aan de buitenkant van organen in de buikholte zitten en deze slecht doorbloed zijn. Behandelingen met chemo en maar ook voedingsuppletie hebben dan weinig effect op die tumoren die vaak als het ware geplakt zitten aan de buitenkant van de lever, eierstokken, baarmoeder, dunne darm enz.. De tumoren zelf groeien ook niet zo snel maar zaaien wel snel uit naar de lymfklieren en daarvoor is het wel zinnig chemo en/of voedingsuppletie enz. te gebruiken. Tot voor enkele jaren geleden werd hier niets aan gedaan maar inmiddels is er wel een behandeling voor , de zogenoemde hypec operatie. Voor uitgebreide beschrijving van een hypec operatie zie op deze website.[**http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/darmkanker/hipec\_pc.php**](http://www.chirurgenoperatie.nl/pagina/darmkanker/hipec_pc.php)

**DE HIPEC-BEHANDELING VOOR PERITONITIS CARCINOMATOSA**

**Misschien toch nog een mogelijkheid om uw uitgezaaide darmkanker chirurgisch te behandelen?**

**Inleiding**

Darmkanker gaat bij sommige patiënten helaas gepaard met uitzaaiingen. Deze uitzaaiingen kunnen al aanwezig zijn op het moment dat de darmkanker wordt vastgesteld, maar soms kunnen uitzaaiingen zich ook pas na verloop van tijd openbaren.

Met behulp van beeldvormende onderzoek (echo / CT-scan / MRI-scan) kan uw arts op voorhand een vermoeden uitspreken over het al dan niet aanwezig zijn van uitzaaiingen w.o. lymfeklieren, lever en longen. Sommige uitzaaiingen zijn echter niet goed op dit onderzoek waar te nemen. Dit geldt vooral voor hele kleine uitzaaiingen die al diffuus verspreid in de buikholte aanwezig kunnen zijn zonder dat daar iets van te zien is. Meestal worden deze uitzaaiingen dan ook pas vastgesteld tijdens de operatie. Uw chirurg zal u in dit geval na de operatie dit slechte bericht moeten mededelen.

Uitzaaiingen van darmkanker betekenen over het algemeen dat uw artsen u niet meer kunnen genezen. Afhankelijk van de aard, de plaatsen en het groeigedrag van deze uitzaaiingen zal men daar na verloop van tijd helaas toch aan overlijden.

Belangrijk bij vormen van spijsverteringskanker is welke mutaties aan uw vorm van kanker ten grondslag zouden kunnen liggen of welke receptoren de tumoren hebben. Dat is bepalend voor de behandeling. Alvleesklierkanker en galwegenkanker hebben meestal een K-ras mutatie. Maagkanker heeft vaak de helycobacterpilori bacterie als oorzaak. Voor dikke darmkanker en endeldarmkanker zijn K-ras mutatie, EGFR receptoren en BRAF mutatie belangrijke aanwijzingen voor een behandeling. Soms kan bij een vorm van kanker een endocriene tumor van oorsprong zijn. Dat geeft dan weer meer kans op een goede behandeling: [**http://kanker-actueel.nl/NL/carcinoid-syndroom-carcinoide-tumoren-informatie-algemeen.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/carcinoid-syndroom-carcinoide-tumoren-informatie-algemeen.html)

UMC-Maastricht kwam midden juli 2013 met een mooi bericht over een diffusie-MRI die patiënten met endeldarmkanker, waarvoor een TME procedure - [**http://kanker-actueel.nl/NL/rectumkanker-en-tme-een-overzicht-van-studies-en-informatie-over-tme-totale-mesorectale-exicisie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/rectumkanker-en-tme-een-overzicht-van-studies-en-informatie-over-tme-totale-mesorectale-exicisie.html)- de beste behandeling lijkt, kunnen behoeden voor een blijvende stoma en andere complicaties: [**http://kanker-actueel.nl/NL/diffusie-mri-een-nieuwe-scan-techniek-kan-mensen-met-endeldarmkanker-een-ingrijpende-operatie-besparen-en-voorkomt-stoma-en-geeft-veel-betere-kwaliteit-van-leven.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/diffusie-mri-een-nieuwe-scan-techniek-kan-mensen-met-endeldarmkanker-een-ingrijpende-operatie-besparen-en-voorkomt-stoma-en-geeft-veel-betere-kwaliteit-van-leven.html)

**Is er dan echt niets te doen aan uitzaaiingen van darmkanker?**

Met de verbetering van de chemotherapie, nieuwe behandelingen zoals immuun therapie en ontwikkelingen in de oncologische chirurgie kan er tegenwoordig veel meer worden gedaan. Chemotherapie zorgt er voor dat de uitgroei van uitzaaiingen langere tijd kan worden afgeremd. Het is ook mogelijk om in bijzondere situaties uitzaaiingen in de lever chirurgisch te laten verwijderen waarbij zelfs gevallen van genezing zijn beschreven. Voor uitzaaiingen in de longen begint zich voor heel specifieke gevallen een gelijke trend af te tekenen. Let wel, het gaat hier om uitzonderingssituaties! Om voor chirurgische behandeling van uitzaaiingen in aanmerking te komen zal een team van oncologisch specialisten u aan een uitgebreid onderzoek onderwerpen en de onmogelijkheid of de mogelijke kansen met u uitvoerig bespreken.

**Immuuntherapie:**

In de richtlijnen van oncoline staat nog steeds de studie vermeld van dr. Pinedo [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/auto-vaccinatie-dikke-darmkanker-en-autovaccinatie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/auto-vaccinatie-dikke-darmkanker-en-autovaccinatie.html) als zijnde autovaccinatie als optie tot behandelen voor operabele darmkanker stadium I tot IIB. Echter ik hoor zelden dat dit een patiënt wordt aangeboden terwijl de overleving minimaal gelijk is aan niets doen. En kansen op een recidief waren 31% voor de controlegroep en 19% voor de immuun therapeutische aanpak. En dan te bedenken dat oncoline ook schrijft dat chemo bij darmkanker stadium I en II discutabel is en het overlaat aan de arts. Maar dit staat er in oncoline over immuuntherapie:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Immunotherapie** | downloaden richtlijn voor zakcomputer | opslaan richtlijn | Printen richtlijn |

Een tweetal studies zijn uitgevoerd waarin het effect van immunotherapie op basis van een autoloog vaccin als adjuvante behandeling is onderzocht. In de studie van Harris is behandeling met intracutaan vaccin, 28-35 postoperatief, vergeleken met geen adjuvante behandeling bij 412 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom [92](http://www.oncoline.nl/richtlijn/referentie.php?ref_id=92&check=t). De mediane follow-up was 7,6 jaar. De resultaten lieten geen verschil in uitkomsten zien tussen de behandelgroepen. Het percentage sterfte was 36.2 % voor de controlegroep en 37.6% voor de immunotherapiegroep.

In de studie van Vermorken is behandeling met een actief specifiek autoloog vaccin in combinatie met BCG vergeleken met geen behandeling [229](http://www.oncoline.nl/richtlijn/referentie.php?ref_id=229&check=t). 254 patiënten met stadium II of III coloncarcinoom werden adjuvant behandeld met intracutane vaccinatie gedurende 2 weken of niet. Na een mediane follow-up van 5 jaar en 4 maanden, werden geen significante verschillen gevonden in het percentage sterfte (28,6% bij controle, 25% bij vaccin, p=0,33) of recurrence (31,7% bij controle en 19,5% bij vaccin, p=0,11). Het benodigde aantal patiënten volgends de power-analyse (515) werd niet behaald.

Immuuntherapie met dendritische celtherapie: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/dendritische-celtherapie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/dendritische-celtherapie.html)lijkteen reële mogelijkheid tot levensverlenging en wie weet tot volledige genezing, ook vanuit inoperabele darmkanker, nadat met bv. TACE, of RFA of LITT of nano knife de grootste of alle zichtbare tumoren zijn weggehaald.

Newcastle Disease Virus is ook zo’n vorm van een immuuntherapeutische aanpak, ook toepasbaar bij vormen van darmkanker, al of niet in combinatie met dendritische celtherapie.

[**http://www.kanker-actueel.nl/NL/newcastle-disease-virus-een-overzicht-van-studies-en-artikelen.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/newcastle-disease-virus-een-overzicht-van-studies-en-artikelen.html)

Een andere studie met een gemodificeerd virus naast immuuntherapeutische aanpak is deze:[**http://kanker-actueel.nl/NL/leverkanker-virus-als-medicijn-phase-iii-trial-met-inbreng-van-kankerdodend-virus-bij-niet-te-opereren-leveruitzaaiingen-onder-de-naam-nv1020-een-herpes-simplex-virus-geeft-uitstekende-resultaten.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/leverkanker-virus-als-medicijn-phase-iii-trial-met-inbreng-van-kankerdodend-virus-bij-niet-te-opereren-leveruitzaaiingen-onder-de-naam-nv1020-een-herpes-simplex-virus-geeft-uitstekende-resultaten.html)

En ook deze lijkt interessant: **MelCancerVac (MAGE-4):**[**http://www.danmedj.dk/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\_page.show?\_docname=8784876.PDF**](http://www.danmedj.dk/portal/pls/portal/%21PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8784876.PDF) een vorm van dendritische celtherapie bij darmkanker op basis van receptorenprofiel :[**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816019**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816019)

Of bv. maretakinjecties, maar bij deze aanpak kunt u geen effect verwachten op korte termijn maar eerder op langere termijn. Ik maakte enkele jaren geleden een voorlichtingsfilm over maretakinjecties bij Abnoba in Duitsland en deze video geeft wel duidelijke informatie. Maar maretakinjecties a.u.b. alleen onder artsenbegeleiding toepassen: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/voorlichtingsfilm-over-de-productie-en-het-gebruik-van-de-maretak-bij-kankerpatienten.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/voorlichtingsfilm-over-de-productie-en-het-gebruik-van-de-maretak-bij-kankerpatienten.html)

In clinical trials staan alle lopende en net afgesloten studies in Europa voor darmkanker – colorectal cancer hier vermeld: [**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colorectal+cancer**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=colorectal+cancer).

Een interessante studie met CIRT – Carbon Ion Radiotherapy ( zie o.a.: [**http://kanker-actueel.nl/NL/cirt-carbon-ion-radiotherapy-naast-chemo-geeft-significant-langere-overlevingstijd-en-langere-ziektevrije-tijd-bij-hersentumoren-in-vergelijking-met-klassieke-bestraling-en-chemo.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/cirt-carbon-ion-radiotherapy-naast-chemo-geeft-significant-langere-overlevingstijd-en-langere-ziektevrije-tijd-bij-hersentumoren-in-vergelijking-met-klassieke-bestraling-en-chemo.html)loopt in Heidelberg –Duitsland voor endeldarmkanker:  het gaat om de Pandora - 01 studie: [**Phase I/II trial evaluating carbon ion radiotherapy for the treatment of recurrent rectal cancer: the PANDORA-01 trial.**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342902/)

Voor deze studie gelden deze contactpersonen:

Contacts
Contact: Stephanie E Combs, MD +49-6221-56-8202 **stephanie.combs@med.uni-heidelberg.de**
Contact: Jürgen Debus, MD Ph D +49-6221-56-8201 **juergen.debus@med.uni-heidelberg.de**

Mocht u meer willen weten over bepaalde studies voor uw persoonlijke situatie vraag maar via **redactie@kanker-actueel.nl** **.**

**Hyperthermie:**

Een behandeling van kanker waarbij gebruik gemaakt wordt van extra warmte, (electro) hyperthermie genoemd, al of niet als aanvulling op chemo, als op bestraling en/of chirurgie lijkt gezien de vele positieve reacties van patiënten die daarmee worden behandeld een welkome aanvulling. Voor darmkanker kan (electro) hyperthermie ingezet worden op de lever als daar uitzaaiingen zijn of op oppervlakkig liggende lymfklieren. Maar altijd in combinatie met chemo of bestraling of andere aanpak die de kankercel aanvalt (hormoontherapie, immuuntherapie). Maar raadpleeg altijd eerst een deskundig arts. [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-zowel-lokaal-als-totaal-blijkt-uitstekende-en-effectieve-aanvullende-behandeling-bij-vele-vormen-van-kanker-hier-een-aantal-artikelen-als-overzicht.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-zowel-lokaal-als-totaal-blijkt-uitstekende-en-effectieve-aanvullende-behandeling-bij-vele-vormen-van-kanker-hier-een-aantal-artikelen-als-overzicht.html)

Verschillende orthomoleculaire artsen hebben ook kennis van deze manier van behandelen, maar ook in bepaalde reguliere ziekenhuizen wordt met hyperthermie gewerkt. In Duitsland wordt al erg veel met (electro) hyperthermie gewerkt, vooral als aanvulling op chemo. [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/zorgloket-duitsland-regelt-de-behandeling-en-begeleiding-van-nederlandse-patienten-in-duitse-ziekenhuizen-voor-bijna-alle-nederlandse-ziektekostenverzekeraars.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/zorgloket-duitsland-regelt-de-behandeling-en-begeleiding-van-nederlandse-patienten-in-duitse-ziekenhuizen-voor-bijna-alle-nederlandse-ziektekostenverzekeraars.html)

**Er zijn verschillende vormen van hyperthermie, electro hyperthermie, totale lichaamshyperthermie (koortstherapie) en de hyperthermie zoals die in Nederland gegeven wordt in combinatie met bestraling en hyperthermie tijdens een operatie van tumoren in de buik ook wel HYPEC genoemd. Het is belangrijk te lezen wat de verschillen zijn en waar een bepaalde vorm van hyperthermie wel of niet voor geschikt is:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-algemeen-een-vergelijking-en-beschrijving-van-verschillende-hyperthermie-systemen-zoals-die-in-nederland-en-ons-omringende-landen-worden-gebruikt.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/hyperthermie-algemeen-een-vergelijking-en-beschrijving-van-verschillende-hyperthermie-systemen-zoals-die-in-nederland-en-ons-omringende-landen-worden-gebruikt.html)

**Over HYPEC, ook in Nederland verkrijgbaar staat hier informatie:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/hypec-hypertherme-intra-peritoneale-chemotherapie-informatie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/hypec-hypertherme-intra-peritoneale-chemotherapie-informatie.html)

**Recent is nog een studie geopend voor een hypec behandeling in Groningen:** [**https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020787-37/NL**](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020787-37/NL)

Over het hyperthermie centrum Amsterdam horen we ook wel goede berichten: [**http://www.hyperthermie.info/**](http://www.hyperthermie.info/)maar is wel prijzig en moet u allemaal zelf betalen. Bovendien horen we van patiënten dat dr. Bachrach en dr. Vogl elkaar patiënten toespelen. Maar verder zijn de hyperthermie machines in Amsterdam wel modern en uptodate en worden patiënten correct behandeld zover wij weten.
Centrum Hyperthermie
Baron G.A. Tindalplein 91
1019 TW Amsterdam

Telefoon: 020-4192145
Mobiel: 06-21236127

Fax: 020-4192557

E-mail: **info@hyperthermie.info**

In de Helios kliniek in Krefeld wordt ook gewerkt met hyperthermie en is ook een uitstekend darm- en maagkanker afdeling aan verbonden: [**http://www.timo-krefeld.de/KVTherapien/loko\_hyperthermie.html**](http://www.timo-krefeld.de/KVTherapien/loko_hyperthermie.html)

**Ansprechpartner**Sabine Helmer
Leitende Ärztin
Tel.: 02151 / 739-285
Fax: 02151 / 739-215 **Sprechzeiten**Mi: 10.00-13.00 Uhr
Do: 15.00-17.30 Uhr
Tele. Anmeldung erbeten**info@timo-krefeld.de**

**Aanvullende niet toxische middelen en behandelingen:**
Naast de reguliere standaard behandelingen zijn er nog andere niet toxische mogelijkheden voor vormen van kanker, al of niet als aanvulling op reguliere behandelingen.

Raadpleeg daarvoor wel altijd een goed gekwalificeerde **orthomoleculaire arts:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/lijst-van-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/lijst-van-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)Welke middelen dit zijn moet u bespreken met de arts. Voor ieder kan het weer anders liggen welke middelen wel of niet worden voorgeschreven. Ook is het belangrijk om de reguliere behandelingen die u heeft gehad of nog ondergaat aan uw orthomoleculaire arts te vertellen zodat zij/hij daarop zijn middelen daarop kan afstemmen.

***Een kritische opmerking hierbij: Laat niet de arts voor u bestellen maar bestel deze supplementen zelf bij bv. natuurapotheek, Oriveda, Medpro enz.. Dan krijgt u ook zelf de korting. Terwijl als de arts deze bestelt deze de bonus en korting krijgt. Ik vind dit eerlijk gezegd niet kunnen dat een arts verdient aan door haar/hem zelf voorgeschreven middelen maar is wel inmiddels bij bijna alle orthomoleculaire artsen de praktijk.***

Probiotica [**http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html) kan uitstekend een goede darmflora geven en behouden. Interessant is in dit verband het boek van Rinke van den Brink over het einde van de anti-biotica: [**http://kanker-actueel.nl/NL/einde-van-de-antibiotica-auteur-rinke-van-den-brink.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/einde-van-de-antibiotica-auteur-rinke-van-den-brink.html)

In dit verband is ook deze nieuwste studiepublicatie over Vedolizumab van belang waarbij dit reguliere middel ontstekingen van de darmen tegengaat zonder noemenswaardige bijwerkingen: [**http://kanker-actueel.nl/NL/vedolizumab-voorkomt-en-geneest-ontstekingen-in-darmen-en-lijkt-uitstekend-medicijn-bij-ziekte-van-crohn.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/vedolizumab-voorkomt-en-geneest-ontstekingen-in-darmen-en-lijkt-uitstekend-medicijn-bij-ziekte-van-crohn.html)

Voeding en extra bepaalde vitaminen en mineralen suppletie, bv. enzymen, groene thee en Ellagic Acid (zie onder [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/introductie-complementair.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/introductie-complementair.html) kan de groei van darmkanker afremmen.

Enkele jaren geleden al weer kwam dr. Gonzalez naar buiten met een studie die bewijst dat een aanvullende aanpak met bepaalde antioxidanten en bepaalde enzymen een goed resultaat gaf te zien bij alvleesklierkanker. Of deze ook effectief zijn bij vormen van darmkanker durf ik niet te zeggen maar informeer daarnaar bij uw orthomoleculaire arts of natuurarts. Veel informatie daarover is te vinden op onze website: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/enzymtherapie-studierapport-van-dr-gonzalez-en-zijn-aanpak-met-pancreasenzymen-bij-alvleesklierkankerpatienten-met-opmerkelijk-positieve-uitkomsten.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/enzymtherapie-studierapport-van-dr-gonzalez-en-zijn-aanpak-met-pancreasenzymen-bij-alvleesklierkankerpatienten-met-opmerkelijk-positieve-uitkomsten.html)Dr. Moolenburg schrijft in zijn nieuwste boek ***U kunt meer dan u denkt***  over niet-toxische aanpak bij kanker en ook specifiek over deze enzymtherapie**:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/u-kunt-meer-dan-u-denkt-een-boek-van-hans-c-moolenburgh-sr-over-hoe-om-te-gaan-met-kanker.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/u-kunt-meer-dan-u-denkt-een-boek-van-hans-c-moolenburgh-sr-over-hoe-om-te-gaan-met-kanker.html)

**PSK en PSP**, - protein-bound polysaccharide K - Krestin [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/psk-en-psp-studies-stofjes-uit-medicinale-paddestoelen-die-afgelopen-20-jaar-uitgevoerd-zijn-bij-kankerpatienten-bij-elkaar-gezet-opvallend-is-dat-bijna-alle-studies-significant-betere-resultaten-geven-voor-de-psk-enof-psp-groepen-to-chemo.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/psk-en-psp-studies-stofjes-uit-medicinale-paddestoelen-die-afgelopen-20-jaar-uitgevoerd-zijn-bij-kankerpatienten-bij-elkaar-gezet-opvallend-is-dat-bijna-alle-studies-significant-betere-resultaten-geven-voor-de-psk-enof-psp-groepen-to-chemo.html) , waaronder ook OK-432 valt, zijn extracten in capsulevorm van medicinale paddenstoelen, en een belangrijke aanvulling bij darmkanker en maagkanker. Bv. ook het Coriolus Versicolor extract , te bestellen bij de natuurapotheek en Roode Roos, bevat veel van de werkzame stof PSK**.**

Ook Oriveda levert extracten van medicinale paddenstoelen en als donateur van kanker-actueel krijgt u daar ook 25% korting: [**http://kanker-actueel.nl/NL/ops-korting-oriveda-geeft-25-procent-korting-op-extracten-van-medicinale-paddenstoelen-aan-ops-donateurs-van-kanker-actueel.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/ops-korting-oriveda-geeft-25-procent-korting-op-extracten-van-medicinale-paddenstoelen-aan-ops-donateurs-van-kanker-actueel.html)

Maitake is ook zo’n extract van een paddenstoel met medicinale kwaliteiten [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/maitake-md-fraction.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/maitake-md-fraction.html)

De Agaricus Blazei Murill – ABM [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/agaricus-blazei-murill-een-paddestoel-met-medicinale-kwaliteiten.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/agaricus-blazei-murill-een-paddestoel-met-medicinale-kwaliteiten.html) is een paddenstoel die betaglucanen bevat en welke een van de stofjes bevat dat een medicinale werking heeft, ook bij vormen van darmkanker.

Maar ook voor de bovenstaande extracten geldt: raadpleeg a.u.b. een orthomoleculaire arts voor opbouw en doseringen

Voor patiënten die dreigen niet meer te kunnen eten enz. of terminaal zijn is wellicht intraveneuze vitamine C een goede hulp, maar raadpleeg een orthomoleculaire arts voor opbouw doseringen en laat een arts de injecties verzorgen:Zie [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/iaa-intraveneuze-injecties-met-vitamine-c-een-overzicht-van-artikelen-en-studies.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/iaa-intraveneuze-injecties-met-vitamine-c-een-overzicht-van-artikelen-en-studies.html)

Over diëten bv. van dr. Houtsmuller staat een en ander op de site: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html) maar bv. ook over het Gersondieet en het dieet van Dean Ornish, die misschien kleine verschillen geven t.o.v. het Houtsmullerdieet, maar lijken waardevol in een behandeling van ook vormen van darmkanker.

Op onze website [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/ervaringsverhalen-van-kankerpatienten-op-alfabetische-volgorde-per-kankersoort-gerubriceerd.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/ervaringsverhalen-van-kankerpatienten-op-alfabetische-volgorde-per-kankersoort-gerubriceerd.html) staan enkele inspirerende verhalen van mensen die tegen alle prognoses in genezen zijn van een inoperabele vorm van darmkanker d.m.v. niet-toxische aanpak en verandering van levensstijl.

Aanbevolen boeken over voeding bij kanker staan hier: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/voeding-en-voedingstoffen-en-recepten-lijst-van-aanbevolen-boeken.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/voeding-en-voedingstoffen-en-recepten-lijst-van-aanbevolen-boeken.html)
Wat voor mij, en ik hoor van veel kankerpatiënten hetzelfde, specifiek een uitstekend boek is over voeding en voedingstoffen bij kanker is: Eten tegen Kanker van twee Canadese oncologen: [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/eten-tegen-kanker-de-rol-van-voeding-bij-het-ontstaan-van-kanker-auteurs-richard-beliveau-md-en-denis-gingras-md.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/eten-tegen-kanker-de-rol-van-voeding-bij-het-ontstaan-van-kanker-auteurs-richard-beliveau-md-en-denis-gingras-md.html)Het kookboek dat daarbij hoort is dit**:** [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/eten-tegen-kanker-het-kookboek-auteurs-richard-beliveau-md-en-denis-gingras-md.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/eten-tegen-kanker-het-kookboek-auteurs-richard-beliveau-md-en-denis-gingras-md.html)

Over wat het dieet van dr. Houtsmuller en Moermandieet inhoudt staat een en ander op de site: [**http://kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/dieeten-als-preventie-van-kanker-moermandieet-en-houtsmullerdieet-lijken-erg-nuttig-in-preventie-van-kanker.html) , maar bv. ook over het Gersondieet en het dieet van Dean Ornish, die misschien kleine verschillen geven t.o.v. het Houtsmullerdieet. Gezonde leefstijl en bepaalde voeding en extra voedingsuppletie lijken waardevol in een ondersteuning van een behandeling van kanker, zo ook bij darmkanker.

Verse wasabi wortel lijkt werkzaam te zijn als een soort van hedgehog remmer en wellicht te proberen. De meeste mensen die ik ken en dit gebruiken vinden het lekker en het is niet duur: [**http://kanker-actueel.nl/NL/heeft-natuurlijke-wasabi-een-smaakversterkende-saus-gemaakt-uit-de-wortel-van-de-wasabiplant-ook-medicinale-kwaliteiten-tot-aan-remming-van-kanker-aan-toe-copy-1.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/heeft-natuurlijke-wasabi-een-smaakversterkende-saus-gemaakt-uit-de-wortel-van-de-wasabiplant-ook-medicinale-kwaliteiten-tot-aan-remming-van-kanker-aan-toe-copy-1.html)
Voor extra aanvullende ondersteuning van voedingsuppletie raadpleeg aub altijd een goed gekwalificeerde orthomoleculaire arts**:** [**http://kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/adressenlijst-orthomoleculair-enof-complementair-werkende-artsen-in-nederland-en-belgie.html)

Wat u dus zou kunnen doen bij darmkanker als ondersteuning is via dieet en levensstijl en aanvullend bepaalde voedingsuppletie al of niet als aanvulling op reguliere behandelingen, maar doe dit aub altijd onder deskundige begeleiding van een arts en meldt het nemen van bepaalde voedingsupplementen bij uw behandelend oncoloog als u ook chemo of andere behandelingen krijgt.

Vaak zeg ik tegen mensen het volgende:

Probeer het Houtsmullerdieet te gaan volgen met de nadruk op een fles melkzuurgefermenteerde groentesap (wortel, gemengd en/of bieten, wissel een beetje af is gemakkelijker aan te wennen) per dag. Weinig of geen vet eten, bakken in olijfolie. Eet het Budwigpapje (kwark met lijnzaad) elke morgen met als extra een vitamine E-400 capsule en een multivitamine voordat u bij de ortho-arts komt die u w.s. nog veel meer zal voorschrijven.
Voedingssupplementen zijn wel duur en worden veelal niet vergoed. Sommige dingen wel maar bespreek dat met uw orthomoleculair arts.

Eet geen rood vlees, liever helemaal geen vlees, maar als u dat wel doet dan van de biologische slager en twee/drie keer per week vette vis (zalm, makreel, haring enz.) Neem drie keer per dag een eetlepel levertraan (ik weet het is vies maar dit zijn omega -3vetzuren die een antioxidante werking hebben). Drie stuks fruit per dag (bessen , aardbeien, ananas, mango, papaya zijn erg goed, maar ook appels, niet schillen en citrusvruchten zijn ook goed. Grapefruit en citroenen mogen wel uitgeperst worden gedronken, verder geen fruitsappen wegens teveel aan suiker , liever geen toegevoegde suiker, en neem extra melkzuurbacteriën ([**http://www.kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/probiotica-melkzuurbacterien-een-overzicht-van-studies-en-artikelen-over-toepassing-van-probiotica.html)) wel in poedervorm, bv. van Dr. Vogel , Ortho-Plus of andere in elke reformzaak of natuurwinkel te verkrijgen. Niet in capsulevorm want dan worden de bacteriën in het maagzuur veelal gedood voordat ze in het bloed worden opgenomen. Deze melkzuurbacteriën herstellen zoveel mogelijk de darmflora en er lopen trials die aantonen dat deze melkzuurbacteriën - probiotica een gunstig effect hebben op mensen met spijsverteringskanker, en niet alleen bij darmkanker hoewel de studies zich daarop wel concentreren. Maar wie een goede darmflora heeft kent veelal een betere kwaliteit van leven en kan beter omgaan met ook andere vormen van kanker blijkt uit verhalen van patiënten en recente studies. Probiotica is officieel nog niet als medicijn geregistreerd en moet zelf betaald worden. Maar de kosten, ca. € 12,-- euro voor een bus die zeker 4 tot 6 weken meegaat, is wel op te brengen neem ik aan. Probiotica - melkzuurbacteriën zijn zonder artsenrecept overal in elke reformzaak of natuurwinkel verkrijgbaar.

En verse wasabi wortel dus: [**http://kanker-actueel.nl/NL/heeft-natuurlijke-wasabi-een-smaakversterkende-saus-gemaakt-uit-de-wortel-van-de-wasabiplant-ook-medicinale-kwaliteiten-tot-aan-remming-van-kanker-aan-toe-copy-1.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/heeft-natuurlijke-wasabi-een-smaakversterkende-saus-gemaakt-uit-de-wortel-van-de-wasabiplant-ook-medicinale-kwaliteiten-tot-aan-remming-van-kanker-aan-toe-copy-1.html)

En bij vormen van spijsverteringskanker waaronder darmkanker lijken regelmatig gal- en leverreiniging via klisma’s uitstekend te werken. Zie het boek van Moritz hoe u deze reiniging zonder veel moeite zelf kunt doen: [**http://kanker-actueel.nl/NL/de-ongelooflijke-lever-en-galblaaszuivering-een-krachtige-doe-het-zelf-aanpak-om-je-gezondheid-en-welzijn-te-optimaliseren-auteur-andreas-moritz.html**](http://kanker-actueel.nl/NL/de-ongelooflijke-lever-en-galblaaszuivering-een-krachtige-doe-het-zelf-aanpak-om-je-gezondheid-en-welzijn-te-optimaliseren-auteur-andreas-moritz.html)

U kunt ook alle tot nu toe verschenen recepten op basis van de uitgangspunten van het Houtsmullerdieet en ons kookboek De Kok en de Kanker gratis inzien op de site. [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/recepten.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/recepten.html)

**Tot slot:**

Mocht u meer aanvullende vragen hebben stel ze gerust, maar nogmaals zie dit rapport niet als een medisch advies maar slechts als informatieverstrekking. Het is ieders verantwoordelijkheid wat u met deze informatie doet en welke keuzes u maakt.

Mocht u verder nog hulp nodig hebben in wat er verder voor mogelijkheden zijn bij vormen van darmkanker en door de bomen het bos niet meer zien, of een toelichting op delen van dit rapport dan kunt u ons een coachingsgesprek aanvragen. Zie onder coaching op de startpagina. [**http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html**](http://www.kanker-actueel.nl/NL/coaching.html)

We zouden het op prijs stellen dat u deze informatie niet voor commerciële doeleinden aan derden, bv. andere websites, doorstuurt of publiceert.

Met vriendelijke groeten, Kees Braam
namens het bestuur van Stichting Gezondheid actueel