

Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van coloncarcinoom

INLEIDING

Het colorectaal carcinoom (CRC) is één van de meest voorkomende vormen van kanker in Nederland met bijna 12.000 nieuwe patiënten (meer dan 90% ouder dan 50 jaar) en bijna 5000 sterfgevallen in 2007.¹ Een huisarts met een gemiddelde praktijk van 2350 patiënten ziet dus per jaar iets minder dan twee nieuwe patiënten met een CRC, maar dat worden er meer want de laatste tijd neemt het aantal patiënten fors toe, met name bij mannen. In het jaar 2015 zal het aantal nieuwe patiënten naar verwachting 14.000 zijn, van wie 8000 ouder dan 65 jaar. Naast leeftijd zijn weinig lichaamsbeweging, ongezonde voeding en overgewicht belangrijke risicofactoren.²

Bij de stadiëring van coloncarcinomen gebruikt men de TNM-classificatie en onderscheidt men vier stadia [tabel 1]. De vijfjaarsoverleving neemt af met het stadium: zij is in stadium I ongeveer 90%, in stadium II 80-85%, in stadium III 60-75% en in stadium IV 5-10%.

Hierna volgt een overzicht van de nieuwe medisch-oncologische ontwikkelingen in de behandeling van colorectale carcinomen, met speciale aandacht voor de punten die voor de huisarts van belang zijn. In de behandeling onderscheidt men patiënten in stadium I-III, bij wie alleen een primaire tumor is aangetoond en die derhalve een redelijke kans hebben om na operatie te genezen, en patiënten in stadium IV, die uitzaaiingen hebben. De behandeling is bij deze laatste groep, waarin uiteindelijk ongeveer de helft van de patiënten terechtkomt,

niet zozeer gericht op genezing als wel op verlenging van het leven en vermindering van de klachten.

STADIUM I-III: CURATIEVE OPZET

De hoeksteen van de curatieve behandeling is chirurgische resectie van de primaire tumor. Bij patiënten zonder aantoonbare uitzaaiingen, dus in stadium I, II en III, is genezing het doel. Toch zal bij ongeveer de helft van deze patiënten de ziekte na verloop van tijd terugkomen in de vorm van metastasen op afstand. Om de kans hierop zo klein mogelijk te maken, krijgen patiënten met een hoog risico op een recidief aanvullende ("adjuvante") chemotherapie. Tot 2004 gaf men patiënten in stadium III een adjuvante behandeling die bestond uit een combinatie van het chemotherapeutikum fluorouracil (5FU) met de foliumzuurmetaboliet leukovorine (LV). De werking van 5FU berust op het verstoren van de DNA-synthese, waardoor delende cellen te gronde gaan. Leukovorine versterkt dit effect. Deze middelen werden zes maanden lang eenmaal per maand intraveneus toegediend op vijf achtereenvolgende dagen.³ Na 2004 is de behandeling van patiënten in stadium II en III aangepast op grond van een aantal onderzoeken.⁴ Voor het totaal van de patiënten met een stadium-II-coloncarcinoom is de overlevingswinst van de adjuvante chemotherapie minder dan 5%, maar voor een subgroep met hoogrisicokenmerken bleek de winst vergelijkbaar met die van stadium III. Het hoge risico wordt met name bepaald door de uitbreiding van de tumor in de omgeving (T4) en een te klein aantal onderzochte lymfeklieren (< 10-12) waardoor een mogelijke lymfekliermetastase wijzend op een stadium III gemist kan zijn.⁵ De indicatie voor adjuvante behandeling is dan ook uitgebreid naar patiënten met een hoogrisico stadium-II-coloncarcinoom.

Een andere ontwikkeling is de toevoeging van oxaliplatine aan 5FU/LV, waardoor de vijfjaars ziektevrije overleving bij patiënten met een stadium-III-coloncarcinoom steeg van 67,4% naar 73,3%.^{5,6} Daarnaast kwamen er orale vormen van 5FU be-

Samenvatting

Koopman M. Nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van coloncarcinoom. *Huisarts Wet* 2001;54(8):450-4.

Het colorectaal carcinoom (CRC) is één van de meest voorkomende vormen van kanker in Nederland; in de praktijk van de gemiddelde huisarts krijgen jaarlijks ongeveer twee patiënten de diagnose. Belangrijke risicofactoren zijn leeftijd (ouder dan 50), weinig lichaamsbeweging, ongezonde voeding en overgewicht. Patiënten zonder metastasen (stadia I-III) komen in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling, met een redelijk goede prognose. Ongeveer de helft van alle patiënten ontwikkelt uiteindelijk toch metastasen en krijgt palliatieve systemische therapie. Van belang voor de huisarts zijn vooral de bijwerkingen van fluoropyrimidines, oxaliplatine en irinotecan, en die van nieuwe 'targeted' middelen zoals bevacizumab, cetuximab en panitumumab. Het onderzoek richt zich momenteel vooral op de identificatie van predictieve factoren die tot een betere selectie van patiënten voor deze behandelingen moeten gaan leiden.

De kern

- Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 12.000 nieuwe patiënten de diagnose colorectaal carcinoom gesteld en overlijden er 5000 aan deze aandoening.
- Gezien de risicofactoren: leeftijd (ouder dan 50), weinig lichaamsbeweging, ongezonde voeding en overgewicht, neemt het aantal nieuwe patiënten nog ieder jaar toe.
- Ook de vijfjaarsoverleving stijgt, door de ontwikkeling van nieuwe behandelingschema's en medicamenten.
- Huisartsen zullen vaker patiënten te zien krijgen die behandeld zijn of worden voor een CRC. Belangrijke aandachtspunten zijn mogelijke bijwerkingen van de behandeling, en vooral laagdrempelig overleg met de oncoloog.

Tabel 1 Behandeling en prognose van coloncarcinoom

	TNM-classificatie	Standaardbehandeling	Vijfjaars overleving
Stadium I	T1-2 N0 M0	chirurgie, geen adjuvante chemotherapie	90%
Stadium II	T3-4 N0 M0		80-85%
laagrisico		chirurgie, geen adjuvante chemotherapie	
hoogrisico	een van de volgende kenmerken aanwezig: <ul style="list-style-type: none"> ■ stadium T4; ■ perforatie bij presentatie; ■ minder dan 10 klieren beoordeeld; ■ veneuze invasie; ■ tumor slecht of ongedifferentieerd 	conform stadium III	
Stadium III	Tx N1-3 M0	chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie (fluoropyrimidine in combinatie met oxaliplatine)	60-65%
Stadium IV	Tx Nx M1	systemische therapie (fluoropyrimidinebevattend schema in combinatie met bevacizumab)	5-10%

T = maat voor de grootte en uitbreiding van de tumor, variërend van 1 tot 4.

N = maat voor aantal aangedane lymfeklieren, variërend van 0 tot 3.

M = af- of aanwezigheid van metastasen, respectievelijk 0 of 1.

x = onafhankelijk van gevonden waarde.

schikbaar, zoals capecitabine, die minstens zo effectief zijn maar minder bijwerkingen geven.⁷ De patiënt neemt in deze setting gedurende twee weken tweemaal daags capecitabine in, gevolgd door een week rust. De meest frequente bijwerking is het hand-voetsyndroom: een rode verkleuring van de huid van handpalmen en voetzolen, die soms pijnlijk is en met vervelling gepaard kan gaan. Andere mogelijke bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, diarree, moeheid en beenmergsuppressie. Haaruitval treedt doorgaans niet op.

Oxaliplatine heeft als meest frequente bijwerking een neuropathie die zich uit in (soms zelfs pijnlijke) tintelingen en/of een doof gevoel in de handen en voeten, dat bij kou verergert. De patiënt krijgt dan ook het advies om tijdens de behandeling geen spullen met blote handen uit de koelkast te pakken en geen koude etenswaren te nuttigen. Duur en ernst van de neuropathie kunnen in de loop van de behandeling toenemen. De neuropathie is meestal (maar niet altijd!) reversibel, en kan herstellen tot een jaar na de laatste oxaliplatinetoediening. Helaas zijn er nog geen effectieve middelen om deze bijwerking te voorkomen en/of te behandelen; de middelen die geregistreerd zijn ter bestrijding van neuropathische pijn zijn slechts bij enkele patiënten effectief. Overige mogelijke bijwerkingen bestaan uit misselijkheid, braken, diarree, allergische reactie, pijn tijdens de infusie, kaakkramp, moeheid, beenmergsuppressie (met name trombopenie) en zelden kaalheid. Oxaliplatine wordt intraveneus toegediend, met 5FU in een tweewekelijks schema (het zogenaamde FOLFOX-schema) en met capecitabine in een driewekelijks schema (CAPOX). Beide schema's leveren ten opzichte van het oude 5FU/LV-schema ongeveer evenveel overlevingswinst op en gelden tegenwoordig als standaardbehandeling,^{8,9} al kiest men op basis van leeftijd en/of comorbiditeit soms nog wel voor monotherapie met 5FU-LV of capecitabine. De waarde van irinotecan en de zogeheten 'targeted' therapieën^{10,11} als adjuvante behandeling is nog niet aangetoond. Deze middelen komen aan de orde bij de behandeling van gemetasteerde ziekte.

PALLIATIEVE BEHANDELING

Ongeveer de helft van de patiënten met een colorectaal carcinoom krijgt afstandsmetastasen. Dit kan zijn op het moment van de primaire diagnose (stadium IV: synchrone metastasen) of op een later moment (metachrone metastasen). In dit laatste geval treden deze metastasen meestal binnen twee tot drie jaar na de primaire diagnose op. Bij een klein deel van de patiënten kunnen de metastasen chirurgisch verwijderd worden. Deze laatste groep patiënten heeft een vijfjaarsoverleving van rond de 40%, en sommigen genezen. De andere patiënten krijgen een palliatieve systemische behandeling, waarbij de mediane overleving rond de twee jaar ligt (zonder behandeling is de overleving zeven à acht maanden). Voor de totale groep patiënten met afstandsmetastasen, dus inclusief de kleine groep bij wie resectie mogelijk is, bedraagt de vijfjaarsoverleving 18%.¹² Ook met alleen systemische therapie is langdurige overleving mogelijk, maar dat geldt voor slechts zo'n 10% van de patiënten.

Chemotherapie

Lange tijd was 5FU/LV de enige beschikbare effectieve therapie, die resulteerde in een mediane overleving van elf tot

Abstract

Koopman M. *New developments in the treatment of colon cancer.* *Huisarts Wet* 2001;54(8):450-5.

Colorectal cancer is one of the most common cancers in the Netherlands, with two patients being diagnosed annually in the average general practice. Important risk factors are age (> 50 years), little physical activity, unhealthy diet, and overweight. Patients without metastases (stage I-III) are eligible for curative treatment and have a reasonable prognosis. However, about half of all patients ultimately develop metastases and receive palliative systemic treatment. It is important that general practitioners are aware of the side effects of fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan, and of the newer 'targeted' drugs such as bevacizumab, cetuximab, and panitumumab. Current research is mainly focused on the identification of predictive factors that can lead to a better selection of patients eligible for these treatments.

twaalf maanden.¹⁴ In de laatste jaren zijn er orale fluoropyrimidines beschikbaar gekomen, zoals capecitabine en uracil/tegafur (UFT), die ongeveer even effectief zijn als 5FU/LV maar beter worden verdragen, al komt het hand-voetsyndroom bij deze orale middelen iets vaker voor.¹⁵⁻²⁰ Met de komst van irinotecan en oxaliplatine is de mediane overleving verder toegenomen van ongeveer acht tot rond de zeventien maanden. Irinotecan wordt net als oxaliplatine intraveneus toegediend. De belangrijkste bijwerkingen zijn diarree (zowel vroege als late), misselijkheid, braken, kaalheid, moeheid, een cholinerg syndroom tijdens of vlak na de infusie en beenmergsuppressie met het risico op neutropene koorts.

Tot 2007 werd een combinatie van een fluoropyrimidine met irinotecan of oxaliplatine beschouwd als standaard voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd CRC. Twee onderzoeken toonden echter aan dat deze combinatietherapie niet tot betere overleving leidde dan het opeenvolgend toedienen van deze middelen.^{21,22} Sequentiële toediening van de beschikbare chemotherapeutica kan dus een goed alternatief zijn bij de behandeling van gemetastaseerd CRC. Toch blijft de combinatiebehandeling, omdat zij tot een hoger responspercentage leidt, de voorkeur houden bij twee groepen patiënten. Dat zijn ten eerste patiënten bij wie men primair een verkleining van de metastasen nastreeft, bijvoorbeeld voor palliatie van lokale symptomen of om resectie van metastasen mogelijk te maken. En ten tweede heeft de combinatietherapie de voorkeur wanneer vervolghandelingen minder waarschijnlijk zijn, bijvoorbeeld omdat de conditie van de patiënt bij aanvang van de eerstelijnsbehandeling al matig is. Er is namelijk wel een positieve correlatie tussen het aantal toegediende chemotherapeutica (in totaal dus drie) en de overleving van de patiënt.²³ Het merendeel van de patiënten met een gemetastaseerd CRC heeft echter relatief weinig symptomen en/of komt niet in aanmerking voor resectie van metastasen na verkleining door chemotherapie. Bij hen is dus een eerstelijnsbehandeling met fluoropyrimidine monotherapie gerechtvaardigd.

Targeted therapie

Met de komst van een nieuwe klasse geneesmiddelen, de zogeheten doelgerichte of 'targeted' therapie, is de overleving van het gemetastaseerd CRC verder toegenomen. Deze middelen remmen specifieke signalen die van belang zijn voor tumorgroei. Drie middelen uit deze categorie, bevacizumab, cetuximab en panitumumab, zijn effectief gebleken bij het gemetastaseerd CRC.

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Dit middel remt onder andere de vaatnieuwvorming in de metastasen en daarmee hun bloedvoorziening. Bevacizumab gaf in een combinatie met irinotecan en 5FU een mediane overlevingswinst van vier maanden ten opzichte van behandeling met alleen chemotherapie.²⁴ Toegevoegd aan een CAPOX- of FOLFOX-schema is de winst van bevacizumab mogelijk wat minder groot (twee tot drie maanden),²⁵ misschien doordat het middel in laatstgenoemd onderzoek korter werd toegediend dan

de eerstgenoemde situatie. Bevacizumab wordt eenmaal per twee of drie weken intraveneus gegeven. Het middel wordt over het algemeen goed verdragen en heeft minder bijwerkingen dan chemotherapie. De belangrijkste bijwerking is hypertensie, die goed behandeld moet worden. Bij onbehandelde hypertensie bestaat er een klein risico op het ontwikkelen van een reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS).¹³ Dit is een ernstig, maar zeldzaam ziektebeeld waarvan de patiënt kan overlijden. Als de bloeddruk hoger is dan 150/100 mmHg wordt eerst de hypertensie behandeld en de toediening van bevacizumab uitgesteld tot normotensie bereikt is. Andere bijwerkingen van bevacizumab zijn proteïnurie, spierpijn, vertraagde wondgenezing en een licht verhoogd risico op een darmperforatie.¹¹ Patiënten die tijdens de behandeling met bevacizumab geopereerd moeten worden, krijgen het advies de bevacizumab vier tot zes weken voor de ingreep te staken.

Cetuximab en panitumumab zijn antilichamen tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Signalen vanuit deze receptor spelen een rol bij celproliferatie, metastasering en vaatnieuwvorming. Het signaal van EGFR naar de celkern wordt doorgegeven via het oncogen KRAS. Als er in dit oncogen een mutatie aanwezig is, staat het signaal op dit niveau 'aan' en heeft remming op het meer proximale niveau van de EGFR geen effect. Behandeling met anti-EGFR-antilichamen is dan ook alleen geïndiceerd bij patiënten zonder KRAS-mutatie in de tumor, dus met een zogeheten KRAS-wildtypetumor (ongeveer 60%).²⁶ Van cetuximab en panitumumab is gebleken dat zij de overleving gunstig beïnvloeden in de eerstelijnsbehandeling, in combinatie met chemotherapie, en ook in de laterelijnsbehandelingen, als monotherapie.^{25,27,28} Beide antilichamen worden intraveneus toegediend in een wekelijks (cetuximab) of tweewekelijks (panitumumab) schema. De belangrijkste bijwerking bestaat uit huid- en nagelafwijkingen die lijken op een acneiforme uitslag, voornamelijk op het gezicht en de romp. Deze huidafwijking kan optreden in verschillende gradaties, en de sterkte van de reactie hangt samen met de respons op de behandeling. De bijwerking wordt behandeld op basis van een stappenplan waarbij de dermatoloog laagdrempelig in consult wordt gevraagd. Andere bijwerkingen zijn allergische reacties (cetuximab), diarree en moeheid.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Iedere patiënt krijgt voorafgaand aan de behandeling met chemo- en/of targeted therapie uitleg over de bijwerkingen. Gezien het profiel van de bijwerkingen gaat hierbij veel aandacht uit naar de behandeling van misselijkheid/braken en diarree. Vooral bij patiënten die diarree krijgen tijdens een behandeling met capecitabine is het belangrijk dat zij de capecitabine staken en met hun behandelend oncoloog overleggen over de voortgang.

Als er tijdens de behandeling koorts optreedt (> 38,5 °C) moet de patiënt direct contact opnemen met het ziekenhuis. Patiënten zullen in dit geval het advies krijgen om naar het ziekenhuis te komen om hun bloedbeeld te laten onderzoeken,

Tabel 2 Meest voorkomende bijwerkingen en aandachtspunten

Systeemtherapie	Meest voorkomende bijwerkingen	Behandeling	Punt van aandacht
Alle chemotherapeutica	misselijkheid/braken	metoclopramide, ondansetron, dexamethason	ondansetron kan leiden tot obstipatie
	diarree	loperamide	laagdrempelig overleg met behandelaar
	koorts	consult ziekenhuis	altijd overleg met behandelaar ivm mogelijkheid neutropenie
Fluoropyrimidines (5FU, capecitabine, UFT)	hand-voetsyndroom	vette crème (bijvoorbeeld cremor cetomacrogolis)	
Oxaliplatine	neuropathie	eventueel pregabaline of gabapentine (door oncoloog)	treedt met name op bij kou, zo nodig handschoenen gebruiken
Irinotecan	alopecia	in een aantal centra is hoofdhuikoeeling een mogelijkheid	
Bevacizumab	hypertensie	antihypertensiva (oncoloog)	
	vertraagde wondgenezing	n.v.t.	bevacizumab 4-6 weken voorafgaand aan ingreep staken
	spierpijn	paracetamol	
	darmperforatie (zeldzaam)	presentatie SEH	bij buikpijn laagdrempelig overleg
Cetuximab/panitumumab	acneïforme uitslag	antibiotica als crème of oraal (oncoloog/dermatoloog)	behandeling door oncoloog in samenwerking met dermatoloog
	diarree	loperamide (oncoloog)	laagdrempelig overleg met behandelaar

aangezien er een ernstige neutropenie kan bestaan waarbij onmiddellijk een behandeling met intraveneuze antibiotica geïndiceerd is.

Gezien de complexiteit van de behandelingen krijgen de patiënten het dringende advies om bij bijwerkingen die optreden ondanks de preventieve medicatie, laagdrempelig te overleggen met hun behandelend oncoloog dan wel met een oncologieverpleegkundige (afhankelijk van het beleid in het betreffende ziekenhuis). Uiteraard kunnen ook huisartsen te maken krijgen met vragen van hun patiënten. [Tabel 2] geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen en aandachtspunten. Maar ook hier luidt het advies: de behandelingen zijn complex en aarzel vooral niet om met de oncoloog te overleggen!

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

De effectiviteit van chemotherapie en 'targeted therapie' is de laatste jaren aanmerkelijk toegenomen, maar toch hebben veel patiënten daarbij nog steeds onvoldoende baat. Er is daarom een dringende behoefte aan kennis die de respons op de behandeling kan voorspellen. Helaas is de enige bruikbare predictieve marker voor anti-EGFR-therapie in de dagelijkse praktijk momenteel de aan- of afwezigheid van een KRAS-mutatie. Veel onderzoek is erop gericht om op basis van het genetische profiel van een tumor te komen tot een individueel gerichte behandeling. Dit onderzoek, op het niveau van eiwitten, RNA en DNA, is vooralsnog niet bruikbaar in de klinische praktijk. ■

LITERATUUR

- 1 Van Steenberghe LN. Zorg voor darmkankerpatiënten in Zuid-Nederland verder verbeterd. *Ned Tijdschr Oncol* 2010;7:310-3.
- 2 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: AIRC, 2007.

- 3 O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons jr RJ, Erlichman C, Shepherd LE, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
- 4 Punt CJA. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colorectumcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1441-7.
- 5 Gray RG, Barnwell J, Hills R, McConkey C, Willimas N, Kerr D. QUASAR: Adjuvant chemotherapy vs observation in patients with colorectal cancer; a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-9.
- 6 André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
- 7 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment of stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
- 8 Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine and oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-9.
- 9 Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Atkins JN, Seay TE, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27:18s (abstr. LBA4).
- 10 Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, Mahoney MR, Shields AF, Chan E, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (abstr. 3508).
- 11 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- 12 Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83.
- 13 Koopman M, Muller EW, Punt CJA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome due to bevacizumab. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1425-6.
- 14 Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
- 15 Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
- 16 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
- 17 Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated meta-

- static colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3605-16.
- 18 Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3617-27.
 - 19 Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-75.
 - 20 Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-7.
 - 21 Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
 - 22 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143-52.
 - 23 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-14.
 - 24 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
 - 25 Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
 - 26 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
 - 27 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
 - 28 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.

Deze nascholing maakt deel uit van de serie 'Oncologie'. De afleveringen in de serie verschijnen maandelijks tot H&W 11, het congresnummer over oncologie.

zeer matig ●●
 matig ●●●
 redelijk ●●●●
 goed ●●●●●
 uitstekend ●●●●●●

Seksuele disfuncties

Van Lankveld J, Ter Kuile M, Leusink P, redactie. *Seksuele disfuncties. Diagnostiek en behandeling*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010. 238 pagina's, € 32,50. ISBN 978-90-313-8401-3.

Doelgroep Huisartsen, aios huisartsgeneeskunde, seksuologisch geïnteresseerde medisch specialisten, psychologen, bekkenfysiotherapeuten, seksuologen.

Inhoud Als opvolger van *Behandelstrategieën voor seksuele disfuncties* is dit boek bedoeld om nieuwe wetenschappelijke inzichten toegankelijk en toepasbaar te maken voor de verschillende professionals op het gebied van de seksuele gezondheidszorg. De beschreven behandelingen zijn zoveel mogelijk evidence-based, of op zijn minst consensus-based. Seksuologische problematiek vraagt om een multidisciplinaire aanpak en daarom zijn vrijwel alle hoofdstukken geschreven door duo's van arts of psycholoog samen met een seksuoloog.

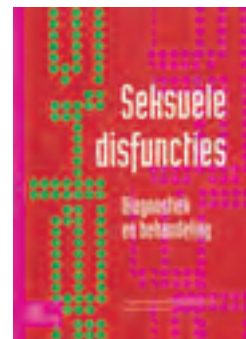
Na een algemene inleiding bespreekt het tweede hoofdstuk hoe de hulpverlener rekening kan houden met verschillen in seksuele oriëntatie (homoseksualiteit) en culturele diversiteit, inclusief een aantal praktische tips. In hoofdstuk 3 komt de diagnostiek van seksuele klachten aan de orde. De auteurs pleiten voor een proactieve benadering, omdat veel patiënten problemen op seksueel gebied niet ongevraagd naar voren brengen. Vervolgens wordt de seksuologische anamnese beschreven en de indicaties voor en de aandachtspunten bij li-

chamelijk onderzoek. Een apart kader gaat over het onderzoek van de bekkenbodemmusculatuur.

Hoofdstukken 4 tot en met 11 zijn gewijd aan de seksuele disfuncties volgens een vast stramien: fenomenologie, incidentie/prevalentie, etiologie, diagnostiek en behandel-mogelijkheden aan de hand van het PLISSIT-model, zodat de hulpverlener afhankelijk van discipline of competentieniveau de interventie kan bepalen.

Een aantal interventies is bij meerdere seksuele disfuncties toepasbaar en zijn te vinden én te downloaden op de bij de verschijning van dit boek gelanceerde website www.seksueledisfuncties.nl.

Oordeel Voor huisartsen en aios huisartsgeneeskunde die denken: 'oh help en hoe nu verder?' is dit een bijzonder overzichtelijk en vooral heel praktisch boek wanneer zij geconfronteerd worden met een patiënt met een seksuologisch probleem. De behandel-mogelijkheden staan in de tekst en zijn daarnaast ook nog eens in een stappenplan ondergebracht. Ook de bijbehorende website www.seksueledisfuncties.nl is het aanklikken meer dan waard. ■



Corrie Vliet Vlieland

Waardering: ●●●●●

