

ХИМИОТЕРАПИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

д.м.н. Константинова М.М., к.м.н. Кочатков А.В., Шахнович Е.Б.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы представляют собой группу новообразований, разнородную как по локализации первичного очага, так и по клиническим проявлениями и потенциалу злокачественности. Современные подходы к лечению этой категории больных основаны на индивидуализации алгоритма терапии для каждого пациента. Выбор метода и режима терапии определяется многими факторами, включая общее состояние больного, биологические характеристики опухоли, а также первичную ее локализацию, агрессивность течения и степень распространения заболевания. Радикальное хирургическое лечение до настоящего времени остается основным методом, дающим больному шанс на излечение. У большого числа больных опухоль выявляется уже при наличии отдаленных метастазов. Тем не менее, даже при выявлении нерезектабельной опухоли и/или ее отдаленных метастазов хирургический метод играет важную роль в уменьшении массы опухоли и купировании клинических симптомов, обусловленных гиперпродукцией гормонов и осложнений вызванных ростом опухоли. Нейроэндокринные опухоли нельзя назвать чувствительными к химиотерапии. Тем не менее, в последние годы лекарственная терапия нейроэндокринных опухолей активно развивается. В клиническую практику вошли не только цитостатики, но и препараты био- и таргетной терапии. В исследованиях стал возможным набор репрезентативных групп больных для оценки лечебного эффекта целого ряда цитотоксических лекарственных препаратов их комбинаций, что привело к улучшению отдаленных результатов лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (рис 1.)

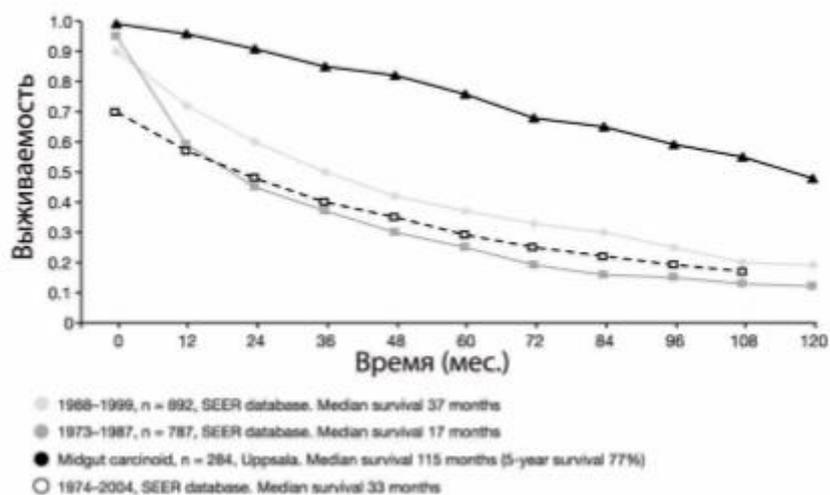


Рисунок 1. Общая выживаемость больных нейроэндокринными опухолями в различные временные периоды

Эффективность химиотерапии при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

В настоящее время опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных изучению роли цитостатиков в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Однако, в эти исследования были включены разнородные группы больных, длительное время число наблюдений было относительно мало, редко оценивали прогностические критерии такие как степень злокачественности и индекс пролиферации - Ki-67, которые сегодня являются обязательными. Тем не менее, анализ данных, полученных в этих исследованиях позволил сделать несколько важных выводов. Во-первых, использование цитостатиков: доксорубицина, 5-фторурацила (5ФУ) и дакарбазина, а так же не зарегистрированного в Российской Федерации хлоротозотоцина (аналог стрептозотоцина) в монорежиме при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы малоэффективно. Частота регресса опухолевых

очагов (общий ответ) не превышает 25%, а длительность эффекта - 3 месяцев . Кроме того, монотерапия характеризуется достаточно высокой частотой побочных эффектов. При высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях желудочнокишечного тракта и поджелудочной железы эффективность стрептозотоцина в монорежиме достигает 36 - 42%, однако лучшие результаты достигнуты при использовании комбинированных режимов терапии с включением стрептозотоцина, 5-ФУ и антрациклинов (табл. 1). Предпринимались попытки увеличить эффективность химиотерапии путем комбинации цитостатиков (в монорежиме) с интерфероном альфа . Во-вторых, было установлено, что эффективность комбинированных режимов химиотерапии при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы зависит от локализации первичного очага. В-третьих, в клинических исследованиях было показано, что частота и длительность эффекта химиотерапии зависят от биологических особенностей и злокачественного потенциала нейроэндокринной опухоли. Спектр цитостатиков для лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей весьма ограничен. С.G. Moertel et al. , в 1979 году опубликовали данные об эффективности комбинированной химиотерапии в режиме стрептозотин + 5ФУ при прогрессировании карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта (средней кишки). Полный и частичный регресс опухолевых очагов достигнут в 33% наблюдений, однако в последующем подобные результаты не были подтверждены

Таблица 1. Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

| Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы | | | | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Автор исследований | Локализация и тип опухоли | Режим терапии | Число наблюдений (n) | Частота объективного ответа (%) | Медиана длительности эффекта (мес.) | Медиана общей выживаемости (мес.) |
| C.G. Moertel et al., 1979 ⁵ | Карциноид | 5-ФУ + Циклофосфамид | 47 | 33 | | |
| | | | 42 | 33 | | |
| C.G. Moertel et al., 1980 ¹³ | Поджелудочная железа | СТЦ + 5-ФУ | 42 | 36 | 17 | 17 |
| | | | 42 | 63 | 17 | 26 |
| P.F. Engstrom et al., 1984 ² | Карциноид | СТЦ + 5-ФУ | 80 | 22 | 8 | 16 |
| | | | 81 | 21 | 6,5 | 12 |
| J. Frame и соавт., 1988 ¹¹ | Смешанная выборка | ДОКС + СТЦ | 33 | 40 | | 11 |
| B. Eriksson et al., 1990 ¹⁶ | Поджелудочная железа | ДОКС + СТЦ | 25 | 36 | 22 | |
| C.G. Moertel et al., 1992 ¹² | Поджелудочная железа | ДОКС+СТЦ+5-ФУ | 36 | 69 | 18 | 26 |
| | | | 33 | 45 | 14 | 18 |
| R.M. Bukowski et al., 1992 ⁶ | Поджелудочная железа | ДОКС + СТЦ + 5-ФУ + Циклофосфамид | 56 | | 31 | — |
| | | | 9 | | 22 | 10,2 |
| M. Di Bartolomeo и соавт., 1995 ⁹ | Карциноид | ДОКС+ДТИК + 5-ФУ | 20 | 10 | | 5 |
| E. Bajetta et al., 1998 ⁸ | Смешанная группа | Эпирубин + 5-ФУ + ДТИК | 15 | 27 | 10 | |
| P.N. Cheng et al., 1999 ¹⁷ | Поджелудочная железа | ДОКС + СТЦ | 16 | 6 | 18 | |
| A.D. McCollum et al., 2004 ¹⁸ | Поджелудочная железа | ДОКС + СТЦ | 16 | 6 | 3,9 | 20,2 |
| M.A. Kouvaraki и соавт., 2004 ¹⁴ | Поджелудочная железа | ДОКС + СТЦ + 5-ФУ | 84 | 39 | 9,3 | 40 |
| W. Sun и соавт., 2005 ¹⁰ | Смешанная группа | ДОКС + 5-ФУ | 25 | 15,9 | 4,5 | 15,7 |
| | | | 27 | 16 | 5,3 | 24,3 |
| T. Delaunoy et al., 2008 ⁴⁶ | Поджелудочная железа | СТЦ + ДОКС | 45 | 36 | | |
| J.R. Strosberg et al., 2011 ²³ | Поджелудочная железа | темозолomid + капецитабин | 30 | 70 | 18 | |

СТЦ – стрептозотин; 5-ФУ – 5 фторурацил; ДОКС – доксорубин; ДТИК – этопозид;

В крупном рандомизированном исследовании, проведенном W. Sun et al. , приняли участие 249 больных распространенными формами нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Согласно рандомизации пациенты получали один из режимов комбинированной химиотерапии: доксорубин + 5-ФУ или стрептозотин + 5-ФУ, а при прогрессировании заболевания на фоне терапии первой линии – дакарбазин в монорежиме. Подводя итоги исследования, авторы включили в окончательный анализ данные о 73 больных, получавших один из вариантов упомянутых выше режимов терапии в рамках исследований II

фазы. Оказалось, что в группе больных, получавших комбинированную химиотерапию в режиме стрептозотоцин + 5-ФУ медиана общей выживаемости - 24,3 месяца была существенно выше, чем при использовании комбинации доксорубицин + 5-ФУ - 15,6 месяцев ($p=0,0267$). Однако различий в частоте общего ответа и выживаемости без прогрессирования не было выявлено. Таким образом, для лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта предпочтительно использование комбинированных режимов химиотерапии с включением стрептозотоцина и доксорубицина, что позволяет достичь регресса опухолевых очагов в 40% наблюдений. С.G. Moertel et al., при лечении больных нерезектабельными высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, в том числе с отдаленными метастазами, добились наилучших результатов используя комбинированную химиотерапию доксорубицин + стрептозотоцин. В многоцентровом, рандомизированном клиническом исследовании за период с 1978 по 1985 года приняли участие 105 больных нерезектабельными высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Согласно рандомизации пациенты получали один из следующих вариантов химиотерапии: стрептозотоцин + 5-ФУ (группа 1), стрептозотоцин + доксорубицин (группа 2) и хлорозотоцин в монорежиме (группа 3). В 31 наблюдении терапия первой линии была не эффективна, и пациентам в качестве терапии второй линии назначали один из режимов химиотерапии, оцениваемых в исследовании. Анализ результатов исследования позволил установить, что химиотерапия в режиме стрептозотоцин + доксорубицин превосходила по эффективности химиотерапию стрептозотоцин + 5-ФУ, как по частоте общего ответа 69% и 45%, соответственно ($p = 0,05$), так и по выживаемости без прогрессирования – медиана 20 и 6,9 месяцев, соответственно. Общая выживаемость в группе, получавших стрептозотоцин + доксорубицин, так же была выше - медиана 2,2 года, чем при использовании стрептозотоцина в комбинации с 5-ФУ - медиана 1,4 года ($p = 0,004$). Эффективность хлорозотоцина оказалась существенно ниже - 30%, однако различий по показателям выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости в группах монотерапии хлорозотоцином и комбинированной химиотерапии с включением стрептозотоцина и 5-ФУ не установлено. При неэффективности химиотерапии хлорозотоцином назначение комбинированного режима химиотерапии во второй линии позволяло достичь в 17% наблюдений регресса опухолевых очагов. На основании этого сделан вывод, что у больных с нерезектабельными высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы предпочтительно использование комбинированной химиотерапии в режиме стрептозотоцин + доксорубицин. Эта же группа исследователей получила обнадеживающие результаты (36% - 63% общего ответа) при лечении больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы комбинацией стрептозотоцин + 5-ФУ + доксорубицин. По данным MD Anderson Cancer Center, эффективность комбинированной химиотерапии стрептозотоцин + 5-ФУ + доксорубицин достигает 39%, при медиане длительности ответа до 9,3 месяцев. В ретроспективном исследовании, проведенном в этом центре, с участием 84 больных нерезектабельными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, включая пациентов с отдаленными метастазами, двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 41%, двухлетняя общая выживаемость – 74%. В то же время, по данным других исследований, эффективность комбинированных режимов химиотерапии с включением стрептозотоцина и других цитостатиков у больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы не превышает 40%, а в двух исследованиях при комбинации с доксорубицином - 17,18% всего лишь 6%. Определенные надежды на улучшение отдаленных результатов лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы возлагают на комбинированную химиотерапию с включением темозоломида. В исследованиях последних лет 19-13% высокая эффективность комбинации темозоломид + капецитабин. В ретроспективном исследовании J. Strosberg и соавт., опубликованном в 2011 году, эффективность комбинированной химиотерапии: темозоломид 200 мг/м², 2внутри, однократно, с 10 по 14 день + капецитабин 750 мг/м², внутрь, дважды в день, с 1 по 14 день, каждые 28 дней в первой линии терапии больных с высоко- и умереннокодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с отдаленными метастазами достигает 70%, а медиана времени без прогрессирования - 18 месяцев. Двухлетняя выживаемость достигла 92%. Следует отметить, что полученные в исследовании результаты еще должны быть подтверждены в проспективных рандомизированных исследованиях. 19В

исследовании, проведенном М.Н. Kulke и соавторами, для лечения 29 пациентов с нейроэндокринными опухолями различной первичной локализации (желудочно-кишечный тракт, надпочечники, поджелудочная железа) использована комбинация темозоломид + талидомид. Биохимический ответ на терапию в виде снижения уровня хромогранина А крови достигнут в 40% наблюдений, регресс опухолевых очагов - в 25% наблюдений (по данным рентгенологических методов обследования). При этом частота объективного ответа у больных с нейроэндокринными опухолями различной локализации отличалась и составила 7%, 33% и 45% при локализации первичной опухоли в желудочно-кишечном тракте, надпочечниках и поджелудочной железе, соответственно. Медиана длительности противоопухолевого ответа достигала 13,5 месяцев, а одно- и двухлетняя общая выживаемость - 19,79% и 61%, соответственно. Позднее было показано, что экспрессия метилгуанин-метил-трансферазы (MGMT) является предсказательным фактором чувствительности к темозоломиду. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы в 4/5 (80%) наблюдениях не экспрессируют метил-гуанин-метил-трансферазу. Напротив все карциномы (100%) экспрессируют метил-гуанин-метил-трансферазу. Противоопухолевое лечение больных низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы 28-30 предусматривает химиотерапию с включением цисплатина и этопозида (табл. 2).

Таблица 2. Химиотерапия низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

| Химиотерапия низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Исследование | Режим терапии | Число наблюдений (n) | Частота общего ответа (%) | Медиана длительности ответа (мес.) | Медиана общей выживаемости (мес.) |
| C.G. Moertel et al., 1991 ²⁸ | Этопозид + цисплатин | 18 | 67 | 8 | 19 |
| E. Milry et al., 1999 ²⁹ | Этопозид + цисплатин | 41 | 42 | 9 | 15 |
| E. Bajetta et al., 1998 ⁸ | 5-ФУ + эпирубицин + дакарбазин | 15 | 27 | 9 | - |
| M.L. Fjallskog et al., 2001 ³⁰ | Этопозид + цисплатин | 36 | 47 | 9 | |
| E. Bajetta et al., 2007 ³¹ | XELOX | 38 | 63 | 8,5 | 23,5 |

5-ФУ – 5 фторурацил; XELOX - капецитабин и оксалиплатин.

У больных нейроэндокринными карциномами высокой степени злокачественности (Ki-67 >20%) так же возможно использование комбинированной химиотерапии темозоломид + капецитабин. Однако, следует отметить, что хотя частота опухолевого ответа достигает 42 – 65% его длительность редко превышает 10 месяцев, а медиана выживаемости – 15 месяцев. Эффективность комбинированной химиотерапии с включением стрептозотоцина, 5-ФУ и дакарбазина при нейроэндокринных карциномах крайне низка. Предпринимались попытки лечения больных этой группы циклофосфамидом, дакарбазином и винкристином, однако длительность лечебного эффекта была 8к ороткой. Отдаленные результаты лечения больных комбинацией эпирубицин, 5ФУ и дакарбазин оказались хуже, чем при назначении химиотерапии в режиме 8э топозид + цисплатин. У больных низкодифференцированными нейроэндокринными опухолями, в том числе при прогрессировании заболевания на фоне лечения пролонгированными лекарственными формами аналогов соматостатина и цитостатиками, оценивали так же эффективность и безопасность химиотерапии в режиме XELOX (капецитабин + оксалиплатин) и FOLFOX (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин), и комбинации цитостатиков и таргетных препаратов различного механизма действия (эверолимус, 1,32-3бсунитиниб, бевацизумаб и др.). 31Т ак, в исследование, проведенное E. Bajetta с соавт. (2007) включено 40 пациентов местнораспространенными и метастатическими формами нейроэндокринных опухолей различной локализации (легкое, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт др.). У 13 пациентов установлены низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы, у 27 больных - высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли с прогрессированием заболевания на фоне терапии пролонгированными аналогами соматостатина. Среди больных нейроэндокринными карциномами прогрессия заболевания отмечена в 70% наблюдений. В то же время у пациентов с высокодифференцированными

нейроэндокринными опухолями опухолевый ответ или стабилизация заболевания отмечены в 78% наблюдений.

Выбор режима химиотерапии при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Предикторы эффективности лекарственной терапии – степень дифференцировки и стадия заболевания (классификация нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения, 2010 год). В недавно опубликованном исследовании N.C. Turner с соавт., (2010) показаны статистически достоверные различия в эффективности комбинированной химиотерапии стрептозотоцин, 5-ФУ, цисплатин при нейроэндокринных опухолях различной степени дифференцировки. Частота регресса опухолевых очагов при высокодифференцированных, умереннодифференцированных и низкодифференцированных нейроэндокринных карциномах составила 14%, 33% и 60%, соответственно. Зависимость частоты опухолевого ответа от степени дифференцировки опухоли показана и в других работах [39, 40]. Наиболее оправдано проведение комбинированной химиотерапии при нейроэндокринных карциномах, когда частота опухолевого ответа может достигать 28,29-70%, а также при прогрессировании нейроэндокринной опухоли на фоне терапии пролонгированными аналогами соматостатина. По всей видимости, в настоящее время для лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы следует рекомендовать следующую тактику химиотерапии. У больных с низкодифференцированными карциномами рекомендуется использовать режимы на основе цисплатина. У пациентов с высокодифференцированными опухолями поджелудочной железы, а также при нейроэндокринных опухолях умеренной дифференцировки (G2), на фоне прогрессирования заболевания целесообразно проводить комбинированную химиотерапию с включением стрептозотоцина. Проведение системной химиотерапии (с использованием режимов для лечения больных колоректальным раком) возможно при рецидиве или прогрессировании бокаловидноклеточного карциноида червеобразного отростка. При этом следует учитывать низкий уровень достоверности данных. Целесообразно и участие больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии. На рисунке 2 представлен алгоритм выбора лекарственной терапии у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, рекомендуемый президентом Европейской ассоциации по лечению нейроэндокринных опухолей (ENETS) проф., К. Обергом,

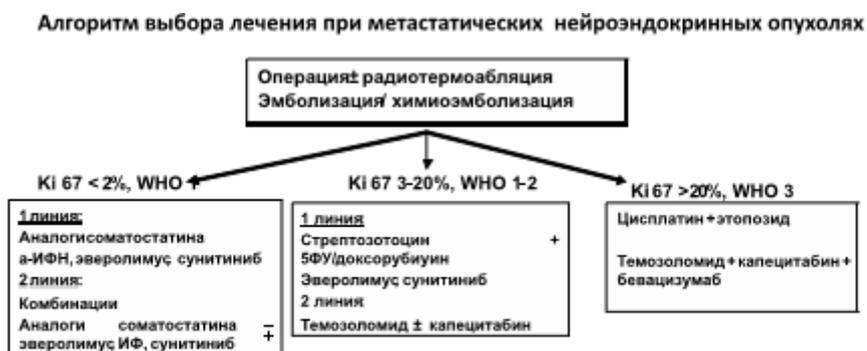


Рисунок 2. Алгоритм выбора медикаментозной терапии при нейроэндокринных неоплазиях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы по К.Е. Oberg, 2012¹.

Выбор режима химиотерапии при нейроэндокринных опухолях бронхов, легких и вилочковой железы

Стандартом лечения метастатических форм нейроэндокринных опухолей бронхов и вилочковой железы остается комбинированная терапия, предусматривающая использование цитостатиков и, при возможности,

хирургическое удаление опухоли. При выборе метода терапии не следует забывать, что эффективность 44цитостатиков при этой локализации нейроэндокринных опухолей не столь высока, за исключением мелкоклеточного рака легкого, при котором эффективность химиотерапии даже при диссеминированном процессе составляет 70%. Наиболее эффективными комбинациями при мелкоклеточном раке легкого являются схемы EP и иринотекан+цисплатин. Мелкоклеточный рак относят к опухолям чувствительным к цитостатикам. Однако заболевание остается неизлечимым, поэтому один из основных обсуждаемых вопросов – приемлемая стратегия терапии. Для карциноидов низкой степени дифференцировки и атипичных карциноидов промежуточной степени дифференцировки рекомендованные режимы химиотерапии предусматривают использование комбинации стрептозотоцин + 5-фторурацил или доксорубицин + 5-фторурацил. Клинический эффект продемонстрирован так же при назначении больным этой группы темозоламида. Препарат может использоваться как в монорежиме, так и в комбинации с капецитабином и бевацизумабом. При карциноидах с высокой пролиферативной активностью предпочтительно использование комбинированного режима химиотерапии цисплатин + этопозид. Однако следует учитывать, что данные о эффективности перечисленных цитостатиков и их комбинаций получены в 21, 45иссле дованиях с включением незначительного числа пациентов . В целом результаты химиотерапии неоднозначны, за исключением режимов на основе темозоламида (в монорежиме или в комбинации с капецитабином). Завершенных рандомизированных исследований с участием пациентов этой группы, которые могли бы служить основой для разработки клинических рекомендаций, в настоящее время нет. У больных с преимущественным метастатическим поражением печени, клиническими симптомами в качестве альтернативы системной химиотерапии может быть выполнена эмболизация, радиочастотная абляция или радиоэмболизация. Лучевую терапию в стандартном режиме используют для лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в головной мозг и кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор режима химиотерапии для лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы остается сложной задачей. Эффективность цитостатиков у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы с низкой пролиферативной активностью не высока. В то же время, проведение химиотерапии у больных с быстро прогрессирующими нейроэндокринными карциномами высокой степени злокачественности, особенно при нерезектабельных метастазах, невозможности выполнения радикального хирургического лечения и у пациентов с декомпенсированным гиперфункциональным синдромом целесообразно. Химиотерапия на основе препаратов платины может рассматриваться как стандарт лечения больных нейроэндокринными карциномами желудочнокишечного тракта и поджелудочной железы с агрессивным течением. По данным зарубежной литературы частота опухолевых ответов при терапии комбинаций стрептозотоцина, 5-ФУ и доксорубицина составляет около 30%, комбинации темозоламида с капецитабином – 35 - 40%. Стрептозотоцин и дакарбазин традиционно используют при неоперабельных высокодифференцированных НЭО, при анаплазированных формах предпочтение отдается комбинированному режиму цисплатин/этопозид. При низкодифференцированных нейроэндокринных карциномах могут быть рекомендована химиотерапия с включением цисплатина, оксалиплатина и этопозид. Частота опухолевых ответов достигает 40 - 60%. Остается отметить, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении и, возможно, новые режимы терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg KE: The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options, *Clinical oncology* 2012, 24:282-293
2. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO, Jr.: Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1984, 2:1255-1259
3. Janson ET, Ronnblom L, Ahlstrom H, Grander D, Alm G, Einhorn S, Oberg K: Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1992, 3:635-638
4. Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, Verschueren RC, Kema IP, de Bruijn HW, Postmus PE, Sleijfer DT, de Vries EG: Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers, *British journal of cancer* 1992, 66:850-855
5. Moertel CG, Hanley JA: Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome, *Cancer clinical trials* 1979, 2:327-334
6. Bukowski RM, Tangen C, Lee R, Macdonald JS, Einstein AB, Jr., Peterson R, Fleming TR: Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1992, 10:1914-1918
7. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Celio L, Vitali M, Beretta E, Seregini E, Bombardieri E: Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2002, 13:614-621
8. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregini E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L: 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors, *Cancer* 1998, 83:372-378
9. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Somma L, Buzzoni R: Doxifluridine: an active agent in advanced gastrointestinal cancer, *Tumori* 1995, 81:147-150
10. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology G: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23:4897-4904
11. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, Cheng E, Niedzwiecki D, Heelan R, Lippermann R: A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors, *American journal of clinical oncology* 1988, 11:490-495
12. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D: Streptozocindoxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced isletcell carcinoma, *The New England journal of medicine* 1992, 326:519-523
13. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma, *The New England journal of medicine* 1980, 303:1189-1194
14. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004, 22:4762-4771
15. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids, *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006, 4:526-547
16. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K: Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors, *Cancer* 1990, 65:1883-1890
17. Cheng PN, Saltz LB: Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma, *Cancer* 1999, 86:944-948

18. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Shulman LN, Mayer RJ, Bartel S, Fuchs CS: Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors, *American journal of clinical oncology* 2004, 27:485-488
19. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, 24:401-406
20. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Clark JW, Stuart K, Fuchs CS, Redston MS: O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009, 15:338-345
21. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007, 13:2986-2991
22. Gounaris I, Rahamim J, Shivasankar S, Earl S, Lyons B, Yiannakis D: Marked response to a cisplatin/docetaxel/temozolomide combination in a heavily pretreated patient with metastatic large cell neuroendocrine lung carcinoma, *Anti-cancer drugs* 2007, 18:1227-1230
23. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas, *Cancer* 2011, 117:268-275
24. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma, *The New England journal of medicine* 2005, 352:997-1003
25. Everhard S, Kaloshi G, Criniere E, Benouaich-Amiel A, Lejeune J, Marie Y, Sanson M, Kujas M, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Thillet J: MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas, *Annals of neurology* 2006, 60:740-743
26. Rhee JS, Kim RO, Chang HH, Lee J, Lee YM, Lee JS: Endocrine disrupting chemicals modulate expression of O(6)-methylguanine DNA methyltransferase (O(6)MGMT) gene in the hermaphroditic fish, *Kryptolebias marmoratus*, *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP* 2011, 153:141-149
27. Arnold CN, Sosnowski A, Schmitt-Graff A, Arnold R, Blum HE: Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system, *International journal of cancer Journal international du cancer* 2007, 120:2157-2164
28. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms, *Cancer* 1991, 68:227-232
29. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M, Rougier P: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin, *British journal of cancer* 1999, 81:1351-1355
30. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Oberg KE, Janson ET, Eriksson BK: Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors, *Cancer* 2001, 92:1101-1107
31. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R: Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours?, *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2007, 59:637-642
32. Auernhammer CJ, Goke B: Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin, *Gut* 2011, 60:1009-1021
33. Delaunoit T, Van den Eynde M, Borbath I, Demetter P, Demolin G, Pattyn P, Pauwels S, Peeters M, Roeyen G, Van Cutsem E, Van Hootegem P, Van Laethem JL, Verslype C, Hendlisz A: Role of chemotherapy in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: the end of a story?, *Acta gastro-enterologica Belgica* 2009, 72:4953

34. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, *The lancet oncology* 2008, 9:61-72
35. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, Bigiani N, Schirosi L, Casali C, Morandi U, Facciolongo N, Maiorana A, Bavieri M, Fabbri LM, Brambilla E: Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23:8774-8785
36. Yalcin S: Advances in the systemic treatment of pancreatic neuroendocrine tumors, *Cancer treatment reviews* 2011, 37:127-132
37. Oberg K: Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches, *Current opinion in oncology* 2012, 24:433-440
38. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, Papadopoulou A, Bell J, Kayani I, Toumpanakis C, Grillo F, Mayer A, Hochhauser D, Begent RH, Caplin ME, Meyer T: Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours, *British journal of cancer* 2010, 102:1106-1112
39. Rougier P, Mitry E: Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors, *Digestion* 2000, 62 Suppl 1:73-78
40. Oberg K: Chemotherapy and biotherapy in neuroendocrine tumors, *Current opinion in oncology* 1993, 5:110-120
41. Rougier P, Ducreux M: Systemic chemotherapy of advanced digestive neuroendocrine tumours, *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 1999, 31 Suppl 2:S202-206
42. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB, UK, Ireland Neuroendocrine Tumour S: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs), *Gut* 2012, 61:6-32
43. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R, Barcelona Consensus Conference p: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary, *Neuroendocrinology* 2012, 95:157-176
44. Oberg K: Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001, 12 Suppl 2:S111-114
45. Hamada S, Masago K, Mio T, Hirota S, Mishima M: Good clinical response to imatinib mesylate in atypical thymic carcinoid With KIT overexpression, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, 29:e9-10
46. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, Hobday TJ: Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors, *The American journal of gastroenterology* 2008, 103:475-483; quiz 484