

胃腸胰神經內分泌瘤的症狀與治療

毛蓓領^{1,2}

¹辜公亮基金會和信治癌中心醫院，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

「胃腸胰神經內分泌瘤 (gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumor; GEP NET)」大約有10種左右。能造成荷爾蒙症候群者謂之「功能性的 (functional) 腫瘤」，否則稱為「非功能性的 (nonfunctional) 腫瘤」。兩者之差異無法以免疫染色區分，因為非功能性的腫瘤也可分泌胜肽，但不會引起荷爾蒙導致的症狀。功能性的腫瘤可造成類癌症候群 (carcinoid syndrome)、若埃二氏症候群 (Zollinger-Ellison syndrome)、胰島素瘤 (insulinoma) 症候群、升糖激素瘤 (glucagonoma) 症候群、體抑素瘤 (somatostatinoma) 症候群、血管活性腸道胜肽瘤 (vasoactive intestinal peptidoma; VIPoma) 症候群等。非功能性的腫瘤症狀常為肝轉移或是腸道阻塞、穿孔、出血。神經內分泌瘤的治療第一是減輕荷爾蒙所造成的症狀，主要藥物是體抑素類似物 (somatostatin analogue)，如善得定 (octreotide) 和舒得寧 (lanreotide)。第二是去除惡性腫瘤組織，手術為主要治療方法；即便無法完全切除，也須盡可能施予減積手術 (debulking)。非外科療法包括化療、胜肽受體放射線療法 (peptide receptor radiotherapy)、射頻燒灼術 (radiofrequency ablation)、放射線栓塞療法 (radioembolization) 和標靶療法。標靶藥物有善得定長效緩釋注射劑 (octreotide-LAR)、癌伏妥 (everolimus) 和舒癌特 (sunitinib)。(生醫2011;4(1):43-56)

關鍵字：胃腸胰神經內分泌瘤 (gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumor)、功能性的腫瘤、非功能性的腫瘤、類癌症候群 (carcinoid syndrome)、若埃二氏症候群 (Zollinger-Ellison syndrome)、胰島素瘤 (insulinoma) 症候群、體抑素類似物 (somatostatin analogue)、標靶療法 (targeted therapy)

前言

消化系統為因應食物在消化道不同處有不同的處理，因而有各種調節細胞散佈在胰臟及胃腸道。這些

調節細胞能感受到局部環境的變化，並釋放荷爾蒙以指揮相關細胞作出適當的反應。這些具感受和分泌能力的「神經內分泌細胞」依其所製造的產物可分為下列幾種：

通訊作者：毛蓓領醫師

電話：886-2-2897-0011 ext 1732

傳真：886-2-2858-6134

地址：112 台北市北投區立德路125號辜公亮基金會和信治癌中心醫院

E-mail：bethmau@kfsyscc.org

- α 細胞分泌升糖激素 (glucagon)
- β 細胞分泌胰島素 (insulin) 和澱粉不溶素 (amylin)
- γ 細胞分泌胰臟多胜肽 (pancreatic polypeptide)
- D細胞分泌體抑素 (somatostatin)
- D2細胞分泌血管活性腸道胜肽 (vasoactive intestinal peptide; VIP)
- 親腸鉻細胞 (enterochromaffin cell; EC cell) 分泌血清素 (serotonin; 5-HT) 及另外三種物質 (褪黑激素 [melatonin]、鳥苷素 [guanylin]、P物質 [substance P])
- 類親腸鉻細胞 (enterochromaffin-like cell; ECL) 細胞分泌組織胺 (histamine)
- G細胞分泌胃泌素 (gastrin)
- Gr細胞分泌飢餓素 (ghrelin)
- I細胞分泌膽囊收縮素 (cholecystokinin)
- K細胞分泌胃抑胜肽 (gastric inhibitory peptide)
- L細胞分泌類升糖激素胜肽 (glucagon-like peptide) 及另外二種物質 (多胜肽 [polypeptide] YY和神經胜肽 [neuropeptide] Y)
- M細胞分泌促胃動素 (motilin)
- N細胞分泌神經降壓肽 (neurotensin)
- S細胞分泌胃泌激素 (secretin)

雖然在胃腸道中至少有12種神經內分泌細胞，胰臟也有4種神經內分泌細胞，但依所能分泌的荷爾蒙種類來看，目前發現的神經內分泌瘤只有10種左右。文獻中常常把發生於胃腸道和胰臟的神經內分泌瘤合併簡稱為「胃腸胰神經內分泌瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP NET)」。分析發現，近年來胃腸胰神經內分泌瘤病人的存活率頗有改善。但這是因為治療進步所致，而非因為病人獲得早期診斷而有早期治療之故。我們從文獻記載中發現，病人獲得診斷的年齡並沒有隨著時代進步而

提早，就知道GEP NET的診斷近年來並沒有明顯的進步。這很可能是因為不熟悉此類腫瘤的臨床表徵，以致沒想到神經內分泌瘤的診斷之故。本文的目地即是對GEP NET的症狀作系統性的回顧，並對治療的進步作一整理。

臨床表徵

神經內分泌系統的腫瘤細胞可以分泌各種荷爾蒙，而分別產生不同的症候群。臨床上，我們可根據病人是否出現荷爾蒙相關的症狀而將神經內分泌瘤區分為「功能性 (functional)」及「非功能性的 (nonfunctional)」兩種。簡單地說，功能性者即腫瘤會分泌胜肽等物質而使病患出現相關的症狀；反之，則為非功能性的神經內分泌瘤。一般而言，荷爾蒙症狀的嚴重度和腫瘤大小是無關的。

神經內分泌瘤當然也可以分泌胜肽，但不引起荷爾蒙相關的症狀，例如胰臟多胜肽分泌瘤 (pancreatic polypeptide-secreting tumors; PPomas) 的病人，其血清中的胰臟多胜肽濃度升高，而且腫瘤之免疫組織染色也呈現陽性，但卻無臨床症狀。雖然這會被歸入非功能性的神經內分泌瘤，但這和完全不產生也不分泌荷爾蒙之腫瘤比起來，似乎也並非完全沒有功能。所以，「非功能性」一詞似乎有點語意學上的混淆。有人認為，用「非症候群的 (nonsyndromic)」來描述，會比用「非功能性的」清楚多了；因此，建議用「症候群的 (syndromic)」來取代「功能性的」一詞。不過也有不少專家認為沒必要如此細分，因為只要腫瘤不產生荷爾蒙的症狀，實在沒有必要去管到底細胞有無分泌胜肽，因為這完全沒有臨床意義。因此，小於0.5公分的微腺瘤 (microadenoma)，即便能分泌荷

爾蒙也無法產生臨床症狀，所以一定是非功能性的腫瘤了。根據此簡單之「功能性的」及「非功能性的」二分法，我們就不必驚訝為什麼胰臟的非功能性神經內分泌瘤中，竟然九成以上的腫瘤能分泌嗜色顆粒A (chromogranin A; CgA)、九成以上能分泌嗜色顆粒B (CgB)、六成能分泌胰臟多勝肽、四成能分泌阿爾發人類絨毛膜性腺激素 (α -human chorionic gonadotropin; α -hCG)、二成能分泌貝塔人類絨毛膜性腺激素 (β -hCG)。

除了荷爾蒙的症狀外，有些GEP NET伴隨於一些遺傳疾病，如第一型多發性內分泌贅瘤 (multiple endocrine neoplasia type 1; MEN-1)、逢希伯-林道症候群 (von Hippel-Lindau disease)、神經纖維瘤 (neurofibromatosis) 和結節性硬化 (tuberous sclerosis)。因此臨床症狀又更加複雜而令人困惑。這部份的遺傳疾病表徵，在此就不描述了。

非功能性神經內分泌瘤的症狀

約一半的GEP NET為非功能性的。由於非功能性的神經內分泌瘤不會引發內分泌症狀，因此除非出現癌症轉移表徵，否則臨床症狀通常不明顯而易被忽略。這也難怪有一到二成的胰臟非功能性神經內分泌瘤是意外發現的。由於非功能性的腫瘤常發現得較晚，所以在診斷出來時腫瘤往往比功能性的腫瘤大顆，而且也較常發生轉移。據統計，胰臟的非功能性神經內分泌瘤，七成在診斷出來時已超過5公分；六到九成則已轉移到肝臟。

一般而言，非功能性的神經內分泌瘤常常在症狀出現2年後才能確立診斷；胰臟的非功能性神經內

分泌瘤則拖更久，平均是在症狀出現5年後才診斷出來。有的病例甚至拖上20年才被診斷出來。因為較晚才診斷出來，所以病人的年齡較大。譬如小腸的病例在診斷確定時平均年齡為63歲；直腸的病例則平均年齡為66歲。

非功能性神經內分泌瘤的臨床表現常常肇因於肝臟的轉移或是腸道的機械因素 (mechanical issue)，如阻塞、穿孔、出血。以小腸的非功能性神經內分泌瘤為例，五成病人有腹痛、三成出現阻塞、二成以腹部腫瘤呈現、一成為出血。直腸的腫瘤則為：四成出血、二成便秘、一成腹瀉。而胰臟的腫瘤則為：三到八成腹痛、二到四成黃膽及其他症狀 (體重減輕、疲倦、出血)。

類癌症候群

功能性神經內分泌瘤的症狀中，最為人所知的就是「類癌症候群 (carcinoid syndrome)」。此症候群的組合包括潮紅、腹瀉、支氣管緊縮、水腫和纖維化之心臟病。潮紅和腹瀉為類癌症候群最常見的症狀，近九成病人有此主訴，腹瀉也大都伴有潮紅之發作。所謂潮紅就是上半身 (尤其是頭頸部) 的膚色變成深紅到紫色。潮紅常伴隨著皮膚發熱，有時還會發癢、流淚、臉部浮腫和腹瀉。在疾病初期潮紅的發作歷時較短，約2至5分鐘即可退掉；三到七成的病人在此階段會出現腹瀉。到了疾病晚期潮紅發作的時間就變得較長，可達數小時之久；七到八成的病人在此階段會出現腹瀉。壓力、酒精、運動、食物 (如乾酪)、藥物 (如兒茶酚胺 [catecholamine]、五肽胃泌素 [pentagastrin]、血清素再吸收抑制劑 [serotonin reuptake inhibitor]) 都可加重潮紅之發作。除了潮紅和腹瀉之外，類癌症候群的病人還可能患有哮喘

(不到二成)及類似癩皮病 (pellagra-like) 之皮膚病變 (不到四分之一)。所謂「類癌危機 (carcinoid crisis)」即病人出現強烈的潮紅、腹瀉、腹痛、心悸過度、高血壓或低血壓；若處置不當，病人有立即的生命危險。「類癌危機」可無緣無故地突然發生，也可因壓力、麻醉、化療、或切片檢查而誘發。通常這類病人先已有較強烈的症狀或尿中5-羥吲哚乙酸 (5-hydroxyindolacetic acid; 5-HIAA) 值超過200 mg/天。

四分之一到一半的類癌症候群病人有右心瓣膜疾病，這是心內膜纖維化所造成的。疾病初期會有一成的病人出現心臟病；到了疾病晚期則更多病人有心臟病 (文獻指出可高達六成)。有心臟纖維化的病人，八成會發生心臟衰竭。纖維化主要發生在右側心臟，幾乎都有三尖瓣的病變；近九成有肺動脈瓣的病變。瓣膜病變中，約有九成出現瓣膜閉鎖不全，而將近一半為瓣膜狹窄。約三成的病例發生左側心臟 (主要是僧帽瓣) 的病變。有觀察發現，血中血清素超過1000 g/mL的病人較易出現心臟纖維化。這可能和心臟瓣膜能高度地表達5-羥色氨2B (5-hydroxytryptamine 2B; 5HT2B) 受體有關，因為類癌分泌的血清素可藉由刺激5HT2B受體而調昇貝塔轉化生長因子 (transforming growth factor β ; TGF β) 及膠原纖維的合成。纖維化可使瓣膜縮小以及肺動脈瓣狹窄，而三尖瓣則因為閉鎖不全而造成血流逆流。腸繫膜血管因纖維化而阻塞以致腸子缺血及大片的壞死。其他部位的纖維化包括後腹膜纖維化 (可造成輸尿管阻塞)、陰莖的佩洛尼氏病 (Peyronie's disease) 及腹膜纖維化。估計約有一半的類癌症候群病例出現腹膜的纖維化。

許多類癌症候群的症狀是由血清素所引起的，

譬如腹瀉、心瓣膜病變和「類似癩皮病」之皮膚病變。血清素是由色氨酸 (tryptophan) 轉變而成，由於腫瘤細胞可將高達一半之飲食中的色氨酸轉變為血清素，因此色氨酸會被過度消耗，而使得菸鹼酸 (niacin) 製造不足。這就是為什麼有的病人會有「類似癩皮病」的原因。潮紅和血清素無關，而與組織胺及其他媒介物有關；哮喘則與血清素及組織胺兩者都有關係。腹瀉則和前列腺素E2 (prostaglandin E2) 及速激肽 (tachykinin) 有關。

由於血清素會被肝臟代謝，因此在絕大多數 (約九成) 的病例中，腫瘤需要先轉移到肝臟才有機會釋放血清素到循環系統中。然而有少數的病例其腫瘤可直接釋放血清素到循環系統中，因此即便沒有肝臟轉移，也可產生類癌症候群。據統計類癌症候群大都 (佔六到七成) 由中腸 (foregut) 的神經內分泌瘤造成的；由前腸 (foregut) 的腫瘤造成的不到三成；由後腸 (hindgut) 的腫瘤所造成的則更少，還不到一成；至於由胰臟的神經內分泌瘤所引起的，則更是罕見。

在此必須強調的是，並非所有能製造血清素的神經內分泌瘤都能引起類癌症候群。以免疫組織化學染色來分析，八成半的中腸神經內分泌瘤為血清素陽性^{1,2}，但不到四成的病人有類癌症候群^{3,4}。三分之一的前腸神經內分泌瘤及四到八成的後腸神經內分泌瘤為血清素陽性^{1,2,5}，但這些病人卻很少會有類癌症候群。

若埃二氏症候群

當血中有高濃度的胃泌素時，病人會罹患嚴重的消化性潰瘍及相關的症狀，此謂之「若埃二氏症候群

(Zollinger-Ellison syndrome)」。潰瘍通常出現在十二指腸，但也可發生於不尋常的部位，而且多半不會有幽門螺旋菌感染（不到五成的病例）。而相反的，尋常的消化性潰瘍病例九成以上有此細菌感染。在美國大約每千例十二指腸潰瘍中即有一例是「若埃二氏症候群」。

除了潰瘍之外，七成以上的病人有腹痛、三到七成有腹瀉、三成有胃食道逆流。有些病人還會出現消化不良。由於有一到二成的病人只會出現腹瀉而已，因此對於不明原因之長期腹瀉病人，「促胃泌素瘤（gastrinoma）」應納入鑑別診斷之一。由於促胃泌素瘤造成的腹瀉可用鼻胃管抽吸來阻斷，所以臨床上可用此特徵來和其他分泌型的腹瀉作區別。

促胃泌素瘤大都位於三角地帶（其上方為總膽管、下方為十二指腸的第三部位、內側為胰臟的頭頸部）。最常出現於十二指腸（五到七成），其次為胰臟（二到四成）；即便是在MEN-1，此瘤也較常出現於十二指腸（七到九成）和胰臟（一到三成）。雖然G細胞瘤（亦即能製造促胃泌素的神經內分泌瘤）可發生於腸繫膜、淋巴結、膽管、肝臟、胃、腎臟莖膜及卵巢。但是目前所知，只有長在十二指腸、胰和卵巢的腫瘤能造成「若埃二氏症候群」。不過有研究報告指出，還是有一成半的「若埃二氏症候群」病例找不到原發腫瘤⁶。

約四分之三的促胃泌素瘤為偶發的，其中六成出現在男性病人，平均年齡為50歲。約四分之一的病人有MEN-1，發病年齡平均為40至45歲，其中七成以上的病人先出現副甲狀腺亢進的現象如高血鈣。由於促胃泌素瘤病人之治療端視有無MEN-1而定，因此所有「促胃泌素瘤」的病人都必須詢問家族史，並且還要

測量血漿之鈣離子、促乳素（prolactin）及其他荷爾蒙（如副甲狀腺素和生長激素）的濃度。假如病人有作內視鏡切片的話，顯微鏡下可看到胃部的壁細胞及類親腸鉻細胞增生，這是因為促胃泌素之刺激所致。

胰島素瘤症候群

胰島素瘤（insulinoma）病人最常見的臨床症狀為低血糖（40-50 mg/dL），尤其是空腹時。當血糖過低時兒茶酚胺的分泌會增加，這會使病人冒汗、發抖、心悸、噁心、焦慮。這些症狀都可用靜脈注射葡萄糖減緩。以上三項（亦即低血糖值、低血糖症狀、以及注射葡萄糖可解除症狀）構成了所謂的惠普爾氏三徵（Whipple triad）。嚴重時病患可出現精神混亂、頭痛、定向力缺失、視力困難、不合理的行為、非典型癲癇、昏迷等等所謂的「神經血糖症狀（neuroglycemic symptom）」。

絕大多數的胰島素瘤長在胰臟，但約1.8%的病例出現在其他部位。最常見的地方是十二指腸，其他部位則包括迴腸、空腸、胃、脾門、胃脾韌帶、肺臟、子宮頸和卵巢。胰島素瘤病人平均發生年齡為40至50歲。幼兒若出現高胰島素血症的話，絕大多數是因為胰島母細胞增殖（nesidioblastosis）所致，真正胰島素瘤的病例只佔約2.5%⁷。幼兒病例若不治療，會造成智障。

升糖激素瘤症候群

升糖激素瘤（glucagonoma）產生的症狀⁸包括皮膚的「移動性壞死溶解紅斑（migratory necrolytic erythema）」（七到九成）、體重減

輕（七到九成）、葡萄糖不耐受性或輕微的糖尿病（四到九成）、貧血（三到八成）、腹瀉（二到三成）及血栓栓塞（一成多）。此外，還可出現口炎（stomatitis）、唇炎（cheilitis）、萎縮性舌炎（atrophic glossitis）、禿髮、甲鬆動（onycholysis）、外陰陰道炎、尿道炎和憂鬱症。四分之一以上的病人有低氨基酸血症（hypoaminoacidemia）。「移動性壞死溶解紅斑」之皮膚病變，開始時為鼠蹊或屁股等兩皮膚接觸處之環狀紅斑，接著隆起出現水疱，然後往下肢蔓延，皮膚炎時好時壞。幾乎所有的升糖激素瘤都長在胰臟。

體抑素瘤症候群

糖尿病、膽結石、胃酸過低及脂肪痢（steatorrhea）構成體抑素瘤症候群（somatostatinoma）。症候群的表現程度不見得會和血中「體抑素」的濃度成比例。由於「體抑素」的作用是抑制其他的神經內分泌細胞，所以病人可因「胰島素」分泌受抑制而出現輕微的糖尿病，但也可因「升糖激素」分泌受抑制，反而出現低血糖（大約有一成的病人是如此）。

D細胞瘤（亦即能製造體抑素的神經內分泌瘤）主要長在胰臟（佔六到七成）和十二指腸，偶爾出現於肺臟和甲狀腺。根據統計，胰臟D細胞瘤的病人九成以上有糖尿病、膽結石、腹瀉、體重減輕；八成以上有胃酸過低（hypochlorhydria）和脂肪痢。小腸D細胞瘤的病人七成出現體重減輕、四成多有膽結石、近四成有腹瀉、二成有糖尿病、一成有脂肪痢、一成有胃酸過低。由於這些症狀的特異性不高，所以有些學者不承認這個症候群的存在。而有些專家認為只有胰臟的「D細胞瘤」才會造成症候群，所以，體抑素

瘤只出現在胰臟。不管怎麼樣用「D細胞瘤」來稱呼此腫瘤總不會錯。

血管活性腸道胜肽瘤症候群

血管活性腸道胜肽瘤（vasoactive intestinal peptidoma; VIPoma）症候群又謂之瓦馬二氏症候群（Verner-Morrison syndrome）和WDHA症候群：WD指的是水性腹瀉（watery diarrhea），H指的是低血鉀（hypokalemia），A指的是胃酸缺乏（achlorhydria）。這是因為由28個氨基酸所組成的血管活性腸道胜肽可刺激小腸氯離子分泌，抑制胃酸的分泌和刺激平滑肌收縮及血管擴張。

病人全都有水性腹瀉，通常一天可達一公升，七成左右的病人甚至可腹瀉三公升以上。所以此病又謂之胰霍亂（pancreatic cholera）。因而若病人水瀉量不大（700毫升以下），則要懷疑可能不是血管活性腸道胜肽瘤症候群所造成的。即使病人斷食再以鼻胃管吸抽，水瀉還是不會中止；這種腹瀉方式和若埃二氏症候群的腹瀉很不相同。八成以上的病人常因水瀉而出現低血鉀和脫水，以致極度衰弱。近乎一半的病人有高血糖，五到八成的病人出現胃酸過低，四分之一到一半的病人有高血鈣（但副甲狀腺功能正常），二成病人出現皮膚潮紅，少數病人有脂肪痢，有些病人有低血鎂（hypomagnesaemia）及強直性痙攣（tetany）。

血管活性腸道胜肽瘤症候群只發生在分化良好的神經內分泌瘤。能分泌血管活性腸道胜肽荷爾蒙的腫瘤，八、九成在胰臟，少數在腸道，為數更少的病例出現在其他部位⁹，如食道¹⁰和腎臟¹¹。有些嗜鉻母細胞瘤、神經節神經細胞瘤（ganglioneuroma）和神經

節神經母細胞瘤 (ganglioneuroblastoma) 也會分泌血管活性腸道胜肽，尤其是兒童病患。這類的血管活性腸道胜肽瘤三分之二長在後腹壁，三分之一長在胸腔中膈。

其他功能性之神經內分泌瘤

生長荷爾蒙釋放因子瘤 (growth hormone-releasing factor tumor; GRFoma) 可分泌生長荷爾蒙釋放因子 (由44個氨基酸所組成的胜肽) 而造成肢端肥大病。病人幾乎都是MEN-1患者。此腫瘤大約一半長在肺臟、約三成出現於胰臟、不到一成出現於小腸、略超過一成發生於身體其他部位。病人平均年齡為38歲，七成有高催乳激素血症 (hyperprolactinemia)、四成有「若埃二氏症候群」、四成有庫辛氏症候群 (Cushing's syndrome)。

促腎上腺皮質荷爾蒙 (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) 分泌瘤病人除了庫辛氏症候群外，也常有其他內分泌的症候群，最常見的是「若埃二氏症候群」，但這也只要一成多而已。反過來說，「若埃二氏症候群」的病人，只有5%表現典型的庫辛氏症候，即便「若埃二氏症候群」合併MEN-1，也只有二成的病人表現出典型的庫辛氏症候。

神經調壓素瘤 (neurotensinoma) 常會造成低血鉀、體重減輕、低血壓、發紺、潮紅和糖尿病。雖然水瀉及皮疹可出現於胰多胜肽瘤 (pancreatic polypeptidoma; PPomas) 的病人，但此腫瘤基本上無特定的表徵而常被歸入非功能性的腫瘤。

腫瘤部位與症狀的關係

一般而言，前腸的神經內分泌瘤通常含較低量的血清素、常分泌多種荷爾蒙、有時因分泌促腎上腺皮質荷爾蒙或5-羥色氨酸 (5-hydroxytryptophan; 5HTP) 而造成非典型類癌症候群 (atypical carcinoid syndrome)、也較能轉移到骨骼。中腸的神經內分泌瘤通常有高含量的血清素，很少會分泌5-羥色氨酸或促腎上腺皮質荷爾蒙，但常分泌速激肽—如P物質、K物質 (substance K)、神經胜肽。中腸的腫瘤轉移後常造成類癌症候群。但很少見骨轉移。後腸的神經內分泌瘤含多種胜肽、但很少會分泌5-羥色氨酸或促腎上腺皮質荷爾蒙、也很罕見類癌症候群，但可轉移到骨骼。

治療

神經內分泌瘤的治療可從兩個層面著手：

(1) 減輕荷爾蒙所造成的症狀，(2) 減低惡性腫瘤危害生命。前者主要是透過腫瘤細胞的體抑素受體 (somatostatin receptor; SSTR) 使荷爾蒙的分泌減少。後者的目標包括「疾病的控制」，因此，只要治療能達到「穩定的病況 (stable disease; SD)」就算是有效。當然能得到部份反應 (partial response; PR) 甚至完全反應 (complete response; CR) 當然就更好了。研發的新藥若能延緩「腫瘤惡化時間 (time to tumor progression; TTP)」或延長「無惡化存活期 (progression free survival; PFS)」，甚至增加「整體存活率 (overall survival; OS)」，對病患而言都是好消息。

荷爾蒙症狀的處理

「胰島素瘤」病人的低血糖，可用多餐來應付，甚至病人在睡覺中還得叫醒來進食。若需使用藥物，

可用二氮嗪 (diazoxide) (每天150-800 mg)，此藥能抑制胰島素的分泌，大約50-60%的病人有效。其他應付低血糖的藥還包括維拉帕米 (verapamil) 及癩能停 (diphenylhydantoin)。經由靜脈補充氨基酸可減輕「升糖激素瘤」病人的皮膚症狀¹²。對於「促胃泌素瘤」的病人，可用胃抑泌藥物來控制胃酸的分泌。其中首選藥物為質子幫浦抑制劑 (proton-pump inhibitor)，因為它的藥效長且強，每天服藥一、兩次即已足夠，但藥量要用足 (每天可用60至120毫克，而一般情況為每天80毫克)。此外，H₂受體拮抗劑也很有效，不過一天需用藥3到6次。若病人同時有MEN-1及副甲狀腺亢進，則應改善副甲狀腺的情況，此可提高胃抑泌藥物的藥效以及降低「基礎胃酸分泌」。血管活性腸道肽瘤症候群的治療首先要矯正病人的脫水、低血鉀及其他電解質的流失。有些病人每天須補充水份高達5公升及鉀離子350 meq以上。

對於「類癌症候群」的病人，要教導病患如何避免增加潮紅的發作以及在飲食補充菸草醯胺 (nicotinamide)。潮紅和血清素無關而與組織胺及其他媒介物有關，因此可用H₁和H₂抑制劑來預防。此外，還須以利尿劑治療心臟衰竭、以口服支氣管擴張劑治療哮喘、以止瀉藥 (如樂必寧 [loperamide] 或狄芬諾西萊 [diphenoxylate]) 治療腹瀉。若效果不佳，則需使用血清素受體拮抗劑 (serotonin receptor antagonist)。血清素受體有14種，然而目前已知的拮抗劑卻很少。塞浦希 (cyproheptadine) 和酮色林 (ketanserin) 為5HT₁與5HT₂受體之拮抗劑，對腹瀉有效。30-100%的腹瀉可用酮色林控制。但此類藥物無法用來治療潮紅。美西麥角 (methysergide) 亦屬於這類的藥，因會導致後腹腔纖維化而較少被使用。卓弗蘭 (ondansetron)、

耐嘔伴 (tropisetron) 及羅腸欣 (alosetron) 為5HT₃受體之拮抗劑，幾乎100%的腹瀉和噁心都可被這些藥物所控制。此類藥物也可減輕潮紅的程度。合併使用H₁與H₂受體之拮抗劑 (如苯海拉明 [diphenhydramine] 加上希美得定 [cimetidine] 或善胃得 [ranitidine]) 可用來控制前腸類癌症候群之潮紅。干擾素 (interferon; IFN) α 和肝動脈栓塞 (hepatic artery embolization) 也可用來控制類癌症候群的症狀。四成的病人可用干擾素 α 控制症狀；四分之三的病人可用肝動脈栓塞控制症狀；若合併使用干擾素 α 和肝動脈栓塞，則將近九成病人的潮紅及四成以上病人的腹瀉可受到控制。若使用5-氟還尿嘧啶 (5-fluorouracil; 5-FU)、阿黴素 (doxorubicin)、順鉑 (cisplatin) 或絲裂黴素 (mitomycin) 作肝動脈化療栓塞 (chemoembolization)，則七成左右病人的症狀可被控制。肝動脈栓塞的副作用是噁心、嘔吐、疼痛、發燒及死亡 (5-7%)。

除了上述方法外，功能性神經內分泌瘤的症候群還可使用「體抑素類似物 (somatostatin analogue)」來控制，因為大約80%的神經內分泌瘤有SSTR¹³。通常六成以上的病人可得到症狀上的改善。體抑素的人工合成類似物 (synthetic analogues) 於八零年代研發出來，有善得定 (octreotide) 和舒得寧 (lanreotide) 兩種。它們主要是結合到SSTR₂，也稍微能結合到SSTR₃和SSTR₅。由於一半以上的「胰島素瘤」沒有SSTR₂，所以「胰島素瘤」對體抑素類似物的反應較差¹⁴，大約40%的胰島素瘤病人能以善得定治療。使用善得定要小心，因為它也可抑制升糖激素的分泌，而使低血糖更加惡化。兒童的胰島母細胞增殖不是胰島素瘤，症狀是可以善得定來控制的。善得定或舒得寧可改善「升糖激素瘤」病人的皮膚病變 (四分之三有效)；此藥對體重減輕、疼

痛、腹瀉也有助益，但是無助於葡萄糖的不耐受性。生長荷爾蒙釋放因子瘤病人也可用善得定或舒得寧治療，四分之三以上的病人有療效。近九成的血管活性腸道胜肽瘤腹瀉可用善得定控制，少數反應欠佳者可合併使用糖皮質激素（glucocorticoid）。

在「類癌症候群」治療方面，善得定能控制腹瀉和潮紅（八成有效），也可使尿中5-羥吲哚乙酸的量降低一半以上（七成的病人可見此效果）。症狀輕微者，每8小時皮下注射100 μg ，嚴重者每天使用劑量可達3000 μg 。約40%的病人於使用4個月後因藥效減少而需增加劑量。體抑素類似物也可用來治療「類癌危機」的病人；在手術、麻醉、化療前24到48小時，使用此藥（每6到8小時皮下注射150-250 μg ）可避免症狀發作。

一天注射3到4次體抑素類似物的情況，已因長效劑型（善得定長效緩釋注射劑〔octreotide-LAR〕及舒得寧長效型注射凝膠劑〔lanreotide autogel〕）的研發成功而獲得改善。譬如，一個月注射一次30 mg的善得定長效緩釋注射劑可使血中濃度維持在1 ng/mL長達25天。然而大約有一半的病人在一年內對這些體抑素類似物產生抗藥性¹⁵。Pasireotide（SOM230）是近年來新研發的體抑素類似物由於它對SSTR有更強的親和力，所以25%對善得定長效緩釋注射劑治療無效的（腹瀉和潮紅）的病人，可以用pasireotide（每天皮下注射兩次1200 μg ）來控制¹⁶。BIM-23A760亦為新研發的藥物，它能結合SSTR。此藥是否能用來控制類癌症候群的症狀，尚待證實。注射體抑素之人工合成類似物有一些副作用，除了預期的局部疼痛外，還有葡萄糖耐受力受損、胃腸不適、脂肪痢以及膽結石（發生率約五成，將近一成需外科治療）。

若荷爾蒙的問題在外科治療後持續存在，那麼化學療法（詳述於後）是另一種選擇。譬如轉移之「胰島素瘤」在術後仍出現持續性的「高胰島素血症（hyperinsulinemia）」，除了可用二氮嗪（100 mg 每天三次）治療之外¹⁷；還可用化療藥物如鏈佐黴素（streptozotocin）（每天劑量為每平方米體表面積500 mg，連續使用5天）加上5-氟還尿嘧啶（每天劑量為每平方米體表面積400 mg，連續使用5天）來治療¹⁸。

外科治療

對於胃腸道之神經內分泌瘤，手術為首選治療方式。切除的範圍視腫瘤部位和大小而定。胃部的第一型和第二型神經內分泌瘤，若<1公分，則用內視鏡切除應已足夠¹⁹；若>2公分或有局部侵犯，則可作全胃切除（total gastrectomy）或胃竇切除（antrectomy）；若大小在1至2公分間，則目前尚無共識。通常>1公分的腫瘤80%可以用胃竇切除治療²⁰。對於>2公分之第三型神經內分泌瘤，則切除腫瘤加上淋巴結廓清應已足夠。

小腸腫瘤的治療方式為完全切除加上局部淋巴結切除。十二指腸之小顆的「體抑素瘤」可以用局部切除方式處理。對於2公分以上或侵犯超過肌肉層之闌尾腫瘤，需要作右側半結腸切除。2公分或以下之闌尾腫瘤，通常切除闌尾即已足夠；但有些專家建議1至2公分者還是宜作右側半結腸切除。若闌尾腫瘤<2公分但卻侵犯闌尾繫膜（mesoappendix），此類病人大概1%有淋巴結侵犯。對於這類的腫瘤如何手術治療，目前尚無定論；有的專家認為無關緊要，切除闌尾即可²¹；有的專家認為該作右側半結腸切除加上淋巴結廓清術²²⁻²⁵。

2公分或以下之直腸腫瘤可作局部切除有的專家認為<1公分之直腸腫瘤用內視鏡作局部切除即可^{26,27}；但有些專家建議，1至2公分的腫瘤還是宜作大範圍局部全層切除（wide local full-thickness excision）。對於2公分以上之直腸腫瘤則須作大範圍之手術如低前位切除（low anterior resection）或「腹與會陰切除（abdominoperineal resection）」。

對於胰臟之腫瘤，胰島素瘤病人皆應接受外科治療，大概75-95%的病人可用手術治癒。術前禁食期務必要經靜脈給予葡萄糖。若病人以二氦嗪治療，則在術前起碼要停藥一星期，以免手術中出現低血壓。約10%的胰島素瘤病人為MEN-1而有多顆腫瘤，但其中只有一顆為胰島素的主要分泌者，手術時要把涵蓋那顆腫瘤的區域全部切掉。至於如何找出那顆主要的禍源，則可藉用術中測量如「動脈內鈣刺激（intra-arterial calcium challenge）」來尋找²⁸。幼兒之高胰島素血症，主要是因胰島母細胞增殖所造成，將胰臟切除95-98%即可矯正低血糖²⁹，若手術後仍未達到正常血糖值的話，可接著用善得定治療。無肝臟轉移的「促胃泌素瘤」病例（約40%）或非MEN-1之病患，約三成可用外科治癒，外科醫師應儘可能尋求手術治癒的可能。在開刀時要找到「促胃泌素瘤」到底藏在胰臟的什麼地方不是件容易的工作。外科醫生可於術中觸摸加上超音波偵測，如此大概90-98%可找到胰臟中的促胃泌素瘤。至於要在開刀時找到十二指腸的促胃泌素瘤那就更加困難了。雖然外科醫生可於術中觸摸，但往往需要將十二指腸切開（duodenotomy）才能找得到腫瘤。大多數的血管活性腸道胜肽瘤可藉遠端胰臟切除治療；若手術時在胰臟中找不到腫瘤，那麼要仔細察看腎上腺和後腹腔組織。升糖激素瘤手術治癒率約30%左右；約三分之一的病人在術後有栓塞的併發症，因此術前應給予肝素（heparin）。未

有廣泛性肝臟侵犯之體抑素瘤或生長荷爾蒙釋放因子瘤，外科為首選治療方式。胰臟頭部之體抑素瘤在以惠普爾氏切除（Whipple resection）處理前，要先排除是否已有肝臟轉移。此外，病人開刀時應一併作膽囊切除，即便病人並無膽結石也應如此處理。

如果在確診時已出現腫瘤轉移，那麼就無法作根治性的外科切除了。然而若術前評估，九成以上轉移到肝臟的腫瘤可以被切除的話，就值得作細胞減量手術（cytoreductive surgery），亦即減積手術（debulking）。一般而言，肝臟轉移的病人約一到二成可施予減積手術。手術時不必刻意講究寬的切緣（wide margin）；此外，必要時可施行剷除（enucleation）或楔狀切除（wedge resection）^{30,31}。總之，減積手術常使用在無法以外科切除治癒的腫瘤，如升糖激素瘤、體抑素瘤和血管活性腸道胜肽瘤。對於無法切除的肝轉移病例，是否需要切除原發腫瘤，目前則還未有定論。不管是那一種神經內分泌瘤，如果肝臟中轉移的病灶無法以手術切除，那麼可考慮肝臟移植³²，尤其是只限於肝臟轉移之年輕病患。

惡性腫瘤之非外科治療

化學療法一向被視為「無法以手術治療之癌症」的治療利器，然而胃腸道之神經內分泌瘤對化療的反應普遍不好，有療效者不到40%。幸好，胰臟之神經內分泌瘤對化療的反應較好³³。合併使用鏈佐黴素與阿黴素可使30-70%的胰臟神經內分泌瘤縮小。一般而言，分化良好的腫瘤對化療反應不如分化不良之腫瘤。例如分化不良之胰臟神經內分泌瘤，67%對順鉑或癌妥滅（etoposide）化療有反應，而分化良好之胰臟神經內分泌瘤只有些微反應而已譬如轉移

的「升糖激素瘤」對化療反應就是不太好。帝盟多（Temozolomide）為較新研發的烷化劑（alkylating agent），在一項臨床試驗治療前腸（含肺臟及胰臟）的神經內分泌瘤中發現，15%可達到PR，53%有SD³⁴（註：PR, SD, CR, TTP, PFS等中譯請見第49頁）。

與其他癌症不同的是，大多數（>80%）的神經內分泌瘤在細胞膜上有SSTR。由於SST/SSTR複合體會進入細胞裡，因此從1992年開始就有專家用「胜肽受體放射線療法（peptide receptor radiotherapy; PRRT）」來治療神經內分泌瘤。常用的放射性物質¹¹¹In可釋放 γ 射線；⁹⁰Y可釋放 β 射線，組織穿透力達12 mm；¹⁷⁷Lu可釋放 β 和 α 射線，組織穿透力有2 mm。前兩者（¹¹¹In和⁹⁰Y）在縮小腫瘤方面效果差不多，¹⁷⁷Lu則較佳。研究指出，以⁹⁰Y-DOTATOC治療神經內分泌瘤，可達到30%的PR³⁵⁻³⁷；以¹⁷⁷Lu-DOTA-tate治療，則可達到2%的CR、28%的PR和51%的SD³⁸。

近年來，有些醫師使用射頻燒灼術（radiofrequency ablation; RFA）甚至內視鏡的RFA來取代細胞減量手術⁷。此外，肝臟栓塞或化療栓塞，也都可以減少腫瘤的體積。如果病患之神經內分泌瘤無SSTR，或者轉移病灶只局限在肝臟的話，那麼可考慮使用放射線栓塞療法（radioembolization），也就是經由肝動脈注射⁹⁰Y標記的樹脂微球（resin microsphere）。有研究指出，使用劑量中位數為1.14GBq的治療，可達到2.7%的CR、60.5%的PR和22.7%的SD³⁹。

由於刺激SSTR2和SSTR3能導致凋亡，此外，SSTR2還有抗血管的活性（anti-angiogenic activity）⁴⁰，因此，對SSTR2有較強親和力之善得定和舒得

寧，在理論上應可成為抑制腫瘤生長的標靶藥物。果然不出所料，2009年發表的PROMID臨床試驗報告即顯示，對於中腸之分化良好的神經內分泌癌，不論是功能性的還是非功能性的腫瘤，善得定長效緩釋注射劑（30 mg q4w）都比安慰劑有效。因為TTP在用藥組為14.3個月，而在對照組（使用安慰劑）為6個月；SD在用藥組為66.7%，而在對照組則為37.2%。更進一步分析發現，肝臟腫瘤負荷（hepatic tumor load）<10%的病人或原發病灶已切除者，有更好的療效。除了善得定長效緩釋注射劑之外，近年來新的標靶藥物陸續出現，其中較被看好的是癌伏妥（everolimus）和舒癌特（sunitinib）。

癌伏妥為mTOR（全名為mammalian target of rapamycin）絲氨酸（serine）/蘇氨酸（threonine）激酶的抑制劑。mTOR位於PI3K/AKT的訊息傳遞路徑，它在細胞週期的G1到S期間扮演重要的角色⁴¹。因此理論上，癌伏妥可用來抑制許多腫瘤，包括神經內分泌瘤的生長。由於腫瘤細胞仍可透過IGF1/IGF1R（全名為insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1receptor）及AKT途徑再度活化mTOR，因此腫瘤能很容易地產生癌伏妥的抗藥性。幸好此途徑能被善得定抑制，所以合併使用癌伏妥與善得定長效緩釋注射劑應該是很好的搭配。果然，RADIANT-1臨床試驗發現，對化療無效之胰臟神經內分泌瘤病人，合併使用癌伏妥與善得定長效緩釋注射劑可使PFS由9.7個月增長至16.7個月⁴²。進一步分析發現PFS與於第4週所測量的血中CgA或「神經元特異烯醇化酶（neuro-specific enolase; NSE）」濃度是否正常或下降 $\geq 30\%$ 有關。因此，在合併使用癌伏妥與善得定長效緩釋注射劑時，可用此生物標記來預測療效。

由於神經內分泌瘤是血管豐富的腫瘤，因此，腫

瘤組織會比周圍的正常組織表現更高量的血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 。有研究發現，神經內分泌瘤的VEGF表現量愈高，病人的PFS就愈短⁴³。此外，研究亦發現70%的胃腸道神經內分泌瘤會表現血小板衍生性生長因子受體 (platelet derived growth factor receptor; PDGFR) ⁴⁴。舒癌特為廣效的酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) ，因為能抑制VEGF、PDGF、KIT和Flt3，所以舒癌特是一個很好的血管新生抑制劑⁴⁵。在動物實驗中發現舒癌特確實能藉由抑制血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR) 和PDGFR，而使胰臟的神經內分泌瘤體積縮小⁴⁶。一個第二期之臨床試驗 (以舒癌特50毫克/天，連用4週再停藥2週治療神經內分泌瘤)，發現胰臟的腫瘤比胃腸道的腫瘤有較好的整體反應率 (前者為16.7%後者為2.4%) ⁴⁷。接著在一個第三期臨床試驗證實，分化良好之胰臟神經內分泌瘤，對37.5毫克/天舒癌特之客觀反應率 (objective response rate) 為9.3% (使用安慰劑對照組為0%) ，而且PFS為11.4個月 (對照組為5.5個月) ⁴⁸。

癌思停 (bevacizumab) 為一種抗VEGF的單株抗體。一個小型的第二期臨床試驗證明癌思停比使用干擾素 α 的對照組，有較佳的療效⁴⁹。同一計劃主持人進行另一項臨床試驗，合併使用癌思停和癌伏妥，並以功能性電腦斷層掃描來測量腫瘤血流量⁵⁰。結果發現癌思停能明顯減少腫瘤的血量和血流量，加上癌伏妥後，更能減少腫瘤的血流量。研究結果亦顯示，腫瘤的血量和血流量與治療的反應有關。

結語

雖然GEP NET的5年存活率在無肝臟轉移的病人

中為95%，然而一旦腫瘤出現肝轉移後，5年的存活率就只剩20%了。所以儘快確立診斷是非常重要的。不幸的是，GEP NET的診斷往往是在症狀出現5到7年後才能確立。會拖這麼久並不是診斷儀器不夠進步，而是GEP NET可產生10種左右的症候群，臨床症狀五花八門。再加上神經內分泌瘤發生率不高，很難讓醫師把神經內分泌瘤列入鑑別診斷中。GEP NET的治療近年來有很大的進展，尤其是標靶藥物的研發。除了已被證明有效的善得定長效緩釋注射劑、癌伏妥和舒癌特之外，目前還有多款標靶藥物在測試中，如基立克 (imatinib) ⁵¹、蕾沙瓦 (sorafenib) ⁵²、帕啞帕尼 (pazopanib) ⁵³、AMG-479⁵⁴和阿替莫德 (atiprimod) ⁵⁵。如果GEP NET能及早診斷，再加上治療方法的進步，那麼治癒率或整體存率的提高是指日可待的。

引用文獻

1. Kimura N, Sasano N. Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;410:247-251.
2. Nash SV, Said JW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. A histochemical and immunohistochemical study of epithelial (keratin proteins, carcinoembryonic antigen) and neuroendocrine (neuron-specific enolase, bombesin and chromogranin) markers in foregut, midgut, and hindgut tumors. *Am J Clin Pathol* 1986;86:415-422.
3. Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract-selected topics. *Histopathology* 2007;50:30-41.
4. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, Eisenberger CF, Knoefel WT, Pavel M, Fottner C, Musholt TJ, Rinke A, Arnold R, Berndt U, Plöckinger U, Wiedenmann B, Moch H, Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klöppel G. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:229-241.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
6. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-644.

7. Thomas CG Jr, Cuenca RE, Azizkhan RG, Underwood LE, Carney CN. Changing concepts of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World J Surg* 1988;12:598-609.
8. Gritzmann N, Macheiner P, Hollerweger A, Hübner E. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms--progress report. *Dig Dis* 2004;22:6-17.
9. Said SI, Faloona GR. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery-diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and other tumors. *N Engl J Med* 1975;293:155-160.
10. Watson KJ, Shulkes A, Smallwood RA, Douglas MC, Hurley R, Kalnins R, Moran L. Watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome and carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 1985;88:798-803.
11. Hamilton I, Reis L, Bilimoria S, Long RG. A renal vipoma. *Br Med J* 1980;281:1323-1324.
12. Norton JA, Kahn CR, Schiebinger R, Gorschboth C, Brennan MF. Amino acid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Intern Med* 1979;91:213-215.
13. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:451-458.
14. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991;12:450-482.
15. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 2003;24:28-47.
16. Kvols L, Wiedenmann B, Oberg K, Glusman JE, O'dorisio TM, De Herder W, Gao B, Arnold R, Anthony L. Safety and efficacy of pasireotide (SOM230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:S18. (Abstract 4082)
17. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997;73:640-641.
18. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303:1189-1194.
19. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995;56:455-462.
20. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-560.
21. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, Rivasi F, Luppi G. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:706-711.
22. Bucher P, Gervaz P, Ris F, Ouhaci W, Egger JF, Morel P. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). *World J Surg* 2005;29:1436-1439.
23. Deans GT, Spence RA. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg* 1995;82:299-306.
24. Murphy EM, Farquharson SM, Moran BJ. Management of an unexpected appendiceal neoplasm. *Br J Surg* 2006;93:783-792.
25. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20-30.
26. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007;56:863-868.
27. Chetritt J, Sagan C, Heymann MF, Le Bodic MF. [Immunohistochemical study of 17 cases of rectal neuroendocrine tumors]. *Ann Pathol* 1996;16:98-103.
28. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 1994;31:77-156.
29. Martin LW, Ryckman FC, Sheldon CA. Experience with 95% pancreatectomy and splenic salvage for neonatal nesidioblastosis. *Ann Surg* 1984;200:355-362.
30. Kavolius J, Fong Y, Blumgart LH. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:337-352.
31. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000;190:432-445.
32. Pascher A, Klupp J, Neuhaus P. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:637-648.
33. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
34. 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. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
35. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:941-945.
36. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Mäcke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC

- in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:207-216.
37. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:147-156.
 38. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
 39. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
 40. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:701-720.
 41. Averous J, Proud CG. When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene* 2006;25:6423-6435.
 42. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
 43. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, Zhu Z, Evans DB, Vauthey JN, Xie K, Yao JC. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109:1478-1486.
 44. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:163-172.
 45. Christensen JG. A preclinical review of sunitinib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with anti-angiogenic and antitumour activities. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl 10):x3-10.
 46. Raymond E, Faivre S, Hammel P, Ruszniewski P. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2009;4:253-254.
 47. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
 48. Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Patyna S, Lu D, Chao RC and Raymond E. Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 2010; 28:S15. (Abstract 4000)
 49. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-1323.
 50. Yao JC, Phan AT, Fogleman D, Ng CS, Jacobs CB, Dagohoy CD, Leary C, Hess KR. Randomized run-in study of bevacizumab (B) and everolimus (E) in low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors (LGNETs) using perfusion CT as functional biomarker. *J Clin Oncol* 2010;28:S15. (Abstract 4002)
 51. Yao JC, Zhang JX, Rashid A, Yeung SC, Szklaruk J, Hess K, Xie K, Ellis L, Abbruzzese JL, Ajani JA. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:234-240.
 52. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R, Marschke R, Maples W, Lloyd R, Mahoney M and Erlichman C. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007;25:S18. (Abstract 4504)
 53. Phan AT, Yao JC, Fogelman DR, Hess KR, Ng CS, Bullock SA, Malinowski P, Regan E, Kulke M. A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J Clin Oncol* 2010; 28:S15. (Abstract 4001)
 54. Tolcher AW, Rothenberg ML, Rodon J, Delbeke D, Patnaik A, Nguyen L, Young F, Hwang Y, Haqq C, Puzanov I. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody against insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R), in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:S18. (Abstract 3002)
 55. Sung MW, Kvols L, Wolin E, Jacob G, Talluto C, Torres JC, Parta A, Rodriguez E, Shepard R. Phase II proof-of-concept study of atiprimod in patients with advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:S15. (Abstract 4611)