

神經內分泌腫瘤診斷及治療指引更新

黃燦龍¹、曾嶽元²、楊陽生³、顏旭亨⁴、白禮源⁵

¹ 林口長庚醫院, 新北, 台灣

² 台灣分子醫學會, 台北, 台灣

³ 台中榮總醫院, 台中, 台灣

⁴ 彰化基督教醫院, 彰化, 台灣

⁵ 中國醫藥大學附設醫院, 台中, 台灣

WHO 神經內分泌腫瘤的新分類及分子病理檢測

在肺部的神經內分泌腫瘤與胃腸胰神經內分泌腫瘤 (Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET) 的分類略有不同 (見表格一), 雖然肺部的類癌細胞 (carcinoid tumor) 與 GEP-NET 皆可由有絲分裂計數 (mitosis count) 或 Ki-67 指數來分級, 但肺與 GEP 的切點並無重疊, 故不能相互比較。此外, 神經內分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma, NEC) 的病理組織具有 synaptophysin 染色, 可知其屬於神經內分泌細胞來源 (neuroendocrine lineage), 雖然 NET 與 NEC 皆由共同前驅細胞變異而來, 但兩種細胞癌化機制卻截然不同。NET 的變異以 MEN1 為多數, 約占 18-36%, 而 p53 與 RB1 的變異則少於 5%; 然而 NEC 幾乎不會有 MEN1 變異, 反而是以 p53 與 RB1 的變異為主, 因此 NET 與 NEC 之間並不會互相轉換。前驅細胞在正常情況下只會分化成神經內分泌細胞, 但當有 Notch 訊號刺激時會使細胞核內的 Hes1 抑制轉錄, 因此共同前驅細

胞會改走替代路徑而分化成旁分泌細胞, 故當 KRAS 變異活化 Notch 路徑時會驅使共同前驅細胞分化為肺腺癌^{1,2}, 約有 25-40% 的肺腺癌可觀察到此變異^{3,4}。由於變異路徑的不同, 故小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 帶有 KRAS 變異的可能性極低⁵。

從 cDNA 陣列可知在基因層級上, SCLC 的細胞型態與呼吸道上皮細胞接近, 而類癌細胞則與腦部的星狀細胞或寡樹突神經膠質瘤類似, 故當一病理切片中同時出現 SCLC 與肺腺癌細胞時, 會稱之 combination tumor, 因為兩者是源自相同的共同前驅細胞且基因來源相近。相對地, 若 NET 或類癌細胞與肺腺癌細胞同時出現於一病理切片, 則稱為 collision tumor, 代表 NET 或類癌細胞與肺腺癌細胞在基因層級上的來源不同。因此在 2017 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 為包含上述 collision tumor 以及 combination tumor 的概念, 使用「混合的神經內分泌 - 非神經內分泌腫瘤」(mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN) 一詞取代以往的「混合的腺神經內分泌癌」(mixed adeno-neuroendocrine

通訊作者: 曾嶽元 理事長

電話: 02-2351-2311

傳真: 02-2351-2391

地址: 100 台北市中正區忠孝東路二段 14 號 2 樓

E-mail: forumtzen@gmail.com

carcinoma, MANEC), 意即當病理切片中同時觀察到分化良好的 NET/ 類癌細胞或分化較差的 NEC 與肺腺癌細胞時即屬於 MiNEN。

壹、如何早期診斷神經內分泌腫瘤及起始治療

相較於惡性腫瘤，GEP-NET 的發生率在近年有增加的趨勢⁶，根據台灣的統計資料，NET 好發的部位與西方國家有所不同。美國常見的部位依序為肺臟、小腸與直腸，而台灣則以直腸、肺臟和胃較為常見⁷。約有 44% 的 GEP-NET 病患是在做健康檢查時發現，且僅有約 31% 的病患會表現腫瘤相關症狀⁸。GEP-NET 目前的處置困難在於：1. 難以快速的正確診斷、2. 多數確診時疾病已進展到末期、3. 僅有少數專家能指引

NET 的處置⁹。因此下段將討論神經內分泌腫瘤如何早期診斷以及診斷後的起始處置。

當臨床上懷疑病患有 NET 時，可先找出腫瘤可能所在部位，包含胰臟以及腸道兩大類。NET 可能會引起賀爾蒙的過度分泌，而根據賀爾蒙的特定生理功能會有其相對應的特殊症狀表現，此時稱之為功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤 (functional GEP-NETs)。然而臨床上，約有六成的胰臟 NET 不會表現症狀，且胃和直腸 NET 大多是在執行內視鏡檢查時偶然檢查到的。以胃泌素瘤 (gastrinoma) 為例，胃泌素過多在十二指腸所造成的潰瘍可能在內視鏡檢查下與 NSAID 引起的潰瘍並無差異，故當病患服用胃酸抑制劑後仍反覆潰瘍，應該提高是否有 NET 的警覺¹⁰。

位置	2015 WHO 肺		2017 WHO 胃腸胰			
	Mitosis (2mm ²)	Ki-67 (%)	Mitosis (10 HPF)	Ki-67 (%)		
分化良好	Carcinoid (無壞死細胞)	<2	≤ 5	NET G1	<2	≤ 2
	Atypical carcinoid (可能有局部壞死細胞)	2-20	≤ 20	NET G2	2-20	3-20
				NET G3	>20	>20
分化較差	Small cell carcinoma	>20	>20	Small cell NEC	>20	>20
	Large cell NEC	>20	>20	Large cell NEC	>20	>20
任一+非NN	Combined carcinoma		MiNEN (Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasms)			

表格一．神經內分泌腫瘤於各部位的分級比較

由於分化良好 (G1) 的 NET 預後會優於分化差 (G3) 的 NET，故歐洲神經內分泌腫瘤協會 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 治療指引建議必須將病理檢體詳加分類，透過神經內分泌腫瘤的標記 (Synaptophysin /chromogranin) 或細胞分裂的程度 (mitosis count/Ki-67 index) 判斷病患的預後¹¹。另一臨床分級為 TNM，依照影像以及手術檢體判斷腫瘤的大小、淋巴侵犯範圍以及遠端轉移作級別判定。可綜合兩者的資訊作為臨床上治療規劃的重要參考依據。現行國內可進行的 NET 生物標記檢測為 chromogranin A 以及 24 小時的 5-HIAA 尿液檢測，也是現行美國國家癌症資訊網 (NCCN) 根據目前的研究證據等級所建議的檢測，但由於敏感性低且易受干擾，皆尚未獲得美國食品藥物管理署核可。其他相關的生物標記檢驗仍在研究中。

在影像學檢查的部分，可選擇電腦斷層攝影 (computed tomography, CT) 或核磁共振造影術 (magnetic resonance imaging, MRI)，但可能無法良好地偵測微小的病灶，其他像是功能性磁振攝影 (functional magnetic resonance imaging, FMRI) 或正子攝影 (positron emission tomography, PET) 因為偵測的是葡萄糖吸收代謝的活性，亦有對細胞活性較低之腫瘤敏感性較差的問題。體抑素受體核子影像檢查的部分，其原理主要利用神經內分泌腫瘤會表現體抑素受體 (SSTR2、SSTR5) 以呈像，可以作為使用體抑素類似物 (somatostatin analogue, SSA) 治療的參考。而對於微小的病灶，內視鏡超音波的檢測敏感性高，可達八至九成，台灣消化系內視鏡醫學會 (Digestive Endoscopy Society of Taiwan, DEST) 於 2017 發布各部位神經內分泌腫瘤建議

分級	腫瘤大小	T1 (TNM)	≥ T2(TNM)
G1	<1 cm	m-EMR	手術
	1-2 cm	ESD	手術
	>2 cm	手術	手術
G2	<1 cm	m-EMR	手術
	1-2 cm	ESD	手術
	>2 cm	手術	手術
G3	任何大小	手術	手術

縮寫：改良式內視鏡黏膜切除術 (modified endoscopic mucosal resection, m-EMR)、內視鏡黏膜下撥離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)。

表格二．直腸神經內分泌腫瘤大小與其建議的處置方式

可進行的處置¹²，以直腸神經內分泌腫瘤為例 (表格二)，內視鏡切除目前只建議執行在分級為 T1、小於兩公分的 G1 與 G2 腫瘤，但仍需告知病患周邊淋巴結轉移以及遠處轉移的可能性。胃神經內分泌腫瘤臨床上依照腫瘤的特性及預後分為三種類型 (表格三)，且各類型有其相對應的處置 (表格四)，其中第二型最常有功能性的表現，即 Zollinger-Ellison syndrome。這三類型的處置可針對腫瘤侵犯的深度評估是否可由內視鏡完全切除，尤其是第三型、G1 的胃神經內分泌腫瘤，若僅侷限於黏膜層或黏膜下層且無淋巴血管的侵犯，可考慮進行內視鏡切除。

由於多數的神經內分泌腫瘤並未有功能性的表現，故常會造成此疾病的延遲診斷，臨床工作者應對於神經內分泌腫瘤的臨床症狀提高警覺，早期介入治療以有效改善病患的預後。

類型	第一型	第二型	第三型
腫瘤比例 (%)	70-80	5-10	10-15
腫瘤數	>1	>1	1
腫瘤大小 (公分)	<1	<1	>1
腫瘤位置	胃底和胃體	胃底、胃體和幽門	幽門或胃底
胃酸濃度	低	高	正常
胃泌素濃度	高	高	正常
預後	佳	中	差
相關疾病	慢性萎縮性胃炎或惡性貧血	多重第一型神經內分泌腫瘤或 Zollinger-Ellison 症候群	無

表格三．胃內分泌腫瘤各類型的特性

分級	腫瘤大小	第一型	第二型	第三型
G1	<1 cm	每年追蹤 /ER/SSA	ER	(ER)/ 手術
	1-2 cm	ER	ER/ 手術	手術
	>2 cm	手術	手術	手術
G2	<1 cm	ER	ER/ 手術	手術
	1-2 cm	ER	ER/ 手術	手術
	>2 cm	手術	手術	手術
G3	任何大小	手術	手術	手術

縮寫：內視鏡切除 (endoscopic resection, ER) 包含：改良式內視鏡黏膜切除術 (modified endoscopic mucosal resection, m-EMR)、內視鏡黏膜下撥離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)、體抑素類似物 (somatostatin analogue, SSA)。

表格四．胃內分泌腫瘤大小與其建議的處置方式

貳、神經內分泌腫瘤的治療現況與未來發展

►胰臟神經內分泌腫瘤的治療

針對局部侵犯或已轉移的胰臟神經內分泌腫瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, p-NEN) 治療,若為功能性腫瘤,可針對特定的腫瘤型態給予治療,例如:使用氫離子幫浦抑制劑改善胃泌素瘤 (gastrinoma) 過多的胃酸分泌,並可同時給予 octreotide 或 lanreotide 作為症狀控制,若病患的症狀仍未有改善則可考慮進行減少腫瘤體積手術 (debulking surgery)、局部治療、增加 SSA 的劑量或放射藥物治療 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)。即使是晚期或已轉移的 p-NEN 或 G1 或 G2 NET,在評估後若可由手術完全切除,亦可改善病患整體的預後。

對於非功能性 G1 腫瘤、Ki-67 小於 5-10% 之 G2 且疾病穩定的腫瘤之處置,可第一線使用 lanreotide 以控制腫瘤生長。而同樣具有抑制腫瘤增生 (antiproliferative effect) 機轉的 octreotide,目前僅在回溯性研究中發現對於分級低的 p-NEN 可能有腫瘤控制的效果,但目前尚未有明確的證據支持所需治療的時間。若治療後病程仍持續進展,則可改使用標靶藥物、化學藥物或局部治療。針對非功能性 G2 腫瘤、疾病惡化或腫瘤負擔大的情況則可先採取化學治療,以減少腫瘤負擔,倘若疾病未獲得控制則可考慮使用標靶治療。若上述對於非功能性 NET 的二線治療皆失敗,建議可進行放射性治療、二線化療或進入臨床試驗。

目前對於 G3 NEN 建議以化學治療

為一線治療,並依據細胞形態學的差異選擇不同的化療組合,若為 NEC 可第一線可使用 EP(etoposide+cisplatin) 或 ECarbo(etoposide+carboplatin)。IP(irinotecan+cisplatin) 因為毒性較 EP 小,且根據日本研究統計治療反應與 EP 相當,約 60% 至 70%¹³,故可做為 EP 的替代治療。倘若病程仍惡化,則可考慮以 Irinotecan 或 oxaliplatin 作為二線治療。G3 p-NET 因為對於鉑金類的化療藥品反應差,建議可選擇 STZ/5-FU (streptozotocin/5 - fluorouracil) 或 TEM/CAP(temozolamide/capecitabine) 作為治療,若上述的治療反應皆不佳,則可考慮使用 FOLFOX 或 FOLFIRI 的化學治療,或可評估是否可進入臨床試驗¹³。

►小腸神經內分泌腫瘤的治療

局部侵犯或已轉移小腸神經內分泌腫瘤 (intestinal neuroendocrine neoplasm, intestinal NEN) 的治療原則與 p-NEN 相似,針對功能性的 intestinal NEN 給予 SSA 可有效改善病患的症狀,若病患的症狀未改善則可考慮進行 debulking surgery、局部治療、增加 SSA 的劑量、干擾素或 PRRT。同樣地,G1、G2 的 intestinal NET 若評估後可切除,則應進行腫瘤切除。

對於非功能性的 G1、Ki-67 介於 5-10% 之 G2 腫瘤、疾病穩定的病患,第一線可使用 SSA 治療或持續觀察,若病情無法獲得控制則第二線可使用標靶藥物、干擾素、局部治療或 PRRT。若病患為 Ki-67 值較高之 G2 腫瘤、腫瘤負擔大或疾病惡化,則可給予 SSA

作為抗腫瘤增生的治療，對於 SSTR 檢測陰性的病患，建議的治療包含標靶藥物、干擾素以及局部治療。G3 NET 目前未有證據等級的治療方式，NEC 的病患則建議可進行 EP(etoposide+cisplatin) 的化學治療，若治療反應不佳，可考慮使用 FOLFOX 或 FOLFIRI 的治療組合，或可評估是否可進入臨床試驗¹⁴。上述所提及的藥物適用的腫瘤分級以及來源整理於表格五。

► 難治型的類癌症狀 (refractory carcinoid syndrome)

類癌症狀是因神經內分泌腫瘤分泌大量的胜肽或賀爾蒙所致，會影響病患的心、肝、腸胃道、皮膚以及呼吸道。有類癌症狀的病患預後較差。¹⁵ 在使用 SSA 治療下，約有 16-20% 的病患會出現難治型類癌症狀，常見於中腸 NET(遠端十二指腸 distal duodenum、空腸 jejunum 以及迴腸 ileum)。¹⁵ 難治型的類癌症狀在研究上常見的定義為疾病未獲得控制，包括：一天 \geq 四次的排便或一天 \geq 2 次的熱潮紅，且症狀在過去的一個月內持續超過兩周。接受 SSA 治療的長期追蹤下，約有四成的病人符合此難治型類癌症狀的定義。¹⁶ 針對此類病患，手術部分可嘗試以減積或局部治療，藥物則可選擇增加 SSA 劑量，對於病患的賀爾蒙症狀(如：熱潮紅或腹瀉)可改善七至八成¹⁷，或可嘗試 everolimus¹⁸、PRRT¹⁹ 以及 telotristat²⁰ 來控制類癌症狀。

► 免疫檢查點分子抑制劑於 NET/NEC 的發展現況

默克細胞癌 (Merkel cell carcinoma) 為一種罕見的原發性神經內分泌細胞皮膚癌，致死率很高，目前尚未有很好的治療，在 JAVELIN 研究中

顯示，此惡性皮膚癌對於 avelumab 的免疫治療反應可達三成，但或許因為樣本數不多，在次分析中顯示治療反應似乎與 PD-L1 的表現與否並沒有明顯的相關性²¹。而在肺部的 NEN 中，常見的四種類型 typical carcinoid、atypical carcinoid、LCNEC(large cell neuroendocrine carcinoma) 以及 SCLC(small cell neuroendocrine carcinoma) 其表現 PD-L1 比例都很低，分別為 0%、0%、10.4% 和 5.8%²¹。根據統計，在 SCLC 或 LCNEC 中，PD-L1 陽性表現的病患預後似乎優於陰性表現的病患^{22,23}。針對 SCLC 治療發現 PD-L1 陰性的病患使用合併藥物的免疫療法 (nivolumab+ipilimumab) 的治療反應有優於單用 nivolumab 的趨勢²⁴，此外，亦有案例報告指出，即使在 PD-L1 陰性病人，若以腫瘤變異負擔高 (high tumor mutation burden) 為指標選擇 anti-PD-L1 的藥物，亦可達到治療反應，因此目前對於是否僅依據 PD-L1 表現來決定是否接受免疫檢查點分子抑制劑 (immune checkpoint inhibitor) 仍未有定論。

在 GEP-NET 中發現腫瘤分化的程度可能與其 PD-L1 的表現有關^{25,26}，分化較差的 G3 癌細胞約有一半的病患會表現 PD-L1，然而分化較好的 G1 或 G2 腫瘤則較少病患為 PD-L1 陽性，在 KEYNOTE-028 的第一期臨床試驗中，收納被診斷有晚期固態腫瘤的病患，包含具有 carcinoid(N=25) 和 p-NET(N=16) 的案例，欲比較病患使用 pembrolizumab 24 個月後的治療反應，試驗結束後，這群病患未達到完全腫瘤反應。部分腫瘤反應的比例分別為 12% 與 6%，中位數無惡化存活期 (progression free survival, PFS)(5.6 月 vs.4.5 月) 以及整體存活期 (overall survival, OS)(21.1 月 vs.21.0 月) 兩組大致相同，

然而對於免疫檢查點分子抑制劑如何與其它藥品併用才能達到最好的療效，相關研究仍在進行臨床試驗中。

參、體抑素類似物於神經內分泌腫瘤的治療證據與發展

根據歐洲神經內分泌腫瘤學會治療指引建議，SSA 為分化良好且局部侵犯的神經內分泌腫瘤的首選藥物，可作為腫瘤和症狀控制²⁶。現行的 SSA 藥物為 octreotide 和 lanreotide，此類藥物會拮抗調控體內多項內分泌的體抑素受體，其中最主要的受體為 SSTR 2 與 SSTR 5，以達到抗增生以及促凋亡的效果，以下將針對 SSA 藥物的重要臨床試驗作討論。

► PROMID 研究

PROMID 為一第三期的大型臨床試驗，收納已有轉移或局部侵犯、無法切除、分化良好之 GEP-NET 病患，並將病患隨機分派至每四周 octreotide LAR 30 mg 或安慰劑組，主要試驗終點為腫瘤惡化時間，在基礎特性中，octreotide LAR 自診斷到進入隨機分派的時間久於安慰劑組 (7.5 月 vs. 3.3 月)、Ki-67 $\leq 2\%$ 的比例各組相當 (97.6% vs. 93.0%) 且約有 16% 為高肝臟腫瘤負荷 (high hepatic tumor load, $>25\%$)，在 18 個月追蹤後，octreotide 延緩腫瘤惡化的時間是顯著優於安慰劑 (14.3 月 vs. 6 月；相對風險 0.34, 95% 信賴區間 0.20-0.59, $p < 0.001$)。

► CLARINET 研究

CLARINET 為一第三期的大型臨床試驗，收納更廣的 GEP-NET 病患，包括非功能性、病灶已有轉移或局部侵犯、無法切除、分化等級為良

好或中度、Ki-67 $< 10\%$ 等，並將病患隨機分派至每四周一次的 lanreotide autogel 120 mg 或安慰劑組，主要試驗終點為無惡化存活期，在基礎特性中，八成病患為 p-NET 或 midgut NET，腫瘤分級中 G1 與 G2 分別占 69% 和 30%，且約有 34% 為高肝臟腫瘤負荷，在 96 周追蹤後，lanreotide 延緩腫瘤惡化或死亡的時間顯著優於安慰劑 (未達 50% 有病患惡化或死亡 vs. 18 月；相對風險 0.47, 95% CI: 0.30-0.73, $p < 0.001$)，且在各個重要預後因子 (腫瘤來源、腫瘤分級以及肝臟腫瘤負荷) 的次分析中，除了 hindgut NET 的次族群外都顯示 lanreotide 控制腫瘤的效果較安慰劑好的趨勢。腸作用的分析中亦顯示 lanreotide 的耐受性良好，僅有一人因副作用而退出試驗。試驗結束後，若為疾病穩定 (stable disease) 或於接受安慰劑下疾病惡化 (progression disease) 的病患可進入長期的開放性試驗²⁷，直到病患的腫瘤獲得控制。在約四年後的期中分析發現，40 名原試驗中接受 lanreotide 且疾病穩定的病患，其 PFS 中位數為 32.8 月 (95% CI: 30.9, 68.0)，而 47 名原試驗中接受安慰劑後於開放性試驗使用 lanreotide 的病患，其 PFS 中位數則為 14.0 月 (95% CI: 10.1; 未達到)，常見副作用為腹瀉，顯示 lanreotide 在長期使用具有良好的耐受性以及控制腫瘤的效果。Lanreotide 在東亞族群的試驗資料目前僅有日本的第二期臨床試驗²⁸，此試驗納入了 28 名病患，於 24 周的追蹤下，PFS 中位數為 9.0 月 (95% CI: 6.0-13.3)，其療效有別於 CLARINET 試驗的結果，可能是與其納入的病患多數處於疾病惡化的狀態 (39%)、已接受過其他治療 (79%) 或腫瘤來源為 hindgut (29%) 有關。

在選擇 SSA 上，由於 octreotide 與 lanreotide 兩者在臨床試驗中所收納的病人類型有所差異，後者收納較廣的病患類型，包含有胰臟來源或 ki-67 指數大於 2% 的腫瘤，因此雖然兩者的化學結構以及機轉類似，臨床上建議應依照目前各藥品所能提供的治療證據等級作選擇。SSA 可作為無法進行手術切除或已轉移的 G1 或 G2 GEP-NET 的第一線治療，若疾病未獲得控制則可依照藥品的毒性再選擇標靶藥物 (everolimus、sunitinib) 或化

學治療，此外，也應當作體抑素受體核子影像檢查 (somatostatin-receptor imaging) 合併使用肝動脈栓塞化學療法 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 或腫瘤體積減少術 (debulking therapy)，其他標靶治療或化學療法的併用好處仍需後續研究加以探討。目前 SSA 進行中的臨床研究可參考表格五。

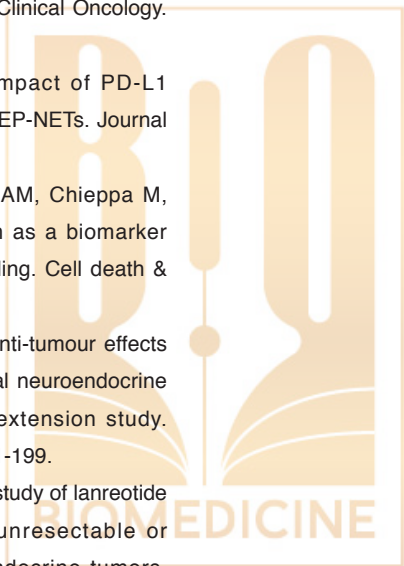
	REMINET	CLARINET-Forte	SONNET	PLANET
試驗編號	NCT02288377	NCT02651987	NCT02231762	NCT03043664
試驗目的	維持治療	劑量加強使用策略	合併治療	合併治療
試驗期別	第 2/3 期	第 2 期	第 2 期	第 1b/2 期
收納條件	局部侵犯、已轉移或無法切除之 G1/G2 duodenopNET (處於緩解，包含腫瘤穩定或縮小)	局部侵犯、已轉移或無法切除之 G1/G2 intestinal-pNET	G1/G2 GEP-NET	手術
試驗藥品	lanreotide 120 mg/28 天	lanreotide 120 mg/28 天	lanreotide 120mg 與 Temozolomide 合併使用六個月，後一組接續使用 lanreotide	Pembrolizumab 200mg IV every 3 weeks and lanreotide depot 90mg SQ every 3 weeks
主要研究終點	無惡化存活期	無惡化存活期	疾病控制比率 (包含：完全反應、部分反應以及穩定疾病)	客觀緩解率

表格五．進行之臨床試驗

參考文獻

1. Weijzen S, Rizzo P, Braid M, et al. Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. *Nature Medicine*. 2002;8:979.
2. Calbo J, van Montfort E, Proost N, et al. A functional role for tumor cell heterogeneity in a mouse model of small cell lung cancer. *Cancer cell*. 2011;19(2):244-256.
3. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Annals of Oncology*. 2011;22(12):2616-2624.
4. Yip PY, Yu B, Cooper WA, et al. Patterns of DNA mutations and ALK rearrangement in resected node negative lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(4):408-414.
5. Rekhman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(4):1167-1176.
6. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *Journal of Cancer*. 2012;3:292-302.
7. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PloS one*. 2013;8(4):e62487.
8. Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson E, Kvaløy JT, Søreide JA. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *The British Journal of Surgery*. 2016;103(3):226-232.
9. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for Improving the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(18):1282-1289.
10. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61(1):6.
11. Ozaslan E, Bayram F, Karaca H, et al. Best prognostic factor of neuroendocrine tumors: Grade or Stage? A multidisciplinary single-center study. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2016;27(6):509-514.
12. 孫家棟、吳宜真、鄭祖耀、鍾承軒、蔡卓倫、Dong-wan Seo、陳仁熙、陳炯瑜、郭昭宏、朱允義、黃燦龍、楊昌學、韓明倫、陳啟益、王秀伯。神經內分泌腫瘤診斷及治療新進展。 *生物醫學* 2017;4:215-227
13. Terashima T, Morizane C, Hiraoka N, et al. Comparison of chemotherapeutic treatment outcomes of advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):324-332.
14. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-185.
15. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):525-534.
16. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2):235-242.
17. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, et al. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *The oncologist*. 2014;19(9):930-936.
18. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9808):2005-2012.
19. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England journal of medicine*. 2017;376(2):125-135.
20. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(1):14-23.
21. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel

- cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-1385.
22. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;108:115-120.
 23. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, et al. Relationship of tumor PD-L1 (CD274) expression with lower mortality in lung high-grade neuroendocrine tumor. *Cancer medicine*. 2017;6(10):2347-2356.
 24. Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):8503-8503.
 25. Kim ST, Ha SY, Lee S, et al. The Impact of PD-L1 Expression in Patients with Metastatic GEP-NETs. *Journal of Cancer*. 2016;7(5):484-489.
 26. Cavalcanti E, Armentano R, Valentini AM, Chieppa M, Caruso ML. Role of PD-L1 expression as a biomarker for GEP neuroendocrine neoplasm grading. *Cell death & disease*. 2017;8(8):e3004.
 27. Caplin ME, Pavel M, Ówika JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(3):191-199.
 28. Ito T, Honma Y, Hijioka S, et al. Phase II study of lanreotide autogel in Japanese patients with unresectable or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Invest New Drugs*. 2017;35(4):499-508.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL