

# 胃腸神經內分泌瘤

孔麒豪<sup>1</sup> 歐建麟<sup>1</sup> 陳保中<sup>2</sup> 林榮鈞<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 國軍高雄總醫院左營分院 內科部

<sup>2</sup> 國防醫學院三軍總醫院 內科部胃腸科

## 摘要

神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor) 簡稱為 NET，為具有神經內分泌分化的表皮細胞腫瘤，最常發生在消化系統中。消化系統相關神經內分泌瘤分為胃腸神經內分泌瘤 gastrointestinal NET (GI-NET)，及胰臟 NET。GI-NET 以往稱為類癌 (carcinoid)，主要的症狀為類癌症候群相關的症狀。症狀的特異性低，常被誤認是其他病症。現有診斷工具為測量 24 小時尿中的 5- 氫氧吲哚基醋酸 (5-Hydroxy indoleacetic acid, 5-HIAA)、血清嗜鉻粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA)、影像、內視鏡檢查及放射性標記體抑素類似物成像。另外世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 2017 年做了病理診斷上的更新，以細胞分化程度、有絲分裂數及 Ki67 指數來做分類。治療則根據腫瘤大小、細胞分化程度、活動度及是否肝轉移來決定治療方式。本文回顧 GI-NET 之流行病學、臨床表現、診斷、分期及最新治療，使臨床醫師對 GI-NET 能有更多了解，以期能提高早期診斷率並使病人接受適當的處置及提高整體存活率。

**關鍵詞：**神經內分泌瘤 (Neuroendocrine tumor)  
類癌 (Carcinoid tumor)  
類癌症候群 (Carcinoid syndrome)

## 前言

神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 為具有神經內分泌分化的表皮細胞腫瘤，NET 的發現至今有 100 多年的歷史，其重要的里程碑為 1907 年時德國病理學家 Oberndorfer 在病理學會中發表「類癌 (carcinoid, 德語 Karzinoide)」<sup>1</sup>，1980 年時世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 首次提出 NET 的分類，其中「類癌」被用來稱呼大多數的 NET<sup>2</sup>。2000 年及 2004 年時 WHO 皆有對 NET 作定義

的更新，最近的一次是 WHO 在 2017 年完成更新版本<sup>3</sup>，本文主要回顧現行胃腸 NET (gastrointestinal NET, GI-NET) 的流行病學、臨床表現、診斷、分期及最新治療。

## 流行病學

根據統計有臨床症狀的 GI-NET 年發生率為百萬分之 7-13，總發生率約為百萬分之 25-50<sup>4-6</sup>。由於近年來內視鏡及影像學檢查的進步，使得 GI-NET 的診斷有逐漸增加趨勢<sup>5</sup>。另外美國的資料庫顯示，NET 的發生率在 1973 年

為每十萬分之 1.09，在 1993 和 2004 年分別增至每十萬分之 3.31 和 5.25<sup>6,7</sup>，發病率上升了 5 倍。美國的資料顯示小腸 (>0.9/十萬) 及直腸 (0.9/十萬) 為 GI-NET 最常見的部位<sup>5</sup>。根據一篇台灣癌症登記資料庫的研究，國人 NET 好發於男性 (62%)，平均診斷年齡為 57.9 歲，發生率從 1996 年每十萬人口中有 0.3 個增加到 2008 年的 1.51 個，且好發的位置為直腸 (25%)，肺部 (20%)，胃 (7%)，胰臟 (6%) 及大腸 (5%)，小腸 NET 發生率僅 5%，相較歐美好發位置在小腸 (北歐 26%; 美國白人 18-19%; 非裔美國人 21-22%; 亞裔或南島人種美國人 8%)，可能是因為國人接受上消化道內視鏡檢及大腸鏡檢相對於深部小腸鏡檢查來得普及<sup>7</sup>。另外研究統計顯示，亞裔 (3.19/十萬人) 和印裔 (3.07/十萬人) 美國人相對於美國白人 (4.92-5.79/十萬人) 的發生率較低，而非裔美國人 (6.82-7.67/十萬人) 的發生率是最高，表示人種對於 NET 的發生率是有影響的。而國人相對亞裔美國人，NET 的發生率也是較低的。如此顯示基因及環境對於 NET 的發生率可能是有影響的<sup>7</sup>。

## 家族遺傳性 NET

特定的遺傳疾病和染色體異常與 NET 是有相關的，且不同位置的 NET 可能具有不同的遺傳異常，並經由不同的機轉而發育。家族遺傳性 NET 可分成以下幾種<sup>4</sup>：

- 一、多發性內分泌腫瘤 Multiple endocrine neoplasia type I (MEN-I) (盛行率 1-10/十萬)
- 二、逢希伯-林道疾病 von Hippel-Lindau (VHL) Disease (盛行率 2-3/十萬)
- 三、神經纖維瘤症候群第一型 Neurofibromatosis-1 (NF1) (盛行率 20-25/十萬)
- 四、結節性硬化症 Tuberous sclerosis (盛行率 10/十萬)。

MEN-I 又稱為維爾莫氏症候群 (Wermer's syndrome)，為自體顯性遺傳疾病，在染色體 11q13 發生缺陷，因此缺乏調控細胞週期的蛋白質 Menin，導致多種內分泌腺體之增生或贅生<sup>8</sup>。MEN-I 的臨床表現可以用“3 個 P”來幫助記憶，即腦下腺瘤 (pituitary adenomas)、副甲

狀腺亢進 (parathyroid hyperfunction) 及胰 - 十二指腸 (pancreatic-duodenal) NET。其他的表現包括腎上腺皮質腺瘤、皮膚血管纖維瘤、皮膚膠原蛋白瘤及中樞神經系統腫瘤 (腦膜瘤、神經鞘瘤及室管膜瘤)。約有 60% 的 MEN-I 病患具有胰 - 腸 NET，其中 20% 的腫瘤體積小及無功能性，而會分泌有活性的荷爾蒙 NET 中，最常見的是胃泌素瘤 (40%) 和胰島素瘤 (10%)<sup>9,10</sup>。

VHL 疾病為體染色體顯性遺傳性疾病，在染色體 3p25 發生變異，產生蛋白質產物 pVHL，pVHL 能調控低氧誘導因子- $\alpha$  (hypoxia-inducible factor- $\alpha$ )<sup>11</sup> 而使得血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 上升，進而產生高度血管化腫瘤。VHL 基因為腫瘤抑制基因，若此基因突變失去功能，將無法抑制細胞不正常的增生進而形成腫瘤<sup>4</sup>。VHL 病患多以胰臟 NET 為主，GI-NET 較少見。

神經纖維瘤症候群分為兩型，第一型 Neurofibromatosis-1 (NF1)，又稱為普洛提斯疾病 (von Recklinghausen disease)，NF1 的發生率約 1/2,600~1/3,000，而 NF2 則更為罕見。NF1 是第 17 對染色體上的 NF1 基因發生突變，其所製造的蛋白質 (Neurofibromin) 會變得不正常，造成細胞不正常的生長，進而形成腫瘤<sup>8,12</sup>。10-17% 的 NF1 會併發 NET，大多是十二指腸 NET，鮮少胰臟 NET，且細胞型態為體抑素瘤 (somatostatinoma, SSoma)，但沒有 SSoma 症狀<sup>4,8</sup>。

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) 又稱為布 - 普二氏症候群 (Bourneville-Pringle syndrome)，是一種遺傳疾病，目前已知病因有 TSC1 (結節性硬化症第一型)、TSC2 (結節性硬化症第二型) 兩種類型的基因突變<sup>8</sup>，其可調控細胞裡蛋白質轉譯和合成、生長、以及維持細胞能量，與 PI3K/AKT/mTOR 訊號傳遞路徑調控有關<sup>13,14</sup>。但是 TSC 患者具有 NET 的發生率在文獻上並無報告<sup>4</sup>。

## 組織病理分類

WHO 根據病理組織型態的表現及細胞惡性程度來做分類及命名，最新的 2017 年分類

如(表一)<sup>3</sup>。Ki-67 是一個核蛋白，會在細胞有絲分裂時期大量表現，Ki-67 的表現量越多則表示細胞複製分裂越快速，預後越差。另外細胞分化不良的 NET 再依照其細胞的形態分為小細胞或大細胞，及以「混合的神經內分泌-非神經內分泌贅瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN)」取代「混合的腺神經內分泌癌 (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, MANEC)」<sup>3</sup>。在這裡所討論的等級是細胞惡性程度，而非疾病的臨床分期，越惡性的腫瘤細胞越容易有轉移的機會。

## 臨床表現

GI-NET 以往稱為類癌 (carcinoid)，依據胚胎學的分類區分為前腸 (胃、十二指腸、氣管及胸腺)、中腸 (空腸、迴腸、闌尾及升結腸) 以及後腸 (橫結腸以下之大腸及泌尿生殖道)。NET 細胞所分泌的荷爾蒙會造成病患出現症狀者稱之「功能性 (functional) 腫瘤」，反之則稱為「無功能性 (non-functional) 腫瘤」。可能出

現的症狀如：咳嗽、氣喘、慢性腹瀉、反覆性胃潰瘍、盜汗、熱潮紅、發熱、心悸及皮膚炎等警訊徵兆，如(表二)<sup>15</sup>。大多數的 GI-NET 是無功能性的腫瘤，沒有症狀，而且多是因為其他原因開刀而意外發現，或是已經進展到肝臟轉移才被診斷出來<sup>16</sup>，也常被誤認是其他病症，從發病到確診往往需要 5 到 7 年時間<sup>17</sup>。

### 一、類癌症候群

「類癌症候群 (carcinoid syndrome)」大多是由腫瘤分泌過多血清素 (serotonin, 5-HT) 所引起的症狀，通常源自中腸，但類癌症候群在臨床上並不常見 (<10%)<sup>16</sup>。5-HT 會經由腸肝循環代謝，當病患出現此症候群時，可能有九成已經發生肝臟轉移或是肝衰竭<sup>4</sup>。前腸 NET 發生類癌症候群的比例較中腸 NET 低，是因為部分的前腸 NET 缺乏酶 DOPA decarboxylase 將 5-羥色氨酸 (5-hydroxy-tryptophan, 5-HTP) 代謝為 5-HT<sup>18-21</sup>；另一方面後腸 NET 幾乎不會分泌這類會導致類癌症候群的賀爾蒙，因此與類癌症

表一：WHO2017 年版 NET 病理診斷分級

等級 Grade	細胞分化程度	有絲分裂	Ki-67 指標
G1	良好	< 2/10 HPF	< 3%
G2	良好	2-20/10 HPF	3-20%
G3	良好	> 20/10 HPF	> 20%
G3/NEC 神經內分泌癌	不良	> 20/10 HPF	> 20%

混合神經內分泌和非神經內分泌瘤 (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN)

參考資料：參考文獻 3。

HPF: high power field 高倍視野下。

表二：GI-NET 原發位置與相對應賀爾蒙及臨床症狀

位置	賀爾蒙	臨床症狀
前腸		
支氣管、胸腺、胃、十二指腸第一部分	5-HTP 5-羥色氨酸、組織胺、ACTH 促腎上腺皮質激素、CRH 促腎上腺皮質激素釋放激素、胃泌素	潮紅、氣喘、胃酸過多、潰瘍、腹瀉
中腸		
十二指腸第二部分以後、空腸、迴腸、右側大腸	5-HT、tachykinins 速激肽、prostaglandins 前列腺素、bradykinins 緩激肽等	類癌症候群、腸阻塞、腹瀉
後腸		
橫結腸至直腸	Peptide YY、5-HTP 羥色氨酸、neurotensin 神經降壓肽	局部症狀、檢查意外發現

參考資料：參考文獻 15。

候群較無關<sup>22</sup>。另外，腫瘤也會分泌其他激素（如 histamine, substance P, neurokinins 等）而造成類癌症候群的症狀<sup>4</sup>，特別是已有肝臟轉移的病患。

類癌症候群最常見的症狀為自發性皮膚潮紅和腹瀉，其次是伴有哮喘症狀的支氣管痙攣，在病程後期可能(26-30%)會發生類癌性心臟病 (carcinoid heart disease)，以右心衰竭最常見。症狀發生比例如(表三)<sup>4,22-27</sup>。典型的皮膚潮紅是突然在臉和脖子出現深紅色的紅斑(erythema)。潮紅會有發熱且不舒服感，偶爾伴隨流淚、搔癢、心悸、面部或結膜水腫，以及腹瀉。潮紅可能是自發性或誘發於壓力、酒精、某些食物(如奶酪)、運動或注射藥物(如兒茶酚胺(catecholamines)、鈣離子或五肽胃泌素(pentagastrin))。潮紅發生可能很短，持續2-5分鐘，但也可能長到數小時或數天。較晚期的病人可能會出現癩皮病( Pellagra)<sup>4</sup>。

表三：類癌症候群之各症狀發生比例

症狀	發病時 (%)	疾病進展時 (%)
潮紅	70 (23-100)	78 (45-96)
腹瀉	69 (32-93)	78 (58-100)
類癌性心臟病	26 (11-40)	30 (14-41)
氣喘	11 (4-14)	12 (3-18)
癩皮病	2 (0-7)	1 (0-5)

參考資料：參考文獻 4、22-27。

表四：胃部 NET 的表徵與分類

	第 I 型	第 II 型	第 III 型	NEC
發生率	70-78%	5-6%	14-25%	稀少
腫瘤特徵	常見多發、體積小(1-2公分)、息肉狀或存在黏膜內	常見多發、體積小(1-2公分)、息肉狀	單一、體積大(>2公分；平均5.1公分)	單一、體積大(最大有16公分)
轉移風險	2-5%	10-30%	50-100%	100%
致死率	<0.5%	<5%	分化良好：25-30% 分化不良：75-87%	100% (平均存活6.5-14.9個月)
Ki67	<2%	<2%	>2%	>30%
免疫染色	CgA、NSE、VMAT (任兩個陽性)	CgA 陽性	CgA 陰性	Synaptophysin、NSE、 PGP9.5 陽性 CgA 陰性
有絲分裂	<2	<2	>2	>20

參考資料：參考文獻 42。

腹瀉通常是水瀉，病患每天排便次數有2至30次之多。有些病患會出現脂肪瀉(steatorrhea)。而腹痛可能獨立存在或伴隨腹瀉<sup>4</sup>。

類癌性心臟病的發生是因為腫瘤分泌過多的5-HT容易產生心臟瓣膜有瀰漫性的纖維沉積<sup>5</sup>，最常見於三尖瓣和腱索<sup>4,28-30</sup>。左心的瓣膜病變是在二尖瓣上，但影響範圍比右心小<sup>31</sup>。其最常見的併發症是三尖瓣閉鎖不全(tricuspid regurgitation)<sup>4,32</sup>。通常診斷為類癌性心臟病時，心臟已有功能性的缺損，所以應檢測病患的NT-proBNP<sup>5</sup>。

另外皮膚過度角質化(hyperkeratosis)、色素沉著、關節炎、精神錯亂以及相關的眼科症狀也可能發生<sup>4,31,33</sup>。由纖維組織增生引起的各種非心臟疾病也有相關文獻報告，如腹膜腔後纖維化、陰莖海綿體硬結症(Peyronie's disease)<sup>34</sup>、腹腔內纖維化(特別是中腸NET)、肋膜和肺纖維化以及腸系膜動靜脈阻塞<sup>4,35,36</sup>。

## 二、胃部 NET

胃部 NET 分類如(表四)。第 I 型：是最常見的類型，通常是小而多發，並發生於慢性萎縮性胃炎的患者，有些伴隨惡性貧血，女性比男性常見。內視鏡發現的型態學為息肉狀併黏膜萎縮相關病變。從病理學角度來看，第 I 型分化良好並且與胃的類腸嗜鉻細胞(Enterochromaffin-like cell)及分泌胃泌素(gastrin)



的 G 細胞增生相關<sup>37,38</sup>。第 2 型：幾乎發生在 MEN-I，又稱佐一埃二氏症候群 (Zollinger-Ellison syndrome, ZES)，病理上表現為 ECL 細胞及胃黏膜增生<sup>39,40</sup>。第 3 型：與高胃泌素血症及胃酸分泌無關，和胃部其他疾病也無相關性，通常是單一性且偶發的腫瘤<sup>19,41</sup>。這類型的惡性度及淋巴和肝轉移率最高，易有類癌症候群，五年存活率只有 50%<sup>19</sup>。

另外，也有學者專家將神經內分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 歸為第 4 型<sup>42</sup>，但此分類法並無廣泛使用<sup>43</sup>。

### 三、小腸 NET

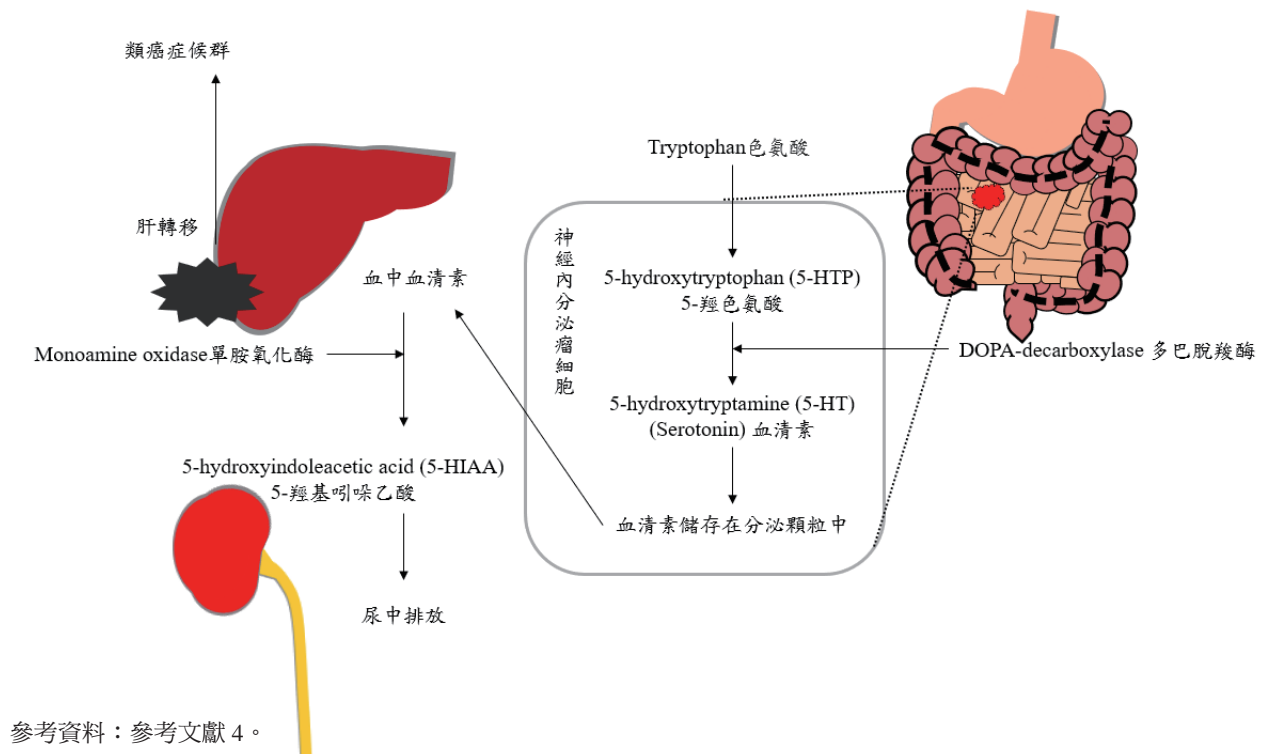
小腸 NET 佔所有小腸腫瘤一半以上<sup>44</sup>，常見症狀包括腹痛 (20-50%) 和腹瀉 (47%)。其他症狀包括出血、腸阻塞、腸套疊、潮紅、體重減輕或肝腫大<sup>45</sup>。發生在十二指腸及乏特氏壺腹 (Ampulla of Vater) 的 NET 其臨床症狀並不明顯；在空 / 迴腸的 NET 被認為是由類腸嗜鉻細胞衍生的，且只有 5-25% 會表現類癌症候群，診斷時間常延遲<sup>4,44,46</sup>。

### 四、闌尾 NET

通常長在闌尾最尾端<sup>44,47</sup>，且大多沒有症狀，一般都是因為急性闌尾炎接受手術切除後，病理診斷才確診<sup>44,47,48</sup>。

### 五、結腸與直腸 NET

症狀包括腹痛、腹瀉、體重減輕、黑便、便秘、潮紅、腹部腫塊或肝腫大，在後腸部分的 NET 少有類癌症候群，所以結腸 NET 多依賴大腸鏡檢查才發現，一半以上的腫瘤發現時已經超過 5 公分<sup>49</sup>。直腸 NET 大多無症狀，也是經由接受大腸鏡檢查時才發現<sup>50</sup>，常以息肉型態呈現。直腸為國人最好發 NET 的位置 (25%)<sup>7</sup>，同時直腸 NET 有最高的 5 年存活率 (80.9%)，其次是闌尾 NET (75.7%) 及乳房 (64.8%)<sup>7</sup>。根據統計有 79% 直腸 NET 是小於 1 公分，只有 5% 是大於 2 公分，而平均大小為 0.71 公分。而且大多 (89%) 直腸 NET 的侵犯深度僅達黏膜下層，且多為 G1 腫瘤 (88.1%)，G2/G3 腫瘤則少見 (8.2%，3.5%)<sup>51</sup>。大多數小於 2 公分且無淋巴轉移的直腸 NET 僅須接受內視鏡切除 (ESD 或 EMR) 即可完成治療<sup>50</sup>。



圖一：5-HT 的合成與代謝。

## 實驗室檢驗

類癌症候群的診斷可由測量 24 小時尿中的 5- 氫氧靛基醋酸 (5-Hydroxy indoleacetic acid, 5-HIAA)，其具有很高的敏感度和特異度，5-HIAA 是 5-HT 代謝的最終產物，(圖一)<sup>4</sup>。但若沒有類癌症候群的患者其敏感性則較低<sup>52</sup>。正常值為 2~8 毫克/天 (10~42 微莫爾/天)，類癌症候群患者的檢測值為 99~2070 毫克/天 (518~10826 微莫爾/天)<sup>53</sup>，即大於 99 毫克/天為陽性。攝取某些藥物 (偽陽性：acetaminophen, phenobarbital, reserpine, ephedrine 等；偽陰性：levodopa, MAO inhibitors, aspirin, isoniazid, heparin, methyl dopa 等) 和富含色氨酸或 5-HT 的食物 (如：鱷梨、鳳梨、香蕉、桃子、李子、茄子、柿子) 等可能會影響檢驗結果<sup>54</sup>，檢測前 24 小時須避免這些食物或藥物。

在 NET 的生物標記中，現今廣為使用的是嗜鉻粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA)。嗜鉻粒蛋白 (Chromogranin) 是與多種神經內分泌組織中的蛋白質，分成 3 種類型：CgA、CgB 及 CgC。但 CgB 和 CgC 較 CgA 不敏感。CgA 表現與腫瘤的惡性程度以及分級有很高的相關性<sup>54-56</sup>。但 CgA 容易受多種因素影響，例如：腎臟功能不全、腸胃道疾病、非腸胃道腫瘤、心臟疾病、發炎性疾病、內分泌疾病以及藥物使用 (氫離子幫浦阻斷劑 proton pump inhibitor, PPI、H<sub>2</sub> 受體拮抗劑 H<sub>2</sub> receptor antagonists, H<sub>2</sub>RA 以及選擇性血清回收抑制劑 selective serotonin reuptake inhibitors 等)<sup>57</sup>，而目前也無明確界定何為正常值<sup>58</sup>，但可做為疾病治療追蹤使用。

檢測血中 5-HT 的敏感性和特異性尚未確定，且容易受食物影響而產生偽陽性<sup>59</sup>。另外檢測血中 5-HIAA 的方法雖有被證實與檢測 24 小時尿中 5-HIAA 數值具相關性<sup>60</sup>，但臨床上也未被廣泛使用。

## 影像學診斷方法

影像檢查包括電腦斷層掃描 (computed tomography, CT)、磁共振造影 (magnetic resonance

imaging, MRI) 和核子醫學的 In-111 pentetate 的體抑素受體閃爍攝影 (OctreoScan™) 和鎵 -68 標誌體抑素類似物 (68Ga DOTATATE) 正子電腦斷層掃描<sup>61</sup>。

在 CT 影像中，大多數的 NET 是屬於高度血管性的腫瘤，然而約 6% 至 20% 是屬於低度血管性的腫瘤<sup>62</sup>。源自空腸和迴腸的 NET 因為腫瘤體積小，通常很難在 CT 上發現。另外，長在闌尾上的 NET 如果腫瘤體積太小，則在 CT 上也可能看不到，或看起來像是闌尾炎的特徵，如果腫瘤體積較大，CT 影像看似軟組織腫塊，並且可能伴隨鈣化<sup>62,63</sup>。長在後腸的 NET 也難以利用 CT 來與腺癌做分辨<sup>62</sup>。對於肝臟轉移，MRI 比 CT 則能提供更多資訊。

NET 的細胞表面可高度表現體抑素受體 (somatostatin receptor)，所以可以用 OctreoScan™ 檢查。該技術具有全身掃描的優點，能檢測腹部以外區域的轉移。但低度分化的 NET 因體抑素受體表現不高，則無法利用 OctreoScan™ 來成像<sup>61</sup>。另一種類似的原理 (68Ga DOTATATE) 則是利用注射 68GaDOTA-TATE 來進行正子電腦斷層掃描顯影，其中 DOTA 是作為放射性核種 <sup>68</sup>Ga 與 <sup>177</sup>Lu 的螯合劑，另一端 octreotate 與體抑素受體結合成像<sup>64</sup>。

## 內視鏡檢查

內視鏡檢查對於原發於食道、胃、十二指腸和結腸直腸 NET 是很重要的，尤其是膠囊內視鏡及小腸鏡檢查的發展對於偵測原發於空腸及迴腸的 NET 有很大幫助<sup>65</sup>。內視鏡超音波多運用於胰臟 NET，但在檢測十二指腸胃泌素瘤及體抑素瘤則較不敏感<sup>66</sup>。

## 疾病分期

GI-NET 目前常用的分期包括美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC)/ 國際抗癌聯盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 及歐洲神經內分泌腫瘤學會 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 兩套系統，如 (表五) 及 (表六)。AJCC/UICC 與 ENETS 在 GI-NET 的 T 期部分大

表五：AJCC/UICC 與 ENETS 對於 NET 之 T stage 比較

AJCC/UICC 與 ENETS 相同		
胃 / 小腸		
T1	腫瘤 ≤1 公分，侵襲固有層 (lamina propria) 或黏膜下層	
T2	腫瘤 >1 公分，或侵襲肌肉層	
T3	(1) 胃部腫瘤侵入漿膜下層 (subserosa) (2) 十二指腸腫瘤侵襲胰臟、後腹壁或無腹膜之組織 (3) 空腸及迴腸腫瘤侵入漿膜下層或無腹膜之組織	
T4	腫瘤侵襲腹膜 (即漿膜 serosa) 或附近的組織和器官。	
結腸 / 直腸		
T1	≤2 公分 (腫瘤 ≤1 公分為 T1a, 1-2 公分為 T1b); 侷限於固有層或黏膜下層	
T2	>2 公分，或侵襲肌肉層	
T3	侵入漿膜下層且無腹膜組織侵犯	
T4	侵襲腹膜或附近的組織和器官	
壺腹		
T1	局限於壺腹	
T2	十二指腸壁浸潤	
T3	腫瘤侵襲胰臟	
T4	腫瘤侵襲腹膜或附近的組織和器官	
AJCC/UICC 與 ENETS 不同		
闌尾		
AJCC/UICC	ENETS	
T1	T1a: ≤1 公分; T1b: 1-2 公分	≤1 公分; 侵犯肌肉層
T2	2-4 公分或盲腸侵犯	≤2 公分和 subserosa 漿膜下 / meso-appendix 闌尾周圍腹膜 < 3 毫米侵犯
T3	>4 公分或迴腸侵犯	>2 公分或 subserosa 漿膜 / meso-appendix 闌尾周圍腹膜 > 3 毫米的侵犯
T4	腹膜或鄰近器官侵犯	腹膜或鄰近器官侵犯

參考資料：參考文獻 67-69。

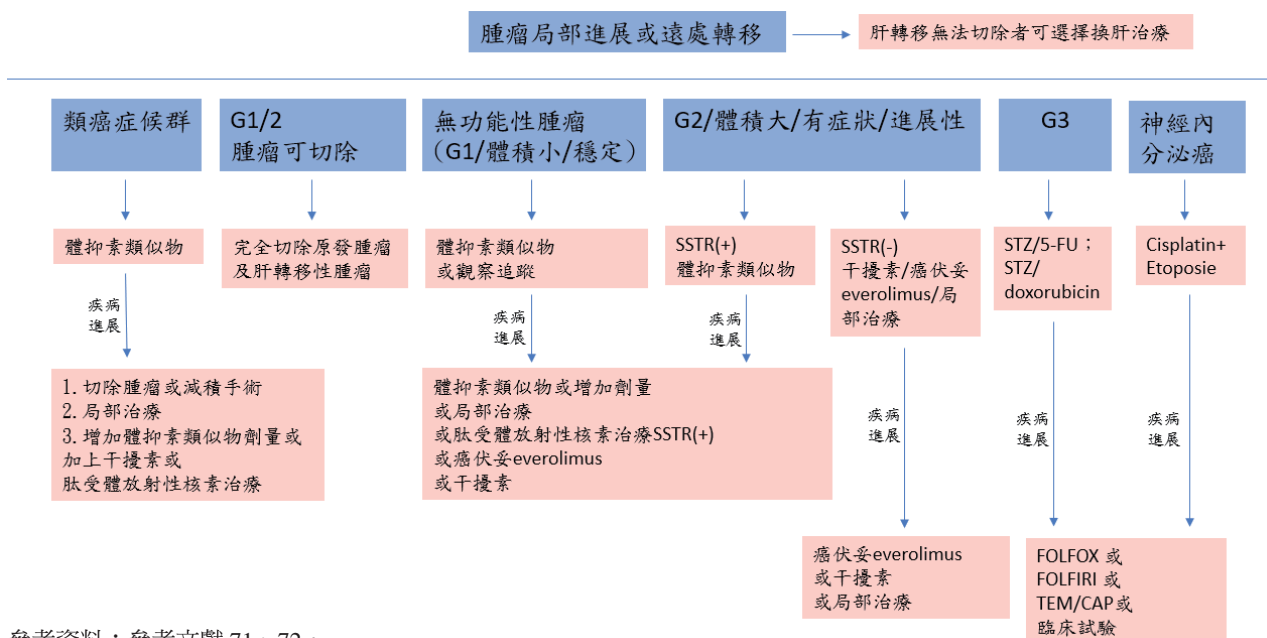
表六：AJCC/UICC 與 ENETS 對 GI-NET 之臨床分期

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

參考資料：參考文獻 67-69。

多是相同的，只有闌尾 NET 是不同的<sup>67-69</sup>。鑑於這兩個系統的差異，在病理報告中記錄腫瘤大小、侵入程度等，有助於 T 期分類以及 ENETS 與 AJCC/UICC 之間的轉換<sup>67-69</sup>。

淋巴及遠處轉移通常與腫瘤大小相關，小於 0.5 公分的 NET 大多數是安全的，但也是有例外，曾有文獻報告小於 0.5 公分的直腸 NET 還是會發生肝臟轉移的。最常發生轉移的器官是肝臟，小腸 NET 也可見腹膜、腸系膜轉移，骨轉移發生時則代表疾病走到更末期<sup>70</sup>。



參考資料：參考文獻 71、72。

圖二：治療流程圖。

## 治療與預後

一般來說，治療目標分為治癒性（主要目標，即腫瘤完全切除）及症狀控制和限制腫瘤進展（次要目標）。NCCN 及 ENETS 依據細胞複製的活動性、腫瘤細胞的特殊染色及癌症分期而訂定治療流程，如（圖二）<sup>71,72</sup>。治療方式如下：

### 一、手術、內視鏡及局部治療

目前第一線治療方法仍是以切除原發惡性腫瘤和 / 或局部淋巴結，即使肝臟轉移，在可切除轉移性腫瘤狀況下，依然優先考慮手術。小的腫瘤可利用內視鏡切除術治療 (endoscopic mucosal resection 或 endoscopic submucosal dissection)，大的腫瘤則建議做手術切除<sup>73-75</sup>。

在有肝臟轉移的狀況下，若僅局部或單葉肝臟侵犯，可以手術、射頻消融術 (Radiofrequency ablation, RFA)、雷射誘導熱治療 (Laser-induced thermotherapy)、經動脈灌流化學栓塞治療 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 或選擇性體內放射療法 (selective internal radiation therapy) 來做治療<sup>71</sup>。如果肝臟轉移的狀況複雜，如左右肝皆有轉移，可以考慮分兩階段治療，如切除主要肝轉移腫瘤後，無法切除

乾淨的部分和零星小腫瘤，可再加上 RFA 或 TACE，若狀況許可再做切肝手術也是可行的。如果是無法完全切除肝轉移腫瘤者，可考慮前面所提到的局部治療方法或肝臟移植<sup>71,76</sup>。另外在疾病進展狀況下，病患接受手術或局部治療後同時需再加上全身性的治療。

無法作根除性切除的病人，施行減積手術 (debulking) 是可以考慮的治療方式，病患在以下的情形可以接受減積手術：一、具功能性且活動性高的腫瘤，特別是具有類癌症候群患者；二、不具功能性且活動性低的腫瘤（觀察超過 6 個月未有惡化進展），同時因腫瘤體積大而引發症狀的患者。減積手術對存活率及避免「類癌危機 (carcinoid crisis)」是有幫助的<sup>71</sup>。

### 二、全身性治療

全身性治療包含有症狀治療、體抑素類似物 (somatostatin analogue, SSA)、干擾素、標靶治療以及化學治療。

#### (一) 症狀治療

症狀治療主要是針對功能性的 GI-NET，如可用 PPI 及 H2RA 用來治療胃泌素瘤所產生的胃酸過多症狀。



## (二) 體抑素類似物

體抑素 (somatostatin) 是內分泌系統分泌的各種激素的抑制劑。體抑素受體分成 5 種亞型 (somatostatin receptor 1-5, SSTR1-5)，其中 SSTR2 跟 SSTR5 在抑制功能性腫瘤的荷爾蒙分泌最為重要<sup>77</sup>。體抑素類似物有 octreotide (Sandostatin, 善得定) 和 lanreotide (Somatoline, 舒得寧) 兩種, 其主要是結合到 SSTR2, 也部分結合到 SSTR3 和 SSTR5, 但對於不具有 SSTR2 的胰島素瘤反應較差<sup>78</sup>。新的人工合成體抑素類似物 pasireotide (SOM230) 對 SSTR-1、2、3、5 有更強的親和力, 能提供更好的治療效果<sup>79</sup>。大型臨床試驗 PROMID 以及 CLARINET 顯示體抑素類似物皆能改善腫瘤惡化時間<sup>80,81</sup>。另外, 在 RADIANT-2 試驗中則顯示 octreotide 與標靶藥物 everolimus 併用, 能延長病患無惡化的存活時間 (progression free survival, PFS)<sup>82</sup>。

## (三) 干擾素

干擾素- $\alpha$  可有效控制 GI-NET 中激素分泌過量。作用機轉包括抑制 DNA 合成、阻斷 G1 期細胞週期進程、刺激 bcl-2 增加、抑制蛋白質合成、降低 VEGF receptor (VEGFR) 表現以抑制血管新生, 以及誘導細胞凋亡<sup>83,84</sup>。目前干擾素治療為第二線治療方式, 可用於難治性類癌症候群且為生長緩慢、高度分化 (G1/G2) 同時 SSTR 為陰性的 GI-NET<sup>71</sup>。

## (四) 標靶藥物

目前臨床上治療 NET 的標靶藥物為 everolimus 和 sunitinib, 但兩者主要是用在胰臟 NET 的治療。Everolimus 是一種口服的活性 mammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制劑, mTOR 是癌細胞中重要的蛋白質合成的調節劑, 包括細胞生長和增殖, 血管生成和細胞代謝, 臨床試驗 RADIANT-4 的結果證實在治療無功能性的 GI-NET, everolimus 較安慰劑有好的 PFS, 因而可用於 SSA、IFN- $\alpha$  或肽受體放射性核素治療 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT)

治療失敗後, 作為二線或三線治療<sup>71,72</sup>, 但國內健保藥物給付規定中尚未納入給付範圍<sup>85</sup>。Sunitinib 為酪氨酸激酶受體抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 如同其他標靶藥物 bevacizumab、sorafenib、pazopanib 及 axitinib, 目前仍未有足夠臨床研究證實對 GI NET 之療效<sup>71</sup>。

## (五) 放射治療

肽受體放射性核素治療 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT) 是利用腫瘤細胞具有 SSTR 過度表現的特性, 將具有細胞毒性的 SSTR 之配體經放射性標記後與腫瘤結合, 來達到毒殺效果。目前已使用的放射性同位素為<sup>90</sup> 釷 (<sup>90</sup> yttrium, <sup>90</sup> Y) 和<sup>177</sup> 鐳 (<sup>177</sup> lutetium, <sup>177</sup> Lu)。藉由與 DTPA 或 DOTA 乘載, 再與 SSTR 結合達到治療效果<sup>71</sup>。PRRT 尚未在美國或歐洲正式獲准使用, 但目前正有大型研究進行中。

## (六) 化學治療

化學治療的藥物包括: streptozotocin/5-fluorouracil (STZ/5-FU)、STZ/ doxorubicin; 若無 STZ 則換成 temozolomide /capecitabine (TEM /CAP)<sup>71</sup>。全身化療使用時機如下: 1、G1/G2 腫瘤快速進展惡化; 2、Ki67 接近 G2 上限之 GI-NET 或腫瘤體積較大或體抑素受體陰性者; 3、G3 NET; 若為神經內分泌癌 (NEC) 則使用 Cisplatin/Etoposide<sup>71</sup>。若治療後腫瘤無法控制則考慮用 FOLFOX (Folinic acid/Fluorouracil/Oxaliplatin) 或 FOLFIRI (Folinic acid/5-FU/Irinotecan) 或 TEM /CAP (temozolomide/capecitabine) 或臨床試驗藥物。

## 三、預後

整體預後方面, 在確診時若尚未發生轉移則十年存活率可超過九成; 反之, 則病患十年存活率則只有五成。除此之外, 病患的預後亦與有絲分裂及 Ki67 指數有很大的相關, 若指數 <5% 則十年存活率達八成, 又指數 >10% 則十年存活率僅兩成<sup>86</sup>。

## 結 論

大多數的 NET 是無功能性且沒有症狀，即使有一些相關警示症狀也容易誤導為其他的輕症，造成診斷的延遲。確診的時候，常已經發生肝臟轉移。腫瘤細胞分化不良及腫瘤出現轉移是造成 NET 決定致死性的兩大因素。以往對於 NET 的認識有限，治療也以手術為主，再輔以化學治療。根據近年來文獻報告及指引，在診斷方面多了很多利器，比如影像、內視鏡及核子醫學檢查工具及方法，治療的方式也越來越多元。但首要還是臨床醫師對於 NET 的了解與敏感度。雖然 NET 是生長較慢的腫瘤，能夠及早發現 NET 的警示症狀及有效利用診斷工具，使得病患能夠盡早診斷與盡早治療。對於低惡性度的 G1/G2 NET 以症狀治療及延遲腫瘤生長為主，可用體抑素類似物及干擾素治療，其對身體的傷害較低。若疾病進展或肝臟轉移，除了手術與化學治療外，還有標靶藥物及 PRRT。同時目前仍有多種標靶藥物研究正在進行中，期待不久將來能有更方便且安全的治療方法。

## 參考文獻

- Kloppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* 2007; 18: 141-4.
- Capella C, Heitz PU, Hofler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-60.
- Klöppl G, Couvelard A, Hruban RH, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppl G, Rosai J, eds. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017; 211-14
- Robert T, Jensen JAN, Kjell Oberg. Neuroendocrine Tumors. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2010; 501-541.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.
- Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One* 2013; 8: e62487.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113: 1807-43.
- Knaus CM, Patronas NJ, Papadakis GZ, et al. Multiple Endocrine Neoplasia, Type 1: Imaging Solutions to Clinical Questions. *Curr Probl Diagn Radiol* 2016; 45: 278-83.
- Piecha G, Chudek J, Więcek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 99-103.
- Haase VH. The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 3895-903.
- Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010; 12: 1-11.
- Capurso G, Festa S, Valente R, et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: R37-50.
- Wolin EM. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in the therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Lett* 2013; 335: 1-8.
- Verbeek WH, Korse CM, Tesselaar ME. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R1-7.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
- Reed N, Couvelard A, Ruzsniwski P: 12th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. March 11-13, 2015, Barcelona, Spain: Abstracts. *Neuroendocrinology* 2015; 102: 77-168.
- Feldman JM. Serotonin metabolism in patients with carcinoid tumors: incidence of 5-hydroxytryptophan-secreting tumors. *Gastroenterology* 1978; 75: 1109-14.
- Lawrence B, Kidd M, Svejda B, et al. A clinical perspective on gastric neuroendocrine neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 101-9.
- Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998; 43: 223-8.
- Oates JA, Sjoerdsma A. A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. *Am J Med* 1962; 32: 333-42.
- Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg* 1989; 26: 835-85.
- Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115-25.
- Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437-44.
- Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 133-41.
- Ruzsniwski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome:

- results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 244-51.
27. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 235-42.
28. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, et al. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 318-24.
29. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116: 2860-5.
30. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 2012; 20: 167-76.
31. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 1559-74.
32. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol* 2008; 101: 378-81.
33. Pasieka JL, Longman RS, Chambers AJ, et al. Cognitive Impairment Associated With Carcinoid Syndrome. *Annals of Surgery* 2014; 259: 355-59.
34. Bivens CH, Marecek RL, Feldman JM. Peyronie's disease--a presenting complaint of the carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 844-5.
35. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Carcinoid Tumors and Fibrosis: An Association with No Explanation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2466.
36. Druce M, Rockall A, Grossman AB. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 276-83.
37. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, et al. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-73.
38. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207-13.
39. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123: 68-85.
40. Scherubl H, Cadiot G, Jensen RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-71.
41. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-64.
42. Li TT, Qiu F, Qian ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 118-25.
43. Corey B, Chen H. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 333-43.
44. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-56.
45. Soga J. Carcinoids of the small intestine: a statistical evaluation of 1102 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16: 353-63.
46. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1464-73.
47. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 729-38.
48. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-66.
49. Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 595-602.
50. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
51. Rodrigues Â, Castro-Poças F, Pedroto I. Neuroendocrine Rectal Tumors: Main Features and Management. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology* 2015; 22: 213-20.
52. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 194-202.
53. Sjoblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 779-87.
54. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2427-43.
55. Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M, et al. A new human chromogranin 'A' immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 636-642.
56. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, et al. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clinical endocrinology* 2004; 60: 644-52.
57. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Archives of Medical Science: AMS* 2016; 12: 1-9.
58. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *Int J Biol Markers* 2011; 26: 94-101.
59. Allen KR, Degg TJ, Anthony DA, et al. Monitoring the treatment of carcinoid disease using blood serotonin and plasma

- 5-hydroxyindoleacetic acid: three case examples. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 300-7.
60. Tellez MR, Mamikunian G, O'Dorisio TM, et al. A single fasting plasma 5-HIAA value correlates with 24-hour urinary 5-HIAA values and other biomarkers in midgut neuroendocrine tumors (NETs). *Pancreas* 2013; 42: 405-10.
61. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, et al. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 1262-8.
62. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, et al. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 773-86.
63. Sugarbaker PH. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18: 207-19; discussion 220-2, 227-8, 230.
64. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with <sup>68</sup>Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *RadioGraphics* 2015; 35: 500-16.
65. De Angelis C, Pellicano R, Rizzetto M, et al. Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 129-37.
66. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver* 2012; 6: 405-10.
67. Kloppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595-7.
68. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind, et al. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Oxford: Wiley-Liss, 2009; 91-9
69. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 764-77.
70. Tsuboi K, Shimura T, Suzuki H, et al. Liver metastases of a minute rectal carcinoid less than 5mm in diameter: a case report. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1330-2.
71. 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: 172-85.
72. The NCCN clinical practice guidelines in oncology for neuroendocrine and adrenal tumors, version 1. 2018. Online. Go to [www.nccn.org](http://www.nccn.org), 2018.
73. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
74. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007; 56: 863-8.
75. Chetritt J, Sagan C, Heymann MF, et al. Immunohistochemical study of 17 cases of rectal neuroendocrine tumors. *Ann Pathol* 1996; 16: 98-103.
76. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-45.
77. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 1733-42.
78. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991; 12: 450-82.
79. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 69-74.
80. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
81. Caplin ME, Pavel M, Ruzsniwski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 1556-7.
82. 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* 2011; 378: 2005-12.
83. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38-45.
84. Oberg K. Biotherapies for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 833-41.
85. 衛生福利部中央健康保險署。「全民健康保險藥品給付規定」第 9 節抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs。2018; 127-30。 <https://www.nhi.gov.tw/>
86. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083-97.



# Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors

Chi-Hao Kung<sup>1</sup>, Jian-Lin Ou<sup>1</sup>, Bao-Chung Chen<sup>2</sup>, and Jung-Chun Lin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

Neuroendocrine tumors (NETs) are a genetically diverse group of malignancies that have neuroendocrine differentiation and occurs most often in the digestive system. Digestive system-associated NETs are classified into gastrointestinal (GI)-NETs and pancreatic NETs. GI-NET was formerly known as carcinoid which causes carcinoid syndrome as the main presentations. Because the symptoms are not specific, it is often misdiagnosed as other diseases. The current diagnostic tools include 24-hour urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serum chromogranin A, image, endoscopy, and somatostatin receptor scintigraphy. In 2017, the World Health Organization (WHO) updated the classifications of all gastroenteropancreatic NETs based upon tumor cell differentiation, mitotic count and proliferative index (Ki-67). The treatment strategies are conducted according to tumor size, tumor cell differentiation, proliferation, and liver metastasis or not. This review article summarizes the current knowledge of GI-NET, including the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, staging and updated treatment. Clinicians will learn more about GI-NET from this paper to increase the early diagnosis rate which leads to proper management followed by improved overall survival. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 217-229)