

神經內分泌腫瘤的醫學史

曾嶽元^{1,2,3}

¹ 國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部, 台北, 台灣

² 輔仁大學醫學系, 台北, 台灣

³ 社團法人台灣分子醫學會, 台北, 台灣

在現今大家專注於分子醫學科技的時代，來講歷史故事似乎有點突兀。但是，一個疾病的研究進展，竟然可以橫跨三個世紀（十九、二十、二十一世紀）還讓大家不甚清楚，就值得我們回顧它的發展史了。

首先來定義什麼是神經內分泌 (neuroendocrine)。在人體中有一種細胞，它能感受周遭環境而分泌活性胺 (reactive amine)、胜肽 (peptide) 等物質，去影響其他細胞作出符合生理所需之動作。這種細胞在電子顯微鏡下可呈現如神經元之突觸小泡 (synaptic vesicle) 般的清亮小泡。這些細胞因為與神經細胞 (neural cell) 有相當程度的相似性而且又具有分泌荷爾蒙 (hormone) 的特性，因此被稱為神經內分泌細胞。

神經內分泌細胞的發現距今已約 140 年了。以研究胃之主細胞 (chief Cell) 及壁細胞 (parietal cell) 而著名的生理學家 Rudolf Peter Heidenhain (1834-1897) 也許是史上第一位描述胃腸道神經內分泌細胞的學者，他在 1870 年把胃部腺體觀察到的特殊細胞稱為「染成黃色的細胞」。不過當時大家不知道這些細胞是什

麼，所以也就不了了之。約二十年後，Adolphe Nicholas(1861-1939) 發現蜥蜴腸子的「賴培昆 (Lieberkuhn)」隱窩的底端有具粗顆粒的細胞，他認為這些細胞具分泌能力。1891 年他把這些細胞稱為「清細胞 (helle Zellen)」。

接著，蘇俄 Kharkov 大學之 Nikolai Kulchitsky (1856-1925) 教授則於 1897 年在賴培昆隱窩中發現為後世學所知的「Kulchitsky 細胞」。

Ciaccio (1877-1956) 發現這些細胞都能被鉻鹽 (chromium salts) 所染，於是在 1906 年把這些細胞稱為「腸嗜鉻 (enterochromaffin; EC) 細胞」，三價鉻 (trichrome) 的發明人 Pierre Masson (1880-1959) 於 1914 年發現胃腸道之嗜鉻細胞在銀染 (silver staining) 時能夠涉入並還原 (reduce) 銀，因此嗜鉻細胞為親銀性的 (argentaffin)。這個現象讓日後的研究者在辨識神經內分泌細胞時有生物標記可用。

1902 年兩位英國的生理學家 Willian Bayliss 及 Ernest Starling 觀察到，十二指腸能夠產生一種化學調節物，他們不只把它命名為分泌素 (secretin)，也創造了「荷爾蒙」這個名詞。因此，分泌素是第一個被發現的荷爾蒙。隨後，其他科學家發現了第二種荷爾蒙「胃

通訊作者：曾嶽元 教授
電話：886-2-2690-7965 ext 2518
傳真：886-2-2691-9800
地址：106 台北市仁愛路四段 280 號 病理暨檢驗醫學部
E-mail：jeffbucknell@gmail.com

泌素 (gastrin)」。這兩種荷爾蒙的化學結構於 1960 年代被解讀出來。

1938 年奧地利的病理學家 Friedrich Feyrter (1895-1973) 提出「廣泛性神經內分泌系統 (diffuse neuroendocrine system; DNES)」的觀念。他認為人類的內分泌系統不止是實質性的上皮器官 (compact epithelial organs) 而已，還包括分散在胰臟管道的內分泌細胞以及體內各處之「黏膜中的柱狀上皮細胞 (columnar epithelial mucous membranes)」。

Feyrter 教授的助手 Pretl 接著於 1944 年發現，攝護腺也有神經內分泌細胞。現在我們知道除了少數部位如肝實質 (liver parenchyma) 和膽囊 (gallbladder)，神經內分泌細胞廣泛地散佈在全身各處如胃腸道、肺、卵巢、唾液腺。於是 Feyrter 教授在 1954 年提出一個想法，他認為這些周邊內分泌 (peripheral endocrine) 細胞為一種旁分泌 (paracrine) 細胞。

1952 年 Erspamer 及 Aseros 從章魚的 EC 細胞分離出「腸胺 (enteramine)」，此即目前所謂的「血清素 (serotonin)」。

Anthony Pearse (1916-2003) 發現人體有 40 種以上的細胞能夠處理胺並製造多肽荷爾蒙。由於這些細胞都有共同的化學及超微結構，因此 Pearse 認為這些細胞應可歸類在同一群體中，而於 1968 年以 APUD 這個名詞來稱呼它們。APUD 就是「胺前質攝入及脫羧基作用 (amine precursor uptake and decarboxylation)」的縮寫。Pearse 更認為 APUD 細胞來自胚胎的神經脊 (neural crest)。

然而，這個胚胎學的觀點從現今之知識來看是錯誤的，因為分泌肽的細胞並非來自神經外胚層 (neuroectoderm)。

由於許多人 (包括不少學者專家) 對「神經內分泌」與「內分泌 (endocrine)」這兩名詞間的差異不甚明瞭，因此「神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor)」與「內分泌瘤 (endocrine tumor)」這兩個名詞經常被混用。不過，邏輯性較強的學者們比較偏向用「神經內分泌腫瘤」，因為在某些情況下使用「內分泌瘤」是不恰當的。譬如，體抑素 (somatostatin) 不是內分泌，而是作用於局部細胞的旁分泌，顯然將體抑素瘤 (somatostatinoma) 歸入「內分泌瘤」是不妥的。很可惜，2004 年版的 WHO 分類中仍使用「胰臟內分泌瘤 (pancreatic endocrine tumor; PET)」來稱呼胰臟的神經內分泌腫瘤。為了避免語意學上的困擾，2010 年的美國外科病理期刊中即有一篇論文 (Am J Surg Pathol 34:300-313, 2010) 建議兩者可互用。其實有很多 (但不是所有) 的內分泌細胞，在本質上都是神經內分泌細胞的，只不過我們沒去注意之間的差異而已。胰島細胞就是一個例子。

胰島細胞的發現比胃腸的神經內分泌細胞還早一點，它是由還是醫學生的 Paul Langerhans (1847-1888) 於 1869 年發現的。Laguesse 於 1893 年將胰島稱為蘭格漢氏島 (islet of Langerhans)，而使這位英年早逝 (死於結核病) 的醫師在史上留名。雖然胰島細胞發現的很早，不過在醫學史上，胰島的腫瘤卻比胃腸的神經內分泌腫瘤還晚好幾年才被發現。Nichols 於 1908 年報告第一例胰島的腫瘤，但是具神經內分泌腫瘤特徵的腫瘤最早是由 Theodor Langhans 於 1867 年在一位 50 歲女性的解剖例中發現的。Langhans (1839-1915) 出生於德國的 Usingen，於 1862 年擔任 von Recklinghausen 的助手。

五年後發表了世界第一例的神經內分泌腫瘤。然而，後世學者並未記得此發現，現代醫界比較記得他的反而是「多核巨細胞 (multinucleated giant cell)」，這就是目前病理教科書中以他命名的 Langhans giant cell。後來在 1888 年，解剖及病理學教授 Otto Lubarsch (1860-1933) 在 2 例男性解剖例中發現多顆的迴腸 (ileum) 神經內分泌腫瘤。不過他這項發現也未讓人注意到；後世醫界學者比較記得他的事蹟倒是，他發現澱粉樣變性病 (amyloidosis) 病人可出現巨舌症 (macroglossia)。畢業於哥倫比亞醫學院之 Larkin White Glazebrook (1866-1943) 於 1895 年的維及尼亞醫學月刊上寫到「55 歲的黑人 ... 闌尾 (appendix vermiformis) 大如鴿卵」。顯然他是醫學史上首位描述闌尾神經內分泌腫瘤的人。接著 Albrecht Weissenstein von Notthafft 在 1896 年的屍體解剖例中發現，某肺炎死者之近端空腸處有三顆腫瘤出現在黏膜下層 (submucosa)，並開始侵犯黏膜層 (mucosa) 及肌肉層 (muscularis)。由於該腫瘤看起來不像是上皮癌 (epithelial carcinoma)，因此 Notthafft 把它描述為「癌之起始 (beginning carcinoma)」。

然而，以上這些記載並未引起那個年代學者的注意。因此，德國病理學家 Oberndorfer 於結核病死亡之屍體解剖例中，發現病人的小腸有豆子般大小的腫瘤後，立即在 1907 年夏天，於德國病理學會大會中提出「類癌 (carcinoid; 德語 "karzinoide")」一詞。Oberndorfer 之所以使用這個名詞是因為這些腫瘤在顯微鏡下看起來像上皮癌，然而臨床上卻不見典型癌症的表現。Oberndorfer 認為「類癌」是類似上皮癌的良好腫瘤。因而於同年十二月，在法蘭克福病理期刊 (Frankfurt

Journal of Pathology) 的文章裝敘述了小腸的「良性上皮癌 (benign carcinoma)」。

從現代的觀點來看，這犯了語意學的錯誤，因為從定義上來說「上皮癌」就表示是惡性的。怎麼前面可以再冠上「良型」一詞呢？果然在 22 年後，Oberndorfer 描述了 36 例的「類癌」有惡性表現，因而修正了他原先的見解。後來他自己也因此病而死亡。然而，「類癌為良性」的看法，已經在醫界根深地固了。現在我們知道大多數的神經內分泌腫瘤其實是惡性的。神經內分泌腫瘤的臨床表現從惰性的 (indolent) 到激烈的 (aggressive) 都有。其進展可以是局部侵犯在腹膜且纖維化的，也可以轉移到遠處，最常見之處為肝臟和肺臟。

自從 Oberndorfer 的論文發表後，各器官之「類癌」也被陸續報告。首先，Sergej Saltykow (1874-1964) 於 1912 年連續發表兩篇論文探討「類癌」的發生及一例直腸「類癌」案例。由於此論文深受當代學者注意，因此，「直腸類癌 (rectal carcinoid)」曾一度被稱為 "Saltykow tumor"。接著，維也納的病理教授 Max Askanazy (1865-1940) 於 1923 年報告了醫學史上的首例胃部神經內分泌腫瘤。1929 年 Joel 發表了世界首例之膽囊的神經內分泌腫瘤，這是蠻有趣的發現，因為正常的膽囊是沒有神經內分泌細胞的。柏林 Charité 醫院的 Herwig Hamper (1899-1976) 於 1937 年首先正確地描述支氣管的類癌。現代著名的病理學家 Juan Rosai 於 1972 年與 Enrique Higa 一起首度報告胸腺 (thymus) 的神經內分泌腫瘤。由於腫瘤的基質中可出現黏液，所以胸腺的神經內分泌腫瘤有可能被誤判為轉移的腺癌。舊金山的 Paul Wasserstein 和 Ronald Goldman 於 1979 年首次報告攝護腺的神經內

分泌腫瘤。之後，身體各部位的神經內分泌腫瘤就一一被描述了。

儘管這些文獻報告指出身體很多器官可出現「類癌」，但觀念上的突破只有兩篇，第一篇也是最重要的一篇是 Pierre Masson 及 Andre Gosset (1872-1944) 於 1928 年所發表的。他們發現「類癌」為「親銀性的」。這個發現指出「類癌」源自於「腸嗜鉻細胞」。第二篇論文是源於 Pearse 之 APUD 理論，匈牙利的內分泌學家 Ilona Szijj 於 1969 年首先使用 "APUDoma" 這個名詞來稱呼現甲狀腺之髓質癌 (medullary carcinoma)。後來的學者於是將胃腸道之類癌、胰臟之內分泌瘤、嗜鉻母細胞瘤 (pheochromocytomas)、黑色素瘤 (melanoma) 等具有 APUD 細胞特性的腫瘤全歸入 APUDoma。此趨勢奠定了「廣泛性神經內分泌系統」之腫瘤的觀念。

Gunnar Biörck (1916-1996) 為第一位描述「類癌症候群 (carcinoid syndrome)」的學者。他於 1952 年將潮紅、水腫、哮喘、腹瀉、和右側心臟衰竭稱為「類癌病 (carcinoidosis)」。其實「類癌症候群」早就被其他學者觀察到了。Ranson 早在 1890 年就在一位 50 歲的女性病患觀察到下腹腫痛伴隨月經過多 (menorrhagia)、腹瀉、惡體質、哮喘；在屍體解剖中發現迴腸及肝臟有多顆腫瘤。這似乎就是史上最早記載的類癌症候群。多年後，荷蘭病理學家 Scholte 於 1931 年描述了一位死於心臟衰竭及支氣管肺炎的 47 歲男性，患者有 1 公分大小之神經內分泌腫瘤，臨床之表現為腹瀉、發紺、咳嗽、下肢水腫、和皮膚毛細血管擴張 (telangiectasia)。Scholte 在解剖時發現心臟三尖瓣厚而硬，此外右心房心內膜出現不規則

之增厚。顯然這是醫學史上「類癌心臟病 (carcinoid heart disease)」的首次紀錄。Cassidy 也在同年觀察到他的病人生前有臉部潮紅和腹瀉，而在解剖時發現有轉移的「腺癌」和心臟瓣膜病變。因此，當時「類癌心臟病」又稱為「Cassidy-Scholte 症候群」。Lembeck 於 1953 年證實迴腸的「類癌」中有血清素。也就是如此，後來大家都把「類癌」視為「產血清素的腫瘤 (serotonin-producing tumor)」。接著，梅約診所 (Mayo Clinic) 的 Charles Moertel (1927-1994) 及其同事於 1961 年，首度報告神經內分泌腫瘤與纖維化之關係。他們發現神經內分泌腫瘤一旦變成侵襲性，那麼在腹膜、腸繫膜、和後腹膜都可出現明顯的纖維母細胞反應。

繼 1952 年發現「類癌症候群」之後，各種神經內分泌腫瘤症候群也被報告出來。1955 年，俄亥俄州州立大學醫院的 Robert Zollinger 和 Edwin Ellison 首次描述了兩名病人罹患胰島細胞腫瘤合併胃酸過多及消化性潰瘍，此即為「若埃二氏症候群 (Zollinger Ellison syndrome)」的首次報告。1958 年，Verner 和 Morrison 首次描述了病人有水瀉、低血鉀症及胰島細胞腫瘤。此即「血管活性腸道胜肽瘤 (vasoactive intestinal peptidoma; VIPoma) 症候群」的首次報告。「升糖激素瘤 (glucagonomas)」的症候群首次由 Becker 於 1942 年發現，但直到 1966 年才由 McGavran 證明。過去，很多人都沒聽過「升糖激素瘤」這個罕見的神經內分泌腫瘤，直到電子業鉅子 - 蘋果公司創辦人史提夫賈伯斯，於 2009 年接受肝臟移植的新聞，讓醫界開始注意了這個罕見的神經內分泌腫瘤，也正是這個難以察覺的神經內分泌腫瘤，在 2011 年永遠的帶走賈伯斯。

1963 年，Williams 和 Sandler 在 (Lancet) 發表了神經內分泌腫瘤的胚胎學分類，將神經內分泌腫瘤分為前腸 (foregut)、中腸 (midgut)、和後腸 (hindgut)。前腸包括呼吸道、胃、十二指腸第二部分之前、胰臟和膽管；中腸包括十二指腸第三部分之後、空腸、迴腸、闌尾、升結腸、橫結腸近端三分之二、卵巢、睪丸；後腸包括橫結腸遠端三分之一、降結腸、和直腸。根據 Williams 和 Sandler 的論點，此三群腫瘤各有不同的組織學形態及所分泌的腔肽。雖然這種胚胎學的分類法有其特性，但是太籠統了，尤其是前腸的腫瘤更是如此，所以此分類法即便被醫界所接受，但實際上並未廣泛地運用在臨床上。

世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 於 1980 年首次提出內分泌腫瘤的分類。在此分類中，「類癌」被用來稱呼大多數的神經內分泌腫瘤。所以，病理醫師認為凡形態學上符合此條件的腫瘤，不管有無功能，皆稱為「類癌」。然而很多臨床醫師認為「類癌」是「會產生類癌症候群的腫瘤」，因此與病理醫師的認知常有落差。於是 Gunter Klöppel 在 2000 年修訂版的 WHO 分類中以「神經內分泌腫瘤」取代「類癌」。這個名詞不僅在生物學上正確，也可避免混淆。所以，我們不應再繼續使用「類癌」這個名詞。

事實上，自從「類癌 (carcinoid)」一詞的發明者 Oberndorfer 以「良性上皮癌 (benign carcinoma)」來描述這個腫瘤之後，醫界長期以來就被以下這個問題所困擾：「神經內分泌腫瘤到底是良性還是惡性的腫瘤？」。因此，根據不同專家所訂的不同定義，文獻中所記載的惡性腫瘤比率就跟著不同。以小腸的神經內分

瘤為例，如果把侵襲肌肉層 (或更深) 或是出現轉移視為惡性之定義的話，那麼 89% 空腸和迴腸的神經內分泌腫瘤為惡性的¹。但如果把侵襲周遭組織或轉移當作惡性腫瘤的定義，那麼只有 58% 空腸和迴腸的神經內分泌腫瘤為惡性的。若根據後者較嚴格的定義來看的話，那麼不到 10% 的胰臟胰島素瘤 (insulinoma) 為惡性的；6% 的肺臟及支氣管的神經內分泌腫瘤為惡性的；4% 的直腸的神經內分泌腫瘤為惡性的。

由於分化良好的神經內分泌腫瘤，很難由顯微鏡下預測到底會不會轉移。因此，多年來臨床醫師常認為病理評估無法決定神經內分泌腫瘤是否為惡性。在這種前提下世界衛生組織所推出的神經內分泌腫瘤分類，是很有幫助的。

2000 年版和 2004 年版的 WHO 分類，將神經內分泌腫瘤分為以下四大類：

- 分化良好的內分泌瘤 (well-differentiated endocrine tumor; WDET)：指的是「良性」或「惡性度不明 (uncertain malignant potential)」的腫瘤。
- 分化良好的內分泌癌 (well-differentiated endocrine carcinomas; WDEC)：指的是「低度惡性 (low grade malignancy)」的腫瘤，如傳統所謂的「非典型類癌 (atypical carcinoid)」。
- 分化不良的內分泌癌 (poorly differentiated endocrine carcinomas; PDEC)：指的是「高度惡性 (high grade malignancy)」之分化不良的癌，如傳統所謂的小細胞癌。
- 混合之內分泌及外分泌腫瘤 (mixed exocrine endocrine tumor)

以上每一種都有清楚而複雜的定義 (在此

不贅述)。根據 2004 年版的 WHO 分類，大多數的胰島素瘤為良性的；而其他的「功能性神經內分泌腫瘤」則為惡性度不明 (佔 10-15%) 或為分化良好的癌 (佔 85-90%)。大多數 (90-95%) 胰臟的「非功能性神經內分泌腫瘤」為分化良好的癌，其他則是歸入良性或惡性度不明的腫瘤。因此，根據 2004 年版的 WHO 分類，神經內分泌腫瘤中有相當一部份為良性的腫瘤。然而，醫病間對惡性腫瘤的定義今昔不盡相同，再加上從醫界在臨床追蹤上累積了不少經驗，目前大家所採用的定義和以往已不一樣了。2009 年在邁阿密召開的神經內分泌腫瘤共識會議的結論是，除了小於 0.5 公分的胰臟或肺臟神經內分泌腫瘤以及小於 0.5 公釐之胃部的神經內分泌腫瘤，所有的神經內分泌腫瘤應一律視為惡性²。2010 年版的 WHO 分類中也採取類似的觀點，認為除了胰臟的神經內分泌微瘤 (小於 0.5 公分)、十二指腸之「神經節細胞的亞神經節瘤 (gangliocytic paraganglioma) 和闌尾的管狀神經內分泌腫瘤 (tubular NET) 之外，所有的神經內分泌腫瘤都有惡性的潛能。現在我們來檢視一下最新版本的 WHO 分類。

2010 年的 WHO 分類版本以「神經內分泌腫瘤」一詞取代消化系統的「內分泌瘤」，並將「神經內分泌贅瘤 (neuroendocrine neoplasm)」與「神經內分泌腫瘤」視為同義詞。在此分類中，消化系統的神經內分泌腫瘤有以下四種：

- 神經內分泌腫瘤，第一級 (NET, grade 1; NET, G1)
- 神經內分泌腫瘤，第二級 (NET, grade 2; NET, G2)
- 神經內分泌癌 (neuroendocrine carcinoma; NEC)

- 混合的腺神經內分泌癌 (mixed adenoneuroendocrine carcinoma; MANEC)

惡性度等級 (grade) 以「細胞增殖程度 (proliferation activity)」為依據，可用有絲分裂數或 Ki-67 指數 (Ki-67 index) 來評估。有絲分裂數的算法是在細胞分裂最旺盛的區域算 50 個高倍視野 (high power field, 1 HPF = 2 mm²) 中有幾個有絲分裂像，所得數字除以 5 後，再以每 10 個 HPFs 的有絲分裂數來作區分。數字 <2 者為低惡性度 (low grade, G1)，數字是 2 至 20 者為中等惡性度 (intermediate grade, G2)；數字 >20 為高惡性度 (high grade, G3)。Ki-67 指數的算法是在陽性細胞核最密之區 (即「熱區 (hot spot)」) 數 500 至 2000 個細胞。百分比 ≤ 2% 者為 G1，3-20% 者為 G2；>20% 者為 G3。如果有絲分裂數與 Ki-67 指數不一致，則採用較高級數的。G1 和 G2 組成了所謂的神經內分泌腫瘤。以此類推，G3 即 NEC。

要注意的是，「細胞增殖程度」不必然與腫瘤之期別一致。譬如血管活性腸道腔肽瘤 (vasoactive intestinal peptidoma; VIPoma) 即便出現轉移，其有絲分裂數也常常不到 2 個 /10 個 HPFs。會有此認知上的差異是因為 2010 年版的 WHO 分類已不具有分期的涵義在內。

2004 年及之前版本的 WHO 分類大同小異。基本上都是源自於 Campella³ 的分類法，所以把腫瘤的大小及侵襲的範圍 (或深度) 視為一項重要的參考因素。此外，還加入細胞學的指標如細胞增殖程度。因此，這些版本的 WHO 分類既有分期的概念，也有惡性度等級的觀念。這種

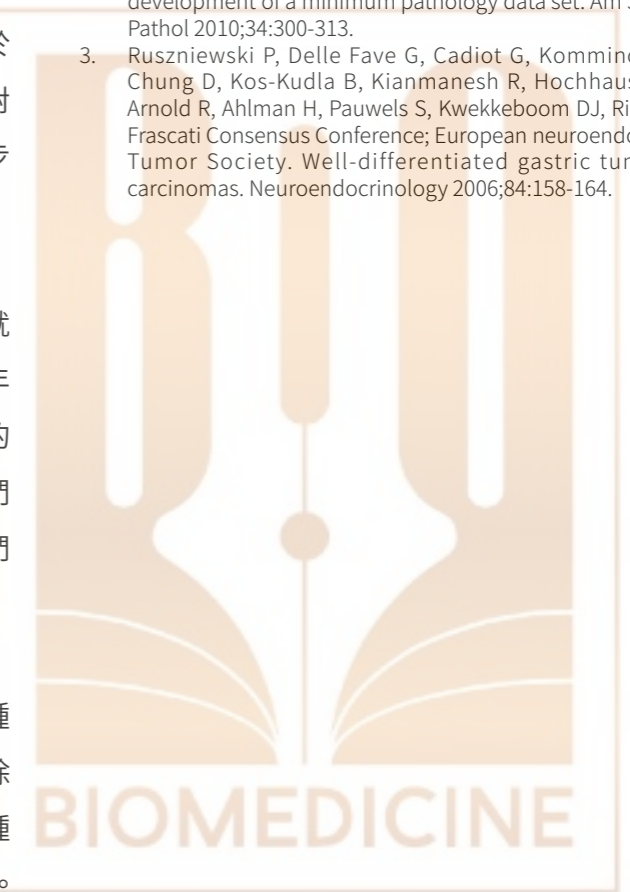
分類法看起來很周延，但用起來卻很困難。因為這等於是強迫病理醫師在出診斷報告時，得先知道腫瘤分期的資訊。然而這些資訊卻是臨床醫師日後才會得知的。2010 年版的 WHO 分類中最大的修正地方就是除掉腫瘤分期的概念，只保留了病理醫師能掌握的組織及細胞學評估。在此要提醒各位的是，新版分類的 G1 NET 不等於舊版分類的 WDET；G2 NET 不等於 WDEC；但 NEC 等於之前所謂的 PDEC。一旦對良、惡性界定清楚後，我們就可以作更進一步的分類，並藉此評估病人的預後。

雖然神經內分泌腫瘤早在一百五十年前就為醫學前輩們所觀察到，但一直到最近這幾年來，我們才了解它的生物本質。從現今醫學的進展過程中回頭看醫學史的發展，可以讓我們瞭解前人對醫學所作的努力，此也有助於我們釐清醫學上的觀念。

由於定義上的演進，我們可以發現惡性腫瘤的比例近年來逐漸升高。最新的看法是，除了少數特例，神經內分泌腫瘤基本上就是一種惡性腫瘤，從低惡性度到高惡性度的腫瘤都有。對於不同惡性度的神經內分泌腫瘤，我們應給予不同的治療。尤其近年來，新的標靶藥物不斷的產生，更需要我們有一良好的惡性度評估系統。由於新的生物標記不斷地被發現。可以想像的，關於神經內分泌腫瘤的分類與預後評估，一定在幾年內會被大幅度地修改。雖然這頗令人困擾，但對病人而言絕對是個好消息。

引用文獻

1. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-1093.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen CY, Washington MK, Wiedenmann B, Yao J. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34:300-313.
3. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G; Frascati Consensus Conference; European neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-164.



生物醫學