

神經內分泌腫瘤診斷及治療新進展

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

壹、前言

神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 為一種具有明顯神經內分泌細胞分化的上皮細胞腫瘤，很多器官都有可能出現神經內分泌腫瘤，包含有消化道、甲狀腺、肺臟等，而腫瘤細胞所分泌的荷爾蒙會造成荷爾蒙症候群者會稱之「功能性 (functional) 腫瘤」，否之則稱為「非功能性 (non-functional) 腫瘤」。神經內分泌腫瘤的治療可透過手術、內視鏡及藥物減輕荷爾蒙所造成的症狀以及去除惡性腫瘤組織，由於神經內分泌腫瘤具有相當大的異質性，故治療上的考量較為複雜，需要多團隊的合作，本會召集各專家旨在討論胃腸胰神經內分泌腫瘤 (gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumor, GEP- NET) 今年病理分類上的改變、功能性腫瘤的表現、生物標記、現行治療與未來發展，並有多發性內分泌腫瘤於台灣的治療現況分享。

貳、2017 WHO 胃腸胰神經內分泌腫瘤的新分類

世界衛生組織 (World Health Organization,

WHO) 於 1980 年首次提出神經內分泌腫瘤的分類，隨著病更深入的了解，2017 對於胃腸胰神經內分泌腫瘤的分類方式而有三項更新：

- 神經內分泌腫瘤第一級 (NET grade 1, NET G1) 的 Ki-67 指數切點，由 2% 改為 3%。
- 將 Ki-67 指數 >20% 的神經內分泌腫瘤區分為分化良好的神經內分泌腫瘤第三級 (NET grade 3, NET G3) 以及分化不良的神經內分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)，而神經內分泌癌會再依照其細胞的形態分為小細胞或大細胞。
- 以混合的神經內分泌-非神內分泌贅瘤 (mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN) 一詞取代混合的腺神經內分泌癌 (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, MANEC)。

第一項的變更是為改進 2010 年分類上，Ki-67 指數的切點未具有連續性的缺點；而第二項的區分是由於神經內分泌腫瘤與神經內分泌癌在分子階層表現的不同，前者多有 MEN 1、DAX 以及 ATRX 基因的變異，後者則多有 p53 或 RB1 基因的變異；最後，第三項則是為減少分類上的困擾，欲以 MiNEN 作為一概念性的分

通訊作者：王秀伯 理事長

電話：886-2-2371-0790

傳真：886-2-2371-0791

地址：100 台北市中正區忠孝西路 1 段 50 號 21 樓之 18

類，取代以往 MANEC 明確的分法，是由於病理切片可能涵蓋兩至三種的病變組成，故會有病理切片未能歸屬在某一明確分類的情形。¹

目前神經內分泌腫瘤中的分類是以 Ki-67 指數以及有絲分裂指數作為指標，由於 Ki-67 指數在計算上容易產生誤差，今年針對 Ki-67 的計算步驟有明確的共識，首先熱點 (hotspots) 的找法應是先用低倍的顯微鏡找到陽性細胞核最密的區域，再由此區域轉高倍鏡去計算至少 500 個細胞，並向上或向下取最接近的整數值，更應使用照相法或標記法的方式以避免計算誤差，若有絲分裂指數與 Ki-67 指數不一致時，則建議取兩者中最高的數值 (通常會是 Ki-67)。

在臨床實務上，神經內分泌腫瘤的處置應先確定其是否為神經內分泌腫瘤，再以細胞分裂為基礎之分級法針對其腫瘤的切片作分級，並可依照其組織學的表現，區分為分化良好或分化不良的腫瘤。² 內視鏡超音波導引之細針穿刺可用於胰臟神經內分泌腫瘤的診斷，然而在細胞學上神經內分泌腫瘤會與其他的組織病變相似，因此建議是結合整個細胞的類型去做判斷。³ 雖然神經內分泌腫瘤相對其他疾病少見，仍應留心將其作為鑑別診斷之一，並建議保存足夠的檢體做其他檢驗分析。此外，血管侵犯以及邊緣切除的程度是 TNM 分級判斷上的重要依據，且需配合病患臨床上的表現，查看是否有賀爾蒙或其他生物胺異常的證據，最後在確診後可選擇性的做體抑素 2A 受體 (somatostatin receptor 2A, SSTR-2A) 的檢驗，作為治療選擇上的參考。預後方面，神經內分泌腫瘤整體來說，在確診時若尚未轉移則其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。⁴

以台大醫院的經驗，良性神經內分泌腫瘤的標準是須符合在闌尾為傳統類型或在直腸 <1 公分的腫瘤，而其他部位則會認定被為惡性，另外，台大目前可供測定的體抑素受體亞型分別有 SSTR-2A 以及 SSTR-5。

參、功能性已胃腸胰神經內分泌腫瘤的表現

功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤 (functional GEP-NETs) 的定義是症狀來自於賀爾蒙的過度分泌，臨床上功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤的症狀具有很大的異質性，但卻未具有特異性，故初期常被誤診為腸躁症 (irritable bowel syndrome, IBS) 且會同時伴隨其他神經精神相關的症狀，⁵ 然而多數病人亦會無症狀數年，造成診斷上的困難，因此一般而言，神經內分泌腫瘤需要 5-7 年的時間才會確診。⁶ 而類癌症狀 (carcinoid syndrome) 所引起的腹瀉或潮紅，則通常是腫瘤已經轉移才會表現。本篇將分別就功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤、類癌症狀以及胰臟神經內分泌腫瘤之症候群作討論。

國內常見的功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤為第二型的胃神經內分泌腫瘤以及大多數的小腸神經內分泌腫瘤，功能性胰神經內分泌腫瘤則相對占少數，約有 50-75% 為非功能性，所產生的症狀會與腫瘤分泌的特定賀爾蒙有關，詳細整理表可參見表格一⁷，神經內分泌腫瘤依據胚胎學的分類，各部位的神經內分泌腫瘤可大致區分為前

腸、中腸、後腸以及胰腺，其中源於中腸、分化良好且會分泌血清素 (serotonin) 的腫瘤會以類癌 (carcinoid) 一詞來描述，⁸ 類癌腫瘤常會分泌多種生物胺 (biogenic amines)、胜肽 (peptides) 以及速激肽 (tachykinins)，分泌過多的血清素與速激肽則會造成臨床上少見的類癌症候群 (carcinoid syndrome)，且因血清素是經腸肝循環代謝，故通常是已有肝臟轉移或是肝衰竭的病患才會出現此症候群。^{9,10} 部分的前腸腫瘤則因缺乏酵素將 5- 羥色氨酸 (5-hydroxytryptophan) 代謝為血清素，故發生類癌症候群的比例較中腸腫瘤低，又後腸腫瘤幾乎不會分泌這類會導致類癌腫瘤的生物性荷爾蒙，因此與此症候群較無關。¹¹ 胰神經內分泌腫瘤則約有 1% 會產生類癌症候群。

根據統計，類癌症候群的病人約 75% 是屬於小腸神經內分泌腫瘤，其中兩成會是分化良

好的腫瘤，此症候群會影響器官分別有皮膚、胃腸道、心臟以及呼吸道，常見的臨床表現為皮膚潮紅 (cutaneous flushing) 並可能伴隨著心悸 (70%)、腹瀉 (50%) 以及間歇性腹痛 (40%) 等。¹² 特別的是，皮膚潮紅並不會出汗，且紅斑 (telangiectasia) 僅常見於頸部與胸部的範圍，較晚期的病人則可能會出現癩皮病，是與類癌細胞會大量消耗必須氨基中的色氨酸有關，而色氨酸大量代謝成血清素即是造成臨床上觀察到的類癌症候群主因。除此之外，約有 10-20% 的類癌症候群病患亦會有心臟疾病，原因是瓣膜暴露在分泌過多的血清素容易產生纖維化，故建議應檢測病患的 NT-proBNP。¹² 實際上，類癌症候群在台灣相當少見，可能是由於台灣常見的神經內分泌腫瘤與國外不同，根據荷蘭的癌症登記資料庫，類癌症候群多發生於第一級 (G1) 中腸腫瘤 (闌尾 > 小腸 > 大腸) 或第二級 (G2) 腫瘤 (肺 > 大腸 > 小腸)。¹³ 但台灣的癌症資料庫顯示，

Site of the NET	Diagnostic serum biomarkers	Clinical features	Metastases	MEN-1
Foregut Bronchi, thymus, stomach, 1st part of duodenum, pancreas (below)	5-HTP, histamine, ACTH, CRH, CH gastrin	Atypical flush, pulmonary obstruction and hormone syndroms (below)	Liver Lymph node Bone	10%
Midgut Second part duodenum, jejunum, ileum, right colon	5-HT, tachykinins, prostaglandins, bradykinins and others	Bowel obstruction, typical pink/red flush, wheezing, diarrhea (carcinoid syndrome)	Liver (60–80%) Lymph Node	–
Hindgut Transverse colon to rectum	Peptide YY, glicentin, 5-HTP, neurotensin, local production SS, other hormones	Local symptoms Incidental finding	Bone metastases (4–40%)	–
Pancreatic Insulinoma	Insulin, proinsulin	Neuroglucopenia, Whipple's triad	10%	5–10%
Gastrinoma	Gastrin	ZES (peptic ulcer, epigastric pain, diarrhoea)	60–90%	25%
Vipoma	VIP	Watery diarrhea, hypokalaemia, achlorhydria	80%	10%
Glucagonoma	Glucagon	Cachexia, DM, necrolytic migratory erythema	80–90%	5–17%
Other rare functioning tumours	SS, GRF, PTHrp, other hormones	Diverse	60–80%	5–20%

5-HT, 5-hydroxytryptamine; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; VIP, vasoactive intestinal peptide; SS, somatostatin; GRF, growth hormone releasing factor; ZES, Zollinger–Ellison syndrome; DM, diabetes mellitus.

表一．胃腸胰、呼吸道及胸腺神經內分泌腫瘤之解剖、臨床與生化上的特色比較表

常見的神經內分泌腫瘤部位依序為大腸 (25%)、肺臟和胃，故可解釋為何類癌症候群在台灣的盛行率並不高。¹⁴ 另外，有非常少數的病患會出現易致命的類癌危機 (carcinoid crisis)，是由於腫瘤大量的分泌血管活性胺，而造成強烈的皮膚潮紅、呼吸痙攣、心搏過速以及快速大範圍的血壓變動，常見的誘導因子為術前的麻醉、術中處理腫瘤的過程以及其他較為侵入性的處置，故可在預期這些情況發生前，給予預防性的短效 octreotide。⁸

前一部分有提及胰臟神經內分泌腫瘤 (pancreatic NET) 所產生的症狀會與腫瘤分泌的特定賀爾蒙有關，由於胰島素瘤 (insulinoma) 與胃泌素瘤 (gastrinoma) 為最常見的胰臟神經內分泌腫瘤，故前者的功能性腫瘤所造成的常見症狀即是低血糖 (100%)，又反覆的低血糖容易造成神經損傷，病患亦會出現神經精神相關症狀以及肥胖等胰島素瘤症候群，而後者過多的胃泌素則會造成 Zollinger-Ellison 症候群，常見症狀包括有腹痛 (29-98%)、腹瀉 (17-73%) 以及曾有過確診的胃潰瘍病史 (71-93%)，因此病患的潰瘍反覆發生時即應小心是否有此疾病。另一常見的胰臟神經內分泌腫瘤為升糖激素瘤，臨床症狀會以皮膚炎 (54-90%)、糖尿病 (22-90%)、以及體重減輕 (56-96%) 等表現，升糖激素瘤相關的皮疹會具有特殊的子彈形狀 (bullet)，若能接受手術治療即可獲得相當大的改善。¹⁵

總結來說，被歸為功能性神經內分泌腫瘤即為其所表現的症狀是導因於過多的荷爾蒙分泌，僅少部分的胰臟神經內分泌腫瘤才有典型特異性臨床症狀，大部分的功能性神經內分泌腫瘤症狀並不具有特異性，因此病患若出現難以解

釋嚴重臨床表現 (腹瀉、潰瘍、體重減輕以及皮膚症狀) 則應朝功能性神經內分泌腫瘤的方向做進一步檢查。

肆、內視鏡於功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤的治療

以腸胃科的經驗而言，功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤中最常見的是類癌腫瘤 (carcinoid tumor)，而直腸神經內分泌腫瘤的病例則相對較多，故有較多的實證資料，整理直腸神經內分泌腫瘤部分的處置情形，再討論內視鏡經驗較少，但於功能性神經內分泌腫瘤中占多數的中腸 (mid-gut) 神經內分泌腫瘤。

以往的神經內分泌腫瘤內視鏡處置多是進行內視鏡黏膜切除術 (Endoscopic mucosal resection, EMR)，然而，由於此類腫瘤生長較慢，因此都會需要長期追蹤，雖內視鏡治療已行之有年，但在 2014 年的案例報告卻發現，有案例在 23 年前以 EMR 切除之直腸類癌腫瘤，又再同一部位復發，這警醒大家對於過去的內視鏡處置，反思是否能讓腫瘤更完整的被切除。¹⁶ 故現行改良之治療法包含了需預先進行結紮術 (ligation) 的改良式 EMR(modified EMR) 以及內視鏡黏膜下撥離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD) 等，而在針對 rectal 神經內分泌腫瘤之 meta-analysis 顯示，modified EMR 以及 ESD 都優於傳統之 EMR，但改良的方法間則沒有明顯差別。^{17,18}

根據 NCCN 治療指引，直腸神經內分泌腫瘤 (rectal NET) 只要分級為 T1 或者是小於兩公分，都建議可以嘗試進行內視鏡切除，然

而必須注意的是台灣消化系內視鏡醫學會 (the Digestive Endoscopy Society of Taiwan, DEST) 於 2016 年建議，即使是在 grade 1 小於 2 公分之直腸神經內分泌腫瘤，也有可能周邊淋巴結之轉移以及遠處轉移 (3.4%)，雖然轉移機率不高，但仍需與病人討論，又根據 DEST 指引，建議若 T1 且小於 2 公分者是可以考慮內視鏡治療。

十二指腸 (duodenum) 神經內分泌腫瘤，由於腸壁相對較薄，且腫瘤的位置亦會影響治療效果，如靠近總膽管與胰管於十二指腸開口 (ampulla vater)，針對此部分 NCCN 治療指引尚未有明確建議，若能夠確認此腫瘤為局部且可切除，則可考慮進行內視鏡切除。安全性的部分，研究則指出 EMR 相對 modified EMR 會有較高之出血及未切除乾淨之十二指腸的風險¹⁹，而 modified EMR 在經過挑選確定為局部之腫瘤者則較為有效且安全的方式，亦有後續的研究指出，以 modified EMR 切除乾淨者追蹤 26 個月皆無復發之情形²⁰。根據 2016 DEST 的統計，十二指腸部分以出現在球部 (bulb) 為主 (63 名)，病理上多數為 G1，然而需要注意的是仍有 4.2% 有淋巴結轉移的情形，因此需審慎評估是否適合進行內視鏡治療，而在現行處置方面，這些病人有三分之一進行了內視鏡手術，證實內科治療仍佔有一席之地。在這些案例之中，靠近 ampulla vater 者，病理診斷則較為 G2，G3，且甚至有較高比例 (32%) 有淋巴結轉移的情形，因此治療上會以手術治療為主，較少使用內視鏡。此是符合 2016 年歐洲神經內分泌腫瘤學會 (the European Neuroendocrine Tumor Society, ENET) 治療指引之建議，即若腫瘤小於 1 公分，遠離 ampulla vater，侷限於黏膜或黏膜下層，且無淋巴或遠端轉移者則可以進行內視鏡治療。

胃 (Gastric) 神經內分泌腫瘤的治療考量，會根據臨床、病理分成三種不同的類型，其中與胃功能性神經內分泌腫瘤最有關的為第二型，即 Zollinger-Ellison syndrome，根據兩篇文獻指出，以 ESD 內視鏡切除比 EMR 能夠切除的更為乾淨。^{21,22} 故在 NCCN 治療指引亦建議可以使用內視鏡切除的方式治療胃功能性神經內分泌腫瘤；2016 DEST 根據專家治療經驗，則是建議若腫瘤侷限於黏膜層或黏膜下層且小於 1 公分，可以使用內視鏡切除，介於 1-2 公分，若使用內視鏡切除建議應使用 ESD 的方式盡量切除乾淨，大於 2cm 則採用手術治療。

食道 (esophageal) 神經內分泌腫瘤的部分，根據韓國一篇多中心回溯性研究發現小於一公分，分化良好，無淋巴血管侵犯 (lymphovascular invasion) 或者是淋巴轉移者之病人三位追蹤都無復發之情形，顯示內視鏡在其治療上具有不錯的角色²³，而 2016 DEST 所統計台灣之食道神經內分泌腫瘤共 28 名僅有一名接受內視鏡切除，未來仍需累積更多經驗才能有完整的治療指引。

最後，胰臟功能性神經內分泌腫瘤的部分，目前主流的治療方式還是以手術為主，雖然乙醇注射 (ethanol ablation) 應用於腎臟及肝臟的囊以及固體腫瘤的部分已經證實是有效而安全，且具有便宜快速而且較為廣泛使用的優點，但於應用於胰臟則容易造成胰臟炎。目前在胰臟功能性神經內分泌腫瘤部分經驗較多的中國，經驗指出在四位胰島素瘤 (insulinoma) 的病人身上施打少量 (1 ml) 的乙醇未出現明顯之副作用。²⁴ 在台灣的使用經驗上，多應用在拒絕接受手術治療之患者，或者是接受多次手術治療而復發者，經驗上雖然較早期會出現胰臟炎的副作用，

但卻可以減少藥物治療的使用量，雖然此方法無法完全根治，但仍是未來可能的治療發展之一。目前待解決的問題則包含：注射針頭的選擇、包含側孔的必要性、注射範圍以及注射量的拿捏，以達有效治療且無嚴重之胰臟炎副作用。其他內視鏡治療技術則包含內視鏡超音波導引射頻燒灼 (EUS-guided RFA) 以及內視鏡超音波導引光動力治療 (EUS-guided photodynamic therapy, EUS-guided PDT) 等，前者在近年研究指出可在胰臟頭部腫瘤 (pancreatic head tumor) 使用，改變血流情形以造成腫瘤中心壞死 (central necrosis)，隨著探針的進步越來越細，未來可望降低胰臟炎之副作用；後者的話目前僅限於動物實驗的資料，仍待未來有更多的使用經驗。

綜上所述，針對功能性神經內分泌腫瘤，內視鏡的治療佔了一定的角色，雖然仍無法完全取代傳統的手術治療，然而，未來隨著科技以及技術的進步，可望將功能性神經內分泌腫瘤的治療帶進新的一個領域。

伍、內視鏡超音波導引之射頻燒灼術於胰臟神經內分泌腫瘤的應用

胃腸胰神經內分泌腫瘤近年的發生率逐漸上升，然而主要增加的病例多在直腸，胰臟的新增個案數則大致穩定，隨著影像學的進步，近年新發現的胰臟神經內分泌腫瘤有較小的趨勢，尤其是功能性神經內分泌腫瘤，由韓國醫師 Dong Wan Seo 分享其使用內視鏡治療胰臟內分泌腫瘤的經驗。

胰島素瘤 (insulinoma) 為韓國臨床上觀

察到最多的案例，病患常因為低血糖而反覆來到急診，這種案例容易使用影像診斷出腫瘤。在內視鏡超音波 (Endoscopic Ultrasound, EUS) 成像下，神經內分泌腫瘤與一般的胰臟胰臟癌 (pancreatic cancer) 有相當的不同，前者一般為低回音性 (hypoechoic) 且同質性高 (homogenous) 的團塊，內部通常有許多的血流，因此在使用顯影劑時，會有明顯的顯影，但 pancreatic cancer 則無，因此可透過 EUS 下診斷。另外，內視鏡超音波導引之細針抽取 (EUS-guided fine needle aspiration, EUS-guided FNA) 的方法被認為未來可用於細胞病理上的診斷依據。一般病理上需要有絲分裂指數、Ki-67 等來完成診斷，前者通常需要較為大量的檢體，然而最近研究指出以 EUS-guided FNA 檢體之 Ki-67 推估之病理分級與之後用手術取出之分級之間吻合之機率高達 70-85%，因此其實用性是相當高的。²⁵

除了診斷用途，內視鏡於胰臟神經內分泌腫瘤的治療亦有其角色，根據 2015 年日本胃腸胰神經內分泌腫瘤治療指引 (the clinical guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor in Japan)，針對功能性胰島素瘤建議在不會傷及主胰管 (main pancreatic duct, MPD) 的情況下，距離 MPD 大於 3 微米，且腫瘤小於等於 2 公分時可以進行挖除之局部治療。而在非功能性神經內分泌腫瘤的部分，也認為小於等於 2 公分且位置良好者可以進行挖除這些被認為是內視鏡治療可以介入的範圍。同時研究顯示，追蹤 20 年下，病理診斷 G1,G2 之小顆神經內分泌腫瘤對內視鏡治療之反應較佳，這也是如今使用內視鏡治療的重要治療基礎。因此雖然無明確之內視鏡局部治療指引，但專家共識認為在某些情形

下功能性神經內分泌腫瘤可採用內視鏡作局部治療，包括有小於 1 到 2 公分之神經內分泌腫瘤、年老病患、拒絕手術或是不適合手術者、病理分期為 G1, G2。而非功能性神經內分泌腫瘤的限制在於其被發現性一般少見小於 2 公分，即使小於兩公分僅約 6% 為惡性。

至於使用內視鏡的治療選擇，目前常見的有乙醇注射 (ethanol injection) 以及射頻燒灼 (radiofrequency ablation, RFA)，RFA 的原理是將能量傳遞到電極上已達到局部燒灼之效果，會由兩個部分構成，第一部分為射頻產生器，可以設定並且產生電壓差到第二部分之電極上，進一步使電壓差產生震盪，帶動週遭組織離子產生電流進而產生熱能。最早應用於胰臟的研究是在 1999 年之動物實驗，發現 RFA 可以安全的造成胰臟燒灼區域之壞死，帶動後續探討 EUS-RFA 在胰臟之可行性。²⁶ 講者在體外測試不同能量、燒灼時間、不同電極設計以及疊加效果下後以動物實驗證實 RFA 可以安全的使實驗動物之胰臟產生明確的燒灼區域²⁷，並且在末期胰臟癌之病人身上確立 EUS-RFA 在人體使用之可行性，²⁸ 並且進一步的在 MEN-1 拒絕接受手術之病人身上進行 EUS-RFA，追蹤九個月後可以發現病灶的消失，同時期，在中國亦有研究指出在人體使用 EUS-RFA 於胰臟腫瘤是安全的。²⁹ 另有研究在三位胰島素瘤的病患使用 EUS-RFA，結果亦十分良好。³⁰

目前文獻有報告之人體經驗皆相當成功，然而必須小心的是這樣的結果有相當高的機會是有選擇性偏誤 (selection bias) 而高估其安全性的。不可否認的，在早期的許多文獻指出 EUS-RFA 是有可能導致嚴重的壞死性胰臟炎

(necrotizing pancreatitis) 甚至在 2006 年文獻中有 25% 的病人會在術中有嚴重的大出血而導致死亡的³¹，因此不可否認的，EUS-RFA 在胰臟胰臟神經內分泌腫瘤的應用上仍需嚴謹的選擇適合的病人並小心地執行以避免可能的副作用，包括胰臟炎、腸穿孔、大出血、主胰管狹窄、對周遭器官傷害等，未來仍須有更多的研究來佐證其安全性及適應症。

陸、針對功能性胃腸胰神經內分泌腫瘤的生物標記以及生物治療

造成神經內分泌腫瘤在治療上的困難有多種原因，其中神經內分泌腫瘤的高異質性，使得目前仍缺乏良好的生物標記作為臨床使用，此外，目前生物治療的發展讓神經內分泌腫瘤的惡化得以獲得控制，本篇將分別針對目前證據良好的生物標記以及生物治療的考量作討論。³²

在神經內分泌腫瘤的生物標記發展中，主要可分為單分析物以及多分析物，現今廣為使用的嗜鉻粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA) 即屬於單分析物，研究指出 CgA 表現與腫瘤的惡性程度以及分級有很高的相關性，但與預後無關，³³ 另外在類癌症候群及肝臟轉移的病患身上發現 CgA 的濃度顯著較高，³⁴ 但在一篇統合分析中顯示 CgA 作為診斷用途並未達國立衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 定義之良好的生物標記標準 (註釋一)³⁵，加上 CgA 以不同方法檢測的結果也會有差異，故目前 CgA 檢測尚未被美國食品藥物管理局所核可。此外，使用上仍須注意可能造成 CgA 檢測有偽陽性結果的各種情形，包括有腎臟功能不全、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 (PPI, H2RA, SSRI) 等。³⁶ 單分析物中亦包括尿液中 5-HIAA 的檢測，由於中腸腫瘤最常分泌血清素，又 5-HIAA 為血清素的代謝物，故此檢測可作為晚期功能性小腸神經內分泌腫瘤的檢驗，其具有 73% 的敏感性以及 100% 的特異性，並建議可於術後作為治療反應的追蹤，以確認腫瘤清除完全的程度。^{7,37} 此外，約有 50% 的類癌心臟疾病患者會有異常的 NT-proBNP 以及血清 5-HIAA，故這兩者檢驗亦可作為此疾病的輔助檢測。^{38,39} 對於胰臟神經內分泌腫瘤的病患，所需檢驗的生物標記則應從病患的臨床症狀去判斷，然而目前臨床上的困難在於，CgA 以及胃泌素的檢測都會被氫離子幫補阻斷劑所影響，一旦停藥可能會加重病患的潰瘍情形，故臨床上仍須衡量利弊再進行檢測及判讀。目前發展中的多分析物以基因為主，結合影像以及血液為基礎的轉錄分析物，簡稱為神經內分泌腫瘤 est，研究顯示神經內分泌腫瘤 est 的敏感性以及特異性皆優於 CgA 的檢測，然而受限於成本效益的問題，目前仍無法普及。⁴⁰ 綜合以上的探討，NCCN 根據目前的研究證據建議的生物標記僅有 CgA 以及 24 小時的 5-HIAA 尿液檢測，但仍皆未獲得美國食品藥物管理局所核可。

體抑素受體 (somatostatin receptor, SSTR) 可區分為五種亞型，在分化良好的神經內分泌腫瘤會表現一種亞型以上的 SSTR，其中以 SSTR1 以及 SSTR2 表現最為常見，約佔 80-90%。體抑素是一種可抑制體抑素受體的胜肽賀爾蒙，具有調節外分泌、內分泌、神經傳導物質、免疫以及細胞分裂的作用，故體抑素類似物是現行神經內分泌腫瘤治療的一大主力，其可達到抗腫瘤及穩定荷爾蒙濃度的效果，但在分化不良的神

經內分泌腫瘤，由於沒有表現 SSTR，故治療反應並不佳。⁴¹ 目前常用的三種體抑素類似物包括有 octreotide、lanreotide 以及 pasireotide，各自皆對不同亞型的結合力有強弱的差異。⁴¹ 大型臨床試驗 PROMID 以及 CLARINET 顯示體抑素類似物相較於安慰劑，不管病患是否為功能性腫瘤皆能改善其腫瘤惡化時間。^{42,43} 另外，在 RADIANT-2 試驗中則顯示 octreotide 結合標靶藥物 everolimus 的使用，在晚期神經內分泌腫瘤且有類癌症候群相關的病患，其相較於安慰劑組能顯著的延長病患的無惡化存活時間 (progression free survival, PFS)⁴⁴。目前有多種結合不同標靶治療或單株抗體與體抑素類似物的試驗正在進行，期待試驗結果能提供更多治療上的選擇。⁴¹ Interferon-alpha (IFN- α) 是另一生物治療的選擇，具有抑制血管新生以及阻斷細胞週期的效果，在第三期臨床試驗中顯示 IFN- α 合併 octreotide LAR 相較於 bavacizumab 合併 octreotide LAR 應用於晚期神經內分泌腫瘤具有相當的抗腫瘤效果，但 IFN- α 的耐受性則略差。⁴⁵

註釋一：美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 依照生物標記的用途分為四種類型，第 0 型代表疾病的自然進程，可作為檢驗或診斷，第 1 型反映介入效果，可用於追蹤治療反應，第 2 型是良好的臨床替代終點 (surrogate endpoint)，可作為預後因子。⁴⁷ 一個良好的生物標記則必須至少敏感性 >80%、特異性 >90%，且其陽性檢測率及陰性檢測應各別皆 $\geq 80\%$ ，是臨床上評估生物標記是否能有效使用的指標。

柒、Everolimus 於晚期神經內分泌腫瘤的應用

胃腸胰神經內分泌腫瘤治療依照部位可區分為胰臟神經內分泌腫瘤或非胰臟的類癌腫瘤，前者約有 20% 病患對於化療治療反應較好，優於其他非胰臟的類癌腫瘤，而 RADIANT 4 臨床試

驗的結果，主要為探討 Everolimus (AFINITOR®) 於非功能性的非胰臟類神經內分泌癌腫瘤的治療效果。

神經內分泌腫瘤現行治療可大致分為三類，分別為手術、局部燒灼以及藥物治療，其中藥物治療包括有體抑素類似物 (somatostatin analogue, SSA)、標靶治療、化學治療以及干擾素，everolimus 屬於標靶治療，其具有阻斷 mTOR 的作用，由於 mTOR 在神經內分泌腫瘤細胞會過度表現，故使用 everolimus 可達到抑制腫瘤的成長與分化。^{48,49} MEN1、DAXX/ATRX 以及 mTOR 基因的變異常見於胰臟神經內分泌腫瘤，因此對於分化良好的神經內分泌腫瘤大多會採用標靶治療而非化學治療，⁵⁰ 而在 RADIANT-1 以及 RADIANT-3 兩個評估 everolimus 用於胰臟神經內分泌腫瘤治療效果的試驗，已證實了 everolimus 的療效，其無惡化存活時間 (progression-free survival, PFS) 優於安慰劑，目前已有健保給付。^{51,52} 在非胰臟的類癌腫瘤試驗中，RADIANT-2 比較 everolimus 併用 octreotide LAR 與 octreotide LAR 單用，但其 PFS 統計上並未達顯著差異，目前健保尚

未給付。⁴⁴

RADIANT-4 則是一針對非功能性的非胰臟神經內分泌癌腫瘤的安慰劑、雙盲、多中心的第三期臨床試驗，其主要終點以 PFS 為指標，另外會依照其是否接受過 SSA 治療、腫瘤來源 (預後佳的 A 組 / 預後差的 B 組) 以及病患的日常體能狀態 (performance status, PS; 0 vs. 1)，而與前三個試驗較為不同之處是 RADIANT-4 的安慰劑組在惡化後並不能交叉到使用 everolimus，結果顯示 everolimus 相較於安慰劑可顯著減少 52% 的惡化或死亡風險，風險比為 0.48(95% 信賴區間 0.35-0.67)，且不管是由試驗中央審查或是醫師各自判讀都顯示一致的好處，又不管是以各個預後因子區分或是病患特性的次族群分析，趨勢都是 everolimus 優於安慰劑，而比較特別的現象是亞洲人以及 CgA 基礎值大於兩倍上限值的病患，其 everolimus 於 PFS 的表現都優於其他組別，背後的原因仍須後續的研究做特討。^{53,54} 除此之外，在第一次的期中分析亦顯示 everolimus 優於安慰劑，更顯得正確診斷以及治療的重要性，預計 2016 年會進行第二次的期中分析，由於這類腫瘤病程慢，治療反應不應

腫瘤類型	胰神經內分泌腫瘤		類癌 (胃腸胰、肺與未知來源)	
	是	否	是	否
研究	RADIANT-1: 第二期 RADIANT-3: 第三期		RADIANT-2: 第三期	RADIANT-4: 第三期
治療組合	Everolimus vs. placebo		Everolimus+ octreotide LAR vs. Placebo+ octreotide LAR	Everolimus vs. placebo
無惡化存活時間(月)	11.0 vs. 4.6 months		16.4 vs. 11.3	11.9 vs. 3.9
危險比	0.35 (95% CI 0.22-0.45)		0.77 (95% CI 0.22-0.45)	0.48 (95% CI 0.35-0.67)

表三 .

只參考生物標記，仍需根據病患的整體狀況，決定是否繼續治療的判斷，另外，從資料亦顯示在 everolimus 組約有三成的病患是因副作用而停止治療，可知 everolimus 在使用上如何處理副作用是非常重要的，常見的副作用有非感染性的肺炎以及高血糖。

從 RADIANT-4 的結果可確立 everolimus 於非功能性的肺或腸胃神經內分泌腫瘤的療效，由 RADIANT 1-4 的試驗可知 everolimus 在多種部位的神經內分泌腫瘤皆具有療效，包括有胰臟、肺臟以及胃腸道，且具有不錯的耐受性，RADIANT 1-4 的試驗資訊可參考表三，因此，2017 年的 NCCN 治療指引將 everolimus 列為類癌腫瘤的二線治療，期待後續的期中分析能提供更多關於 everolimus 於神經內分泌腫瘤的治療證據。

捌、遺傳性神經內分泌腫瘤的介紹

神經內分泌腫瘤相關遺傳疾病包含有多發性內分泌腫瘤第一型 (multiple endocrine neoplasm type 1, MEN1)、多發性內分泌腫瘤第二型 (multiple endocrine neoplasm type 2, MEN2)、逢希伯 - 林道症候群 (Von Hippel-Lindau disease, VHL disease)、神經纖維瘤症候群第一型 (neurofibromatosis type 1)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis)。其中 MEN1 在治療上有其特殊性，故將針對 MEN1 整理其目前於台灣治療的概況。

MEN1 (11q13) 為一種罕見顯性遺傳的疾病，其盛行率小於 1%，約每十萬人有 2 至 3 人

罹患此疾病，其病理機轉為體內的腫瘤抑制基因 -Menin 產生變異，使得身體無法製造 menin 蛋白質，而造成一系列的病理變化，MEN1 罹病的年齡很廣，從 5-81 歲皆有新診斷的案例。MEN1 的診斷可透過三種方式，分別為臨床表現、家族史以及基因，臨床表現是病患需有表現大於等於兩種以上的 MEN1 相關性腫瘤，包含有：副甲狀腺腺瘤 (parathyroid adenoma, 90%)、腸胃胰內分泌腫瘤 (enteropancreatic tumor, 30-70%)、腦下垂體瘤 (pituitary adenoma, 30-40%) 等；符合家族史的診斷條件則是有第一等親的親屬被診斷為 MEN1 且帶有一種 MEN1 相關性腫瘤；基因的診斷條件為帶有 MEN1 基因的變異，但不需要有 MEN1 的臨床表現。

根據台灣各醫院蒐集的資料庫統計 (共 26 位病患)，台灣 MEN1 患者的平均診斷年齡分布亦相當廣泛，與文獻資料相當符合，資料庫中有 18 位完成基因檢驗，其中有 15 位具有 MEN1 的基因變異，變異造成的改變包括有：移碼突變 (frame shift)、點突變 (point mutation) 等。由於 MEN1 的基因變異有很高的外顯率，約有 80% 的病患在五十歲時即會表現出臨床症狀，與文獻中統計的資料一致的是這些病患最初表現以副甲狀腺病變最多，腸胃胰內分泌腫瘤次之，接著是腦下垂體瘤。MEN-1 中，若僅看胃腸胰神經內分泌腫瘤的外顯率則約 30-40%，且大部分的病患在診斷時並不會有症狀，僅有三分之一的病人會有胃腸胰神經內分泌腫瘤的症狀表現，與偶發性的神經內分泌腫瘤相比，MEN1 相關的胃腸胰神經內分泌腫瘤通常小顆且多病灶，其特殊性使得在治療上的考量較為不同且複雜。在這些病患中以 NET-G1 的人數最多，約占了八成，因此腫瘤的功能性以非功能性的為最多，約有六

成多，而在合併目前的現有治療下有七成五的病
患達到疾病穩定。

MEN1 的初始症狀表現相當輕微，典型症狀
以腹瀉、腹痛、便秘等表現，故仍需跨領域團隊
的合作才能較快診斷出此疾病，此外，在治療上
更需合併手術以及藥物才能將此疾病控制好，若
有良好的追蹤及檢驗是能將 MEN1 控制成慢性
疾病。

引用文獻

1. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4 ed; 2017.
2. Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. *Horm Metab Res* 2011; 43(12): 825-31.
3. Iqbal S, Friedel D, Gupta M, Ogden L, Stavropoulos SN. Endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspiration and the role of the cytopathologist in solid pancreatic lesion diagnosis. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 317167.
4. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(4): 1083-97.
5. Singh S, Granberg D, Wolin E, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *Journal of global oncology* 2017; 3(1): 43-53.
6. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38(8): 876-89.
7. Verbeek WH, Korse CM, Tesselaar ME. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174(1): R1-R7.
8. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61(1): 6-32.
9. Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *The oncologist* 2008; 13(12): 1255-69.
10. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 464-70.
11. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14(3): 237-46.
12. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 61-72.
13. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1975-83.
14. 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.
15. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 98-119.
 16. Judd S, Nangia S, Levi E, Antaki F. Rectal carcinoid tumor: a delayed localized recurrence 23 years after endoscopic resection. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E555-6.
 17. Kaneko H, Hirasawa K, Koh R, et al. Treatment outcomes of endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: an analysis of the resectability and long-term results from 46 consecutive cases. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(12): 1489-94.
 18. He L, Deng T, Luo H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis. *Yonsei Med J* 2015; 56(1): 72-81.
 19. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, et al. Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2016; 48(11): 979-86.
 20. Shroff SR, Kushnir VM, Wani SB, et al. Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection for Management of Small Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25(5): e134-9.
 21. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. *Gastroenterology research and practice* 2014; 2014: 253860.
 22. Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, et al. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(126): 1524-9.
 23. Lee CG, Lim YJ, Park SJ, et al. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *BMC Cancer* 2014; 14: 569.
 24. Qin S-y, Lu X-p, Jiang H-x. EUS-Guided Ethanol Ablation of Insulinomas: Case Series and Literature Review. *Medicine* 2014; 93(14): e85.
 25. Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(2): 245-52.
 26. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(3): 392-401.
 27. Kim HJ, Seo D-W, Hassanuddin A, et al. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(5): 1039-43.
 28. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, et al. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(2): 440-3.
 29. Pai M, Habib N, Senturk H, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7(4): 52-9.
 30. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc*; 83(1): 234-9.
 31. Wu Y, Tang Z, Fang H, et al. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94(5): 392-5.
 32. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): e435-e46.
 33. Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27): e247.
 34. Tian T, Gao J, Li N, et al. Circulating Chromogranin A as A Marker for Monitoring Clinical Response in Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *PLoS One* 2016; 11(5): e0154679.
 35. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(4): e0124884.
 36. 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): 1-9.
 37. Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4): 459-62.

38. Dobson R, Burgess MI, Banks M, et al. The Association of a Panel of Biomarkers with the Presence and Severity of Carcinoid Heart Disease: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; 8(9): e73679.
39. Maxwell JE, O'Dorisio TM, Howe JR. Biochemical Diagnosis and Preoperative Imaging of GEP NETs. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25(1): 171-94.
40. Modlin IM, Kidd M, Bodei L, Drozdov I, Aslanian H. The Clinical Utility of a Novel Blood-Based Multi-Transcriptome Assay for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(8): 1223-32.
41. Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1): R31-46.
42. 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(28): 4656-63.
43. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 224-33.
44. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808): 2005-12.
45. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017; 35(15): 1695-703.
46. Pavel M, Costa F, Capdevila J, 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): 172-85.
47. Kidd M, Bodei L, Modlin IM. Chromogranin A: any relevance in neuroendocrine tumors? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23(1): 28-37.
48. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(1): 163-72.
49. von Wichert G, Jehle PM, Hoefflich A, et al. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 2000; 60(16): 4573-81.
50. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331(6021): 1199-203.
51. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. 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(1): 69-76.
52. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-23.
53. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2016; 387(10022): 968-77.
54. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Efficacy and safety of everolimus in advanced, progressive, nonfunctional neuroendocrine tumors (內神經分泌腫瘤) of the gastrointestinal (GI) tract and unknown primary: A subgroup analysis of the phase III RADIANT-4 trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(4_suppl): 315-.