

特別專題

# 胃腸胰神經內分泌腫瘤的預後評估及生物標記

曾嶽元<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> 國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部, 台北, 台灣

<sup>2</sup> 輔仁大學醫學系, 台北, 台灣

<sup>3</sup> 社團法人台灣分子醫學會, 台北, 台灣

## 神經內分泌腫瘤之預後

整體而言，胃部第一型神經內分泌腫瘤罕見有腫瘤所致之死亡例。至於第二型神經內分泌腫瘤有一成之死亡率；而第三型神經內分泌腫瘤之死亡率則為 27%<sup>1-7</sup>。空腸和迴腸之神經內分泌腫瘤的 5 年存活率為 60%，10 年存活率為 43%<sup>1,8</sup>。結腸的神經內分泌腫瘤 5 年存活率為 25-42%；10 年存活率為 10%<sup>9,10</sup>。直腸的神經內分泌腫瘤 5 年存活率為 72-89%<sup>9,11</sup>。胰臟之神經內分泌腫瘤除胰島素瘤外，5 年存活率為 65%，10 年存活率為 45%<sup>12</sup>。由此可見，神經內分泌腫瘤的惡性度是低於一些常見的上皮癌。神經內分泌腫瘤的致死性決定於兩大因素 (1) 腫瘤細胞分化不良、(2) 腫瘤出現轉移。

分化不良之腫瘤 (即 NEC) 有高度的細胞增殖程度，以及點狀 (punctate) 的凝固性壞死。但細胞學的異型 (cytologic atypia) 則無足輕重。大多數胃部的 NEC 病患在診斷確立時，腫瘤已超過 4 公分且已發生轉移，所以預後不良<sup>7,13</sup>。壺腹區 (ampullary region) 之 NEC 一旦出現轉移，平均存活只有 14.5 個月<sup>14,15</sup>。大腸的 NEC 病患在診斷確立時，70%

已出現轉移；存活中位數為 10.4 個月，2 年存活率為 25%，5 年存活率只剩 13%<sup>16-19</sup>。胰臟的 NEC 病患，不管如何積極治療，壽命只剩 1 個月到 1 年<sup>20,21</sup>。

關於轉移方面，我們知道胃腸道之神經內分泌腫瘤除了轉移到淋巴結及肝臟，也會轉移到腹膜、中膈、肺臟、骨頭、大腦和心臟。若以腫瘤的本質來看肝臟轉移的機會的話，胰臟之促胃泌素瘤 (gastrinoma)、升糖激素瘤 (glucagonoma)、體抑素瘤 (somatostatinoma) 及非功能性的神經內分泌腫瘤較常轉移到肝臟，而胰島素瘤和胃腸道的神經內分泌腫瘤比較不那麼常轉移到肝臟。整體而言，胃腸胰神經內分泌腫瘤 (gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumor; GEP NET) 的 5 年存活率約 47%，而「有無肝臟轉移」為神經內分泌腫瘤病人存活率的最重要指標。譬如，前腸的神經內分泌腫瘤，無或有肝臟轉移病患之 5 年存活率分別為 95% 和 20%，這兩者的差別顯然頗大。幸好，肝臟轉移病灶如果可以完全切除的話，5 年存活率可達 50%。空腸和迴腸的神經內分泌腫瘤，若無肝臟轉移，5 年存活率為 72%，

若有轉移則為 35%；10 年存活率在無轉移者為 60%，有轉移者為 15%<sup>8</sup>；的確，有無肝臟轉移影響胃腸道腫瘤之病人的存活率很大。

肝轉移對胰臟之神經內分泌腫瘤病人的存活率也有很大的影響。譬如血管活性腸道胜肽瘤的病人 5 年存活率，在無轉移時為 94%，有轉移時為 60%<sup>22</sup>，兩者的差別顯然頗大。然而，有些腫瘤的死亡率受到轉移的影響比較小些，譬如促胃泌素瘤病人的 10 年存活率為 51%，而出現淋巴結或肝臟轉移時，10 年存活率也分別還有 46% 和 40%。一般來說，胰臟的神經內分泌腫瘤在發生轉移後，病人的 5 年存活率只剩 30-60%<sup>23</sup>。

## 腫瘤分期與預後評估

對於切除下來的神經內分泌腫瘤，目前可用美國癌症聯合委員會 (the American Joint Committee on Cancer; AJCC) 及歐洲神經內分泌腫瘤學會 (the European Neuroendocrine Tumor Society; ENETS) 的分類系統來評估預後及轉移的風險<sup>2,22,24-31</sup>。AJCC 的缺點是只限用於分化良好的神經內分泌腫瘤，此外，胰臟神經內分泌腫瘤尚無專用的分期 (staging) 系統，而是套用腺癌的系統。ENETS 的系統發展得較完整，但目前還未被大家所共同接受。然而不管使用那一套系統，一些基本的參數還是必要的。病理醫師必須要記錄腫瘤的三維大小和侵襲胃腸道管壁的最大深度。也必須紀錄淋巴結是否受犯，病理報告中必須註明檢查了幾個淋巴結，以及有幾顆受侵襲。但是沒有必要區分是微觀轉移 (micrometastasis) 或是巨觀轉移 (macrometastasis)。

若以 AJCC 的分類系統來評估原發腫瘤：T0 表示無原發腫瘤；TX 表示原發腫瘤無法評估；Tm 表示多顆原發腫瘤。Tis 表示為原位癌，只適用於胃部局限於黏膜層 <0.5 公分的腫瘤。胰臟小於 0.5 公分的稱為神經內分泌微瘤，這是良性的，不必分期。大家不要誤以為所有小於 0.5 公分的神經內分泌腫瘤都是安全的，還要看部位而定；因為小於 0.5 公分的直腸神經內分泌腫瘤還是可以發生肝臟轉移的<sup>32</sup>。一般而言，胃腸道神經內分泌腫瘤轉移到淋巴結及肝臟的機率與原發腫瘤的大小有關：小於 1 公分者 20-30% 轉移；1 至 2 公分者 60-80% 有淋巴結轉移，20% 有肝臟轉移；大於 2 公分者 80% 有淋巴結轉移，40-50% 有肝臟轉移<sup>33</sup>。除了闌尾外，50-85% 的胃腸道神經內分泌腫瘤在診斷時已有局部淋巴結轉移<sup>34</sup>。

## 胃和小腸的腫瘤

胃部第一型神經內分泌腫瘤罕見轉移，除非腫瘤大於 2 公分且侵襲肌肉層。這時大約 5% 有淋巴結轉移，2.5% 有肝臟轉移。胃部第二型神經內分泌腫瘤 30% 有淋巴結轉移，10% 有肝臟轉移。大於 2 公分或侵襲肌肉層、或出現血管侵襲 (angioinvasion) 的腫瘤較有機會出現轉移。胃部第三型神經內分泌腫瘤 71% 有淋巴結轉移，69% 有肝臟轉移。若腫瘤大於 2 公分或侵襲肌肉層、或出現血管侵襲，很可能 (約 70%) 腫瘤已發生轉移了<sup>35</sup>。極少數小於 1 公分的腫瘤也會發生轉移<sup>36</sup>。

關於小腸的神經內分泌腫瘤，小於 1 公分之十二指腸的神經內分泌腫瘤不會轉移，但大於 2 公分的腫瘤則有 1/3 出現轉移。直徑小於 1 公分之空腸及迴腸的神經內分泌腫瘤 12-69% 有淋

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

巴結轉移<sup>37,38</sup>；1至2公分的迴腸腫瘤則有58-100%的機會轉移。由於診斷確立時，空腸及迴腸的腫瘤常常大於2公分且腫瘤細胞已經侵入肌肉層了，所以病人常常已有局部淋巴結轉移。據統計，小腸的神經內分泌腫瘤大約36-60%有肝臟轉移；20%的病例同時有淋巴結及肝臟轉移；4%有肺臟轉移；3%有骨頭轉移。大約25-40%的迴腸神經內分泌腫瘤出現多發性的腫瘤，這些病人的預後較差<sup>39</sup>。

AJCC對胃和小腸（十二指腸、空腸及迴腸）的神經內分泌腫瘤評估方法如下：

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。

## 闌尾和大腸的腫瘤

據統計，約2-35%的闌尾神經內分泌腫瘤出現轉移；而美國流行病學監測及最終結果（Surveillance Epidemiology and End Results; SEER）的統計資料則為8%出現轉移。5年存活率在局部（localized）侵襲之腫瘤為88-94%，有區域（regional）侵襲者為78-83%，有遠處轉移者為25-31%<sup>40,41</sup>。病理醫師在評估闌尾的腫瘤時需注意闌尾繫膜（mesoappendix）是否受犯，以及腫瘤侵襲程度是局限的（limited）還是廣泛的

（extensive）。不過對於侵襲程度，目前倒是沒定義。闌尾之神經內分泌腫瘤的大小及侵襲之深度與預後有關。腫瘤在1公分以下者，不會復發也不會轉移；1至2公分且無血管侵襲之非功能性腫瘤罕見（<1%）轉移；腫瘤小於2公分但侵襲闌尾繫膜者，大概1%有淋巴結侵襲。腫瘤超過2公分和侵襲闌尾繫膜者，常會有局部淋巴結侵襲。

盲腸的神經內分泌腫瘤82%在診斷時已有轉移。絕大多數的結腸神經內分泌腫瘤在診斷確立時，腫瘤已達5公分且發生轉移了<sup>30</sup>。結腸的親腸鉻細胞（enterochromaffin cell; EC cell）神經內分泌腫瘤大都為低惡性度，局部侵襲的發生率為36-44%，遠處轉移的發生率為38%<sup>9,10</sup>。直腸的神經內分泌腫瘤11-18%在診斷時已有轉移。小於1公分的直腸神經內分泌腫瘤，轉移的機率为5%；1至2公分者機率为5-30%；大於2公分者機率超過70%。

AJCC對闌尾、結腸和直腸的神經內分泌腫瘤評估方法如下：

T1：≤2公分（腫瘤≤1公分為T1a，1至2公分為T1b）的腫瘤；結腸及直腸之腫瘤應局限於固有層或黏膜下層。

T2：(1) 闌尾腫瘤>2公分但≤4公分，或侵襲盲腸。

(2) 結腸及直腸腫瘤>2公分，或侵襲肌肉層。

T3：(1) 闌尾腫瘤>4公分或侵入迴腸。

(2) 結腸及直腸腫瘤侵入漿膜下層或無腹膜之組織。

T4：(1) 闌尾腫瘤侵襲附近的組織和器官，如腹壁及骨骼肌。

(2) 結腸及直腸腫瘤侵襲腹膜或附近的組織和器官。

## 胰臟和壺腹的腫瘤

對於胰臟的腫瘤，病理學檢查時需注意，腫瘤是否有胰臟外侵襲（extrapancreatic invasion）。胰臟的「促胃泌素瘤」之淋巴結的轉移機率與腫瘤大小無關。一般而言，約六成以上的「促胃泌素瘤」在診斷確立時已出現轉移<sup>42</sup>；位於腸繫膜上動脈（superior mesenteric artery）左側的「促胃泌素瘤」較易有肝轉移<sup>43</sup>。在肝臟受犯之病例中，一到三成會有骨骼轉移。肝臟轉移的病人中，不到15%的病例為局部的轉移，這些可用外科切除。即便所有的腫瘤病灶皆可切除，將近一半的「促胃泌素瘤」仍會在5年內復發。但如果肝轉移病灶是無法切除的，那麼5年存活率為20-40%，10年存活率則為0-30%。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。超過60%的「促胃泌素瘤」無法治癒，其中一半以上的病人會死於腫瘤相關的原因。十二指腸「促胃泌素瘤」的10年存活率有59%，但胰臟「促胃泌素瘤」的10年存活率只有9%<sup>44</sup>。由於偶發型的「促胃泌素瘤」比起伴隨於MEN-1者更常出現肝臟轉移，所以偶發型的腫瘤在臨床上看起來比較惡些。

根據統計數據來看，8.4%（2.4-17.9%）的「胰島素瘤」有惡性的跡象<sup>45-52</sup>。由於「胰島素瘤」大約只有6-10%大於1公分，因此，有專家把小於1公分的「胰島素瘤」視為良性腫瘤<sup>53</sup>。「胰島素瘤」的惡性度與腫瘤是否為偶發性或是MEN-1沒有關係。

50-80%的「升糖激素瘤」在診斷確立時已出現轉移，通常到肝臟。70-92%的胰臟「體抑素瘤」及30-69%的十二指腸「體抑素瘤」在

診斷確定時已有肝臟轉移。約50%的胰臟血管活性腸道胜肽瘤在診斷確立時已出現轉移<sup>22</sup>，轉移到肝臟比到淋巴結的機會大。但10歲以下的兒童的血管活性腸道胜肽瘤症候群通常導因於神經節神經細胞瘤（ganglioneuroma）或神經節神經母細胞瘤（ganglioneuroblastoma），所以90%的病例為良性腫瘤。胰臟的「生長荷爾蒙釋放因子瘤（growth hormone-releasing factor tumor; GRFoma）」通常大於6公分，39%有肝臟轉移。

壺腹區D細胞瘤（即可製造體抑素的腫瘤）常有淋巴結轉移，即使腫瘤不到2公分也常轉移到十二指腸旁（paraduodenal）淋巴結<sup>54-56</sup>；若腫瘤大於2公分且已侵襲十二指腸肌肉層，那麼一半以上的病例會轉移。此瘤少見肝臟轉移，多半是在手術後腫瘤復發，才轉移到肝臟的<sup>57</sup>。十二指腸之「神經節細胞的亞神經節瘤」常為良性的；不過有些大於2公分的「神經節細胞的亞神經節瘤」可出現淋巴結轉移。

AJCC對胰臟和壺腹的神經內分泌腫瘤評估方法如下：

T1：(1) 胰臟腫瘤≤2公分，局限在胰臟。

(2) 壺腹腫瘤≤1公分。

T2：(1) 胰臟腫瘤>2公分，局限在胰臟。

(2) 壺腹腫瘤>1公分。

T3：(1) 胰臟腫瘤侵襲超過胰臟，但未犯及腹腔動脈（celiac axis）或腸繫膜上動脈。

(2) 壺腹腫瘤侵襲胰臟、後腹壁、或無腹膜之組織。

T4：(1) 胰臟腫瘤侵襲腹腔動脈或腸繫膜上動脈。

(2) 壺腹腫瘤侵襲腹膜（即漿膜）或附近的組織和器官。

前面已向大家提醒過，對於胰臟神經內分泌腫瘤尚 AJCC 無專用的分期系統，而是套用腺癌的系統。不過 ENETS 的系統倒是有專屬胰臟神經內分泌腫瘤的分期系統。茲介紹如下：

- T1：腫瘤 ≤ 2 公分，局限在胰臟。
- T2：腫瘤 >2 公分但 ≤ 4 公分，局限在胰臟。
- T3：腫瘤 >4 公分或侵襲十二指腸或膽管。
- T4：腫瘤侵襲附近器官（胃、脾、結腸、腎上腺）或大血管（腹腔動脈或腸繫膜上動脈）。

對於所有的神經內分泌腫瘤，不論是原發或轉移的腫瘤，病理報告都必須註明切除邊界（resection margin）是否乾淨。雖然不必每一例都要量腫瘤與切除緣的距離；但是當腫瘤距離切除緣不到 0.5 公分時，還是必須測量實際的距離。更仔細地說，胃腸道之手術邊界（surgical margin）包括近端邊界（proximal margin）、遠端邊界（distal margin）和環狀邊界（circumferential margin）。腹內器官被腹膜包被部份通常是游離面；而不被腹膜包被部份必須以手術切割以便取出該器官，最靠近腫瘤的這種切割面，就是所謂的環狀邊界。例如胃的小網膜（lesser omentum）及大網膜（great omentum）切緣即為其環狀邊界。要特別注意的是位於盲腸後的闌尾，這種闌尾即便是被腹膜包著，但因為與盲腸後面黏在一起，而必須切割才能分離，這也是一種環狀邊界。如果器官幾乎全被腹膜包裹著而「懸掛」在身體內，那麼環狀邊界即為「腸繫膜切除邊界（mesenteric resection margin）」。如果腫瘤最深處距環狀邊界不到 0.1 公分，那麼手術應視為切不乾淨，亦即邊界為陽性的。

## 評估預後的生物標記

除了病理學評估外，還有一些評估預後的生物標記可讓我們使用。有研究指出，肝臟轉移病灶經細胞減量手術（cytoreduction surgery）後，若病人血中嗜鉻粒蛋白 A（chromogranin A）值下降可達 80% 或更多時病人預後較好<sup>58</sup>。病人在治療後，若血中胰抑制素（pancreastatin）值超過 500 pmol/L 則預後不好。有研究指出，使用「體抑素類似物（somatostatin analogues）」治療神經內分泌腫瘤後，若血中胰抑制素值上升則病人存活率不佳<sup>59</sup>。因此用藥前後測量胰抑制素值是頗為有用的評估方式。此外，血中胰抑制素值大於 5000 pmol/L 的病人，若施予肝動脈化療栓塞（chemoembolization），則有較高的死亡率<sup>60</sup>。

統計資料還顯示胃腸道神經內分泌腫瘤的不良預後與下列有關：男性、年紀大、出現類癌症候群（carcinoid syndrome）、尿中 5- 羥吲哚乙酸（5-hydroxyindolacetic acid; 5-HIAA）數值升高、血清嗜色顆粒 A 數值升高和阿爾發轉化生長因子（transforming growth factor  $\alpha$ ; TGF $\alpha$ ）過度表現。胰臟神經內分泌腫瘤的不良預後則與下列有關：女性、偶發性腫瘤（而非 MEN-1 症候群的腫瘤）、黃體激素受體陰性<sup>61,62</sup>、CK19 陽性<sup>63</sup> 或過度表現 CD44<sup>64</sup>、表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor; EGFR）、H-ras、PT53。此外，「促胃泌素瘤」有 Her2/neu 基因擴增者，惡性度也較高<sup>65</sup>。這些都是獨立於傳統病理評估之外的生物標記，值得我們更深入的探討。

## 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. Ruzsniowski 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.
4. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-265.
5. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532-542.
6. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-172.
7. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005;242:64-73.
8. Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N. Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983;118:391-397.
9. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-829.
10. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg* 1985;149:775-779.
11. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
12. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, Klimstra DS. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-2642.
13. Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A. Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach: appraisal of small cell and large cell variants. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1010-1017.
14. Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:588-594.
15. Zamboni G, Franzin G, Bonetti F, Scarpa A, Chilosi M, Colombari R, Menestrina F, Pea M, Iacono C, Serio G, Fiore-Donati L. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the ampullary region. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of three cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:703-713.
16. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, Thaler H, Guillem J, Paty P, Cohen AM, Wong WD. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:163-169.
17. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of 17. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004;90:1720-1726.
18. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1010-1023.
19. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, Qin J, Landmann R, Leonard GD, Dhall D, Temple L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen D, Wong WD, Klimstra DS. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008;32:719-731.
20. Morant R, Bruckner HW. Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. *Cancer* 1989;64:2007-2009.
21. O'Connor TP, Wade TP, Sunwoo YC, Reimers HJ, Palmer DC, Silverberg AB, Johnson FE. Small cell undifferentiated carcinoma of the pancreas. Report of a patient with tumor marker studies. *Cancer* 1992;70:1514-1519.
22. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:389-400.
23. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47-62.
24. Eissele R, Anlauf M, Schäfer MK, Eiden LE, Arnold R, Weihe E. Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. *Digestion* 1999;60:428-439.
25. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, Wiedenmann B, Henry JP, Solcia E. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 2000;436:217-223.
26. Vick C, Zech CJ, Höpfner S, Waggenshauser T, Reiser M. [Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas]. *Radiologe* 2003;43:293-300.
27. Graeme-Cook F. Neuroendocrine tumors of the GI tract and appendix. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM, editors. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004:483-504.
28. Kent RB 3rd, van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981;193:185-190.
29. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol* 1998;71:20-23.
30. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G, Foss HD, Heine B, Schindler I, Stein H, Berger G, Zeitz M, Scherübl H. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 2002;441:256-263.
31. Kimura N, Sasano N. Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;410:247-251.
32. Tsuboi K, Shimura T, Suzuki H, Mochiki E, Haga N, Masuda N, Soda M, Yamamoto H, Asao T, Kuwano H. Liver metastases of a minute rectal carcinoid less than 5mm in diameter: a case report. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1330-1332.
33. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:559-567.
34. Picus D, Glazer HS, Levitt RG, Husband JE. Computed tomography of abdominal carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:581-584.

35. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995;56:455-462.
36. Xie SD, Wang LB, Song XY, Pan T. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2004;10:2461-2463.
37. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005;89:151-160.
38. Jensen RT. Endocrine tumor of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Anthony AF, Dennis LK, Dan LL, Eugene B, Stephen LH, Jameson JL, Joseph L, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition. McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:2347-2358.
39. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:811-817.
40. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2264-2271.
41. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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;26:3063-3072.
42. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2:472-482.
43. Howard TJ, Sawicki MP, Stabile BE, Watt PC, Passaro E Jr. Biologic behavior of sporadic gastrinoma located to the right and left of the superior mesenteric artery. *Am J Surg* 1993;165:101-106.
44. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA, Jensen RT. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108:1637-1649.
45. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Review of 41 cases. *Am J Surg* 1980;139:682-690.
46. Giercksky KE, Halse J, Mathisen W, Gjone E, Flatmark A. Endocrine tumors of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:129-135.
47. Glickman MH, Hart MJ, White TT. Insulinoma in Seattle: 39 cases in 30 years. *Am J Surg* 1980;140:119-125.
48. Le Quesne LP, Nabarro JD, Kurtz A, Zweig S. The management of insulin tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1979;66:373-378.
49. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417-429.
50. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:379-388.
51. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974;75:597-609.
52. Van Heerden JA, Edis AJ, Service FJ. The surgical aspects of insulinomas. *Ann Surg* 1979;189:677-682.
53. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwig EB. Somatostatin-producing duodenal carcinoids in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis. A predilection for black patients. *Cancer* 1990;65:1591-1595.
54. 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.
55. Matsubayashi H, Matsunaga K, Sasaki K, Yamaguchi Y, Hasuike N, Ono H. Small carcinoid tumor of papilla of the Vater with lymph node metastases. *J Gastrointest Cancer* 2008;39:61-65.
56. Senda E, Fujimoto K, Ohnishi K, Higashida A, Ashida C, Okutani T, Sakano S, Yamamoto M, Ito R, Yamada H. Minute ampullary carcinoid tumor with lymph node metastases: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2009;7:9.
57. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Han DJ, Kim SC, Kwon SH, Ryu JH, Park JI, Lee HJ, Choi GW, Yu ES. Radical surgical resection for carcinoid tumors of the ampulla. *J Gastrointest Surg* 2008;12:713-717.
58. Cadman PE, Rao F, Mahata SK, O' Connor DT. Studies of the disglycemic peptide, pancreastatin, using a human forearm model. *Ann N Y Acad Sci* 2002;971:528-529.
59. Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, Lewis JM, Alvarado MD, Yeatman T, Malafa M, Shibata D. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2007;14:780-785.
60. Bloomston M, Al-Saif O, Klemanski D, Pinzone JJ, Martin EW, Palmer B, Guy G, Khabiri H, Ellison EC, Shah MH. Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2007;11:264-271.
61. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996;27:1124-1134.
62. Viale G, Doglioni C, Gambacorta M, Zamboni G, Coggi G, Bordi C. Progesterone receptor immunoreactivity in pancreatic endocrine tumors. An immunocytochemical study of 156 neuroendocrine tumors of the pancreas, gastrointestinal and respiratory tracts, and skin. *Cancer* 1992;70:2268-2277.
63. Jain R, Fischer S, Serra S, Chetty R. The use of Cytokeratin 19 (CK19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:9-15.
64. Imam H, Eriksson B, Oberg K. Expression of CD44 variant isoforms and association to the benign form of endocrine pancreatic tumours. *Ann Oncol* 2000;11:295-300.
65. Goebel SU, Iwamoto M, Raffeld M, Gibril F, Hou W, Serrano J, Jensen RT. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Res* 2002;62:3702-3710