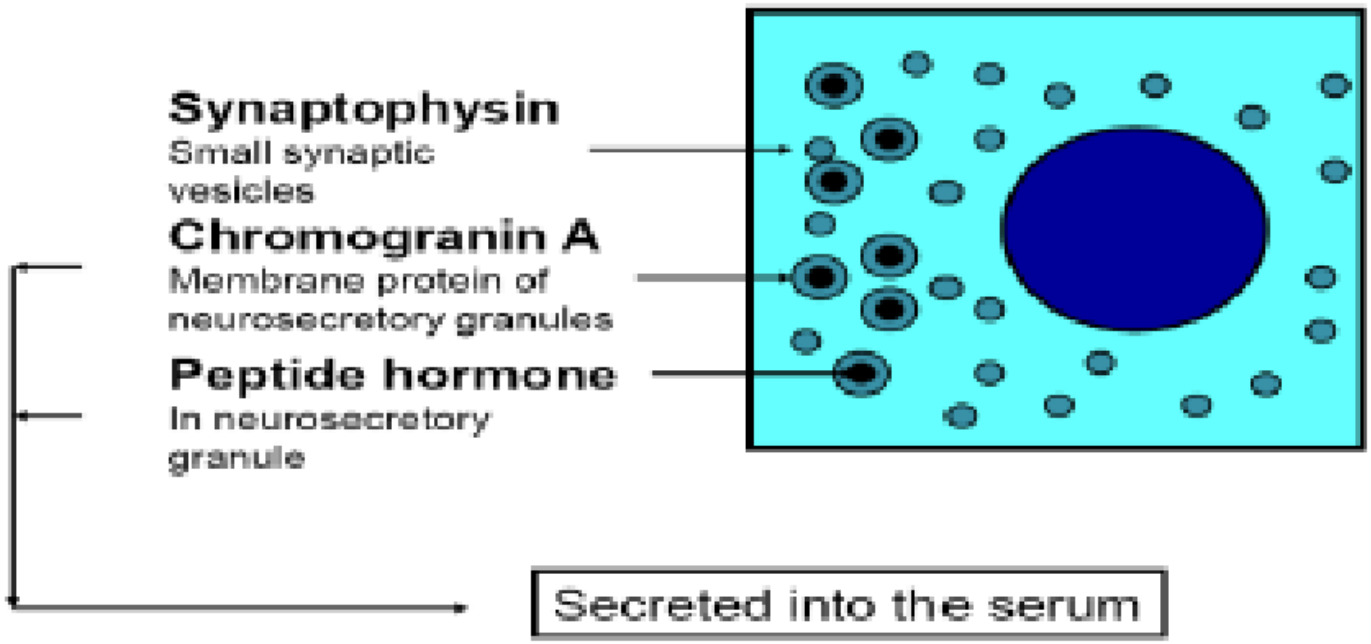
功能性
神經內分泌腫瘤

林口長庚
內分泌暨新陳代謝科
李晏榮 醫師

神經內分泌瘤細胞
會同時分泌內分泌賀爾蒙及神經傳導物質



神經內分泌腫瘤小歷史

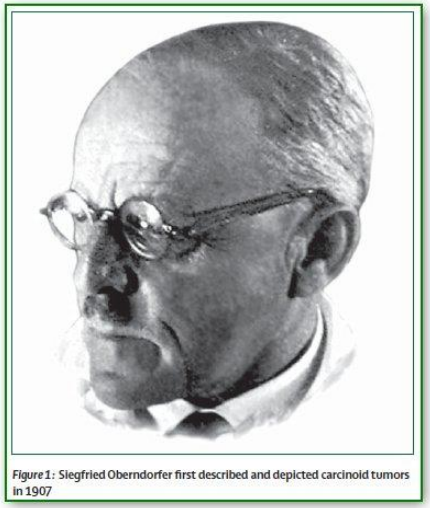


Figure 1: Siegfried Oberndorfer first described and depicted carcinoid tumors in 1907

- 1907年：Oberndorfer 醫師提出「類癌」名詞，與腺癌相較，有著溫和和緩慢的病程，病理醫師無法單純由病理來判斷良性或惡性。
- 1980年：WHO首次提出內分泌腫瘤分類，類癌被用來稱 呼多數神經內分泌腫瘤。
- 2000年：WHO以「神經內分泌腫瘤」取代「類癌」 。

購買 Mac iPod iPhone iPad iTunes 支援服務

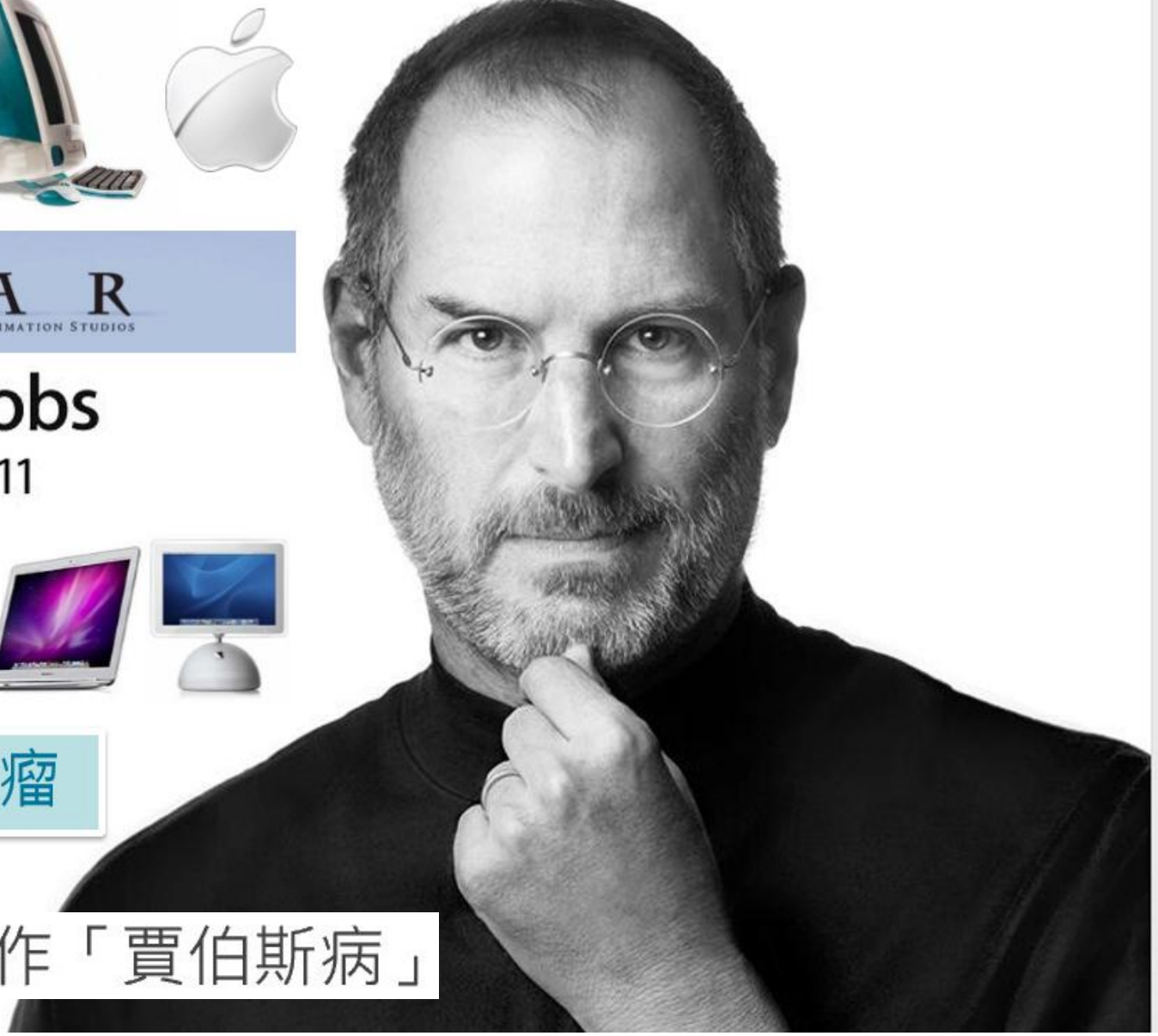
其實你並不寂寞

PIXAR
ANIMATION STUDIOS

Steve Jobs

1955-2011

神經內分泌腫瘤



內分泌腫瘤也稱作「賈伯斯病」

神經內分泌腫瘤發生率

- 在美國，發生率由1973年的每10萬人口有1.09人，上升至2004年的每10萬口有5人。
- 在台灣，估計每年新增病患約1400位。

功能性神經內分泌腫瘤
--因賀爾蒙過多而有明顯症狀

Begum N, et al. *Zentralbl Chir.* 2014;139(3):276-283.

症狀與普通疾病
--傻傻分不清

神經內分泌腫瘤會依腫瘤部位、分泌荷爾蒙的不同，而顯現不同的症狀。**醫學上用「斑馬」形容，就像是聽到馬蹄聲時，會讓人直覺來的是馬，但有可能是斑馬，用以比喻神經內分泌腫瘤難以診斷、易和其他疾病混淆。**許多患者在不了解疾病的狀況下，可能以為自己只是感冒、腸胃不好，而錯過了治療時間，至醫療院所時才發現已經轉移或是控制不佳。

1940年代馬里蘭州的醫學教授Dr. Theodore Woodward有句名言：「聽到馬蹄聲要先想到馬，別先想斑馬！—When you hear hoofbeats, think of horses not zebras！」

但是,在很罕見的情況下, 會是斑馬!

腹瀉

潮紅盜汗

氣喘

心悸

低血糖嚴重飢餓感

皮膚炎

咳嗽

反覆性胃潰瘍

發熱

胖+紫色條紋+四肢萎縮無力

部位	腫瘤名稱	症狀
胰臟pNET	胃泌素瘤 Gastrinoma	·Zollinger–Ellison Syndrom ·頑固性消化性潰瘍 ·腹瀉 ·脂肪下痢 ·吸收不良 ·體重減輕
	胰島素瘤 Insulinoma	·低血糖 ·較常發生肝臟和胰臟附近淋巴結轉移
	升糖素瘤 Glucagonoma	·遊走性壞死剝離性皮膚炎，易侵犯腳和會陰部 ·體重減輕 ·貧血 ·輕度糖尿病 ·視力減退
	血管活性胜肽瘤 VIPoma	·胃酸減少或無胃酸 ·大量水瀉，一天可超過0.7公升，可能造成血鉀及碳酸氫離子流失 ·低血鉀症 ·嚴重代謝性酸血症

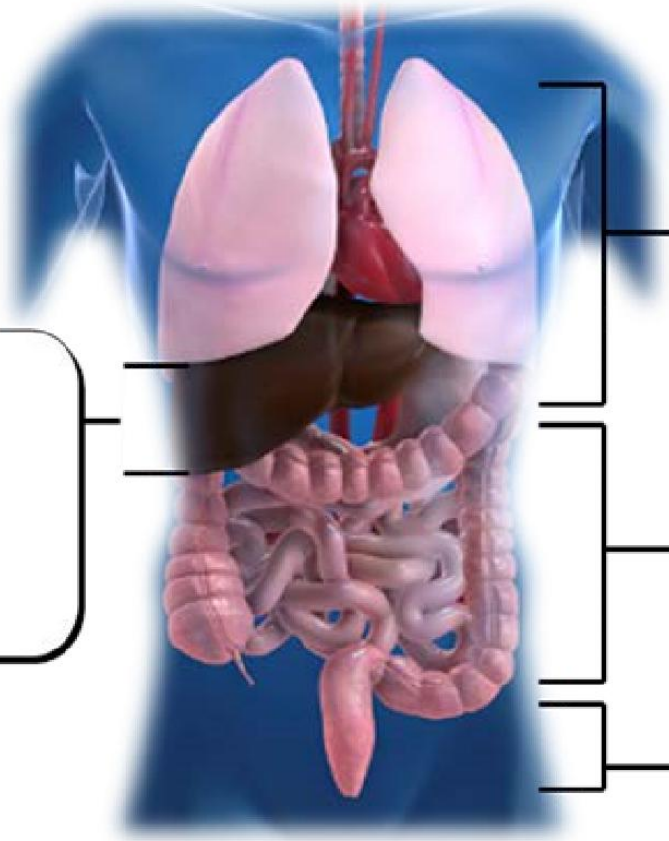
支氣管、肺、胃、小腸、大腸、直腸	類癌腫瘤 Carcinoid tumor	·臉部潮紅（佔80%）：是最常見之症狀。一般為突發於身體上半部(臉和頸部)的深紅色。 ·腹瀉（佔70%）：腹瀉常和潮紅同時發生，亦可能單獨發生，一般是以水瀉為表現。 ·呼吸困難（佔37%） ·腹痛（佔33%） ·近端肢體肌病變（佔7%） ·氣管痙攣、氣喘（佔6%） ·皮膚病變、色素沉著（佔5%）
腎上腺髓質	嗜鉻細胞瘤 Pheochromocytoma	·突發或持續性嚴重高血壓 ·頭痛 ·大量盜汗 ·新陳代謝上升 ·高血糖
皮膚	默克細胞癌 Merkel cell carcinoma	·在皮膚上出現無痛性的紅色結節 ·通常在頭頸部，太陽容易暴曬的部位產生 ·少見，但惡性度高，容易轉移。

日送千封信 郵差好辛酸

罹患庫欣氏症 林依晨曾暫別螢幕

神經內分泌腫瘤原發生部位
遍布身體內各個器官

神經內分泌腫瘤會透過神經內分泌細胞遍布身體內的每個器官



胰臟內分泌瘤
- 胰島素瘤
- 升糖素瘤
- VIPoma
- 多胜肽瘤

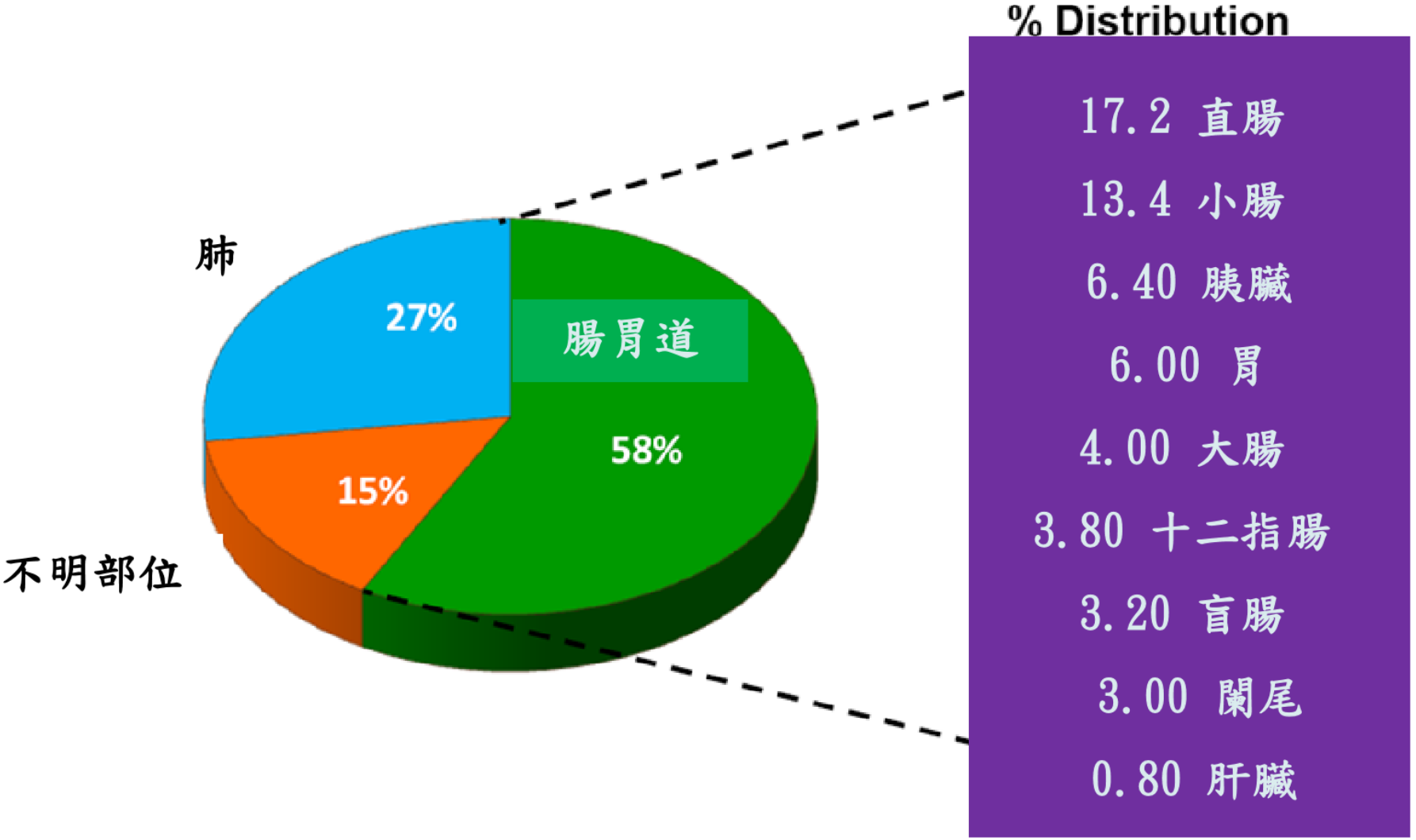
前腸
- 胸腺
- 食道
- 肺
- 胃
- 胰臟
- 十二指腸

中腸
- 空腸
- 迴腸
- 盲腸
- 升結腸

下腸
- 遠端大腸
- 直腸

幾乎全身部份都會發生

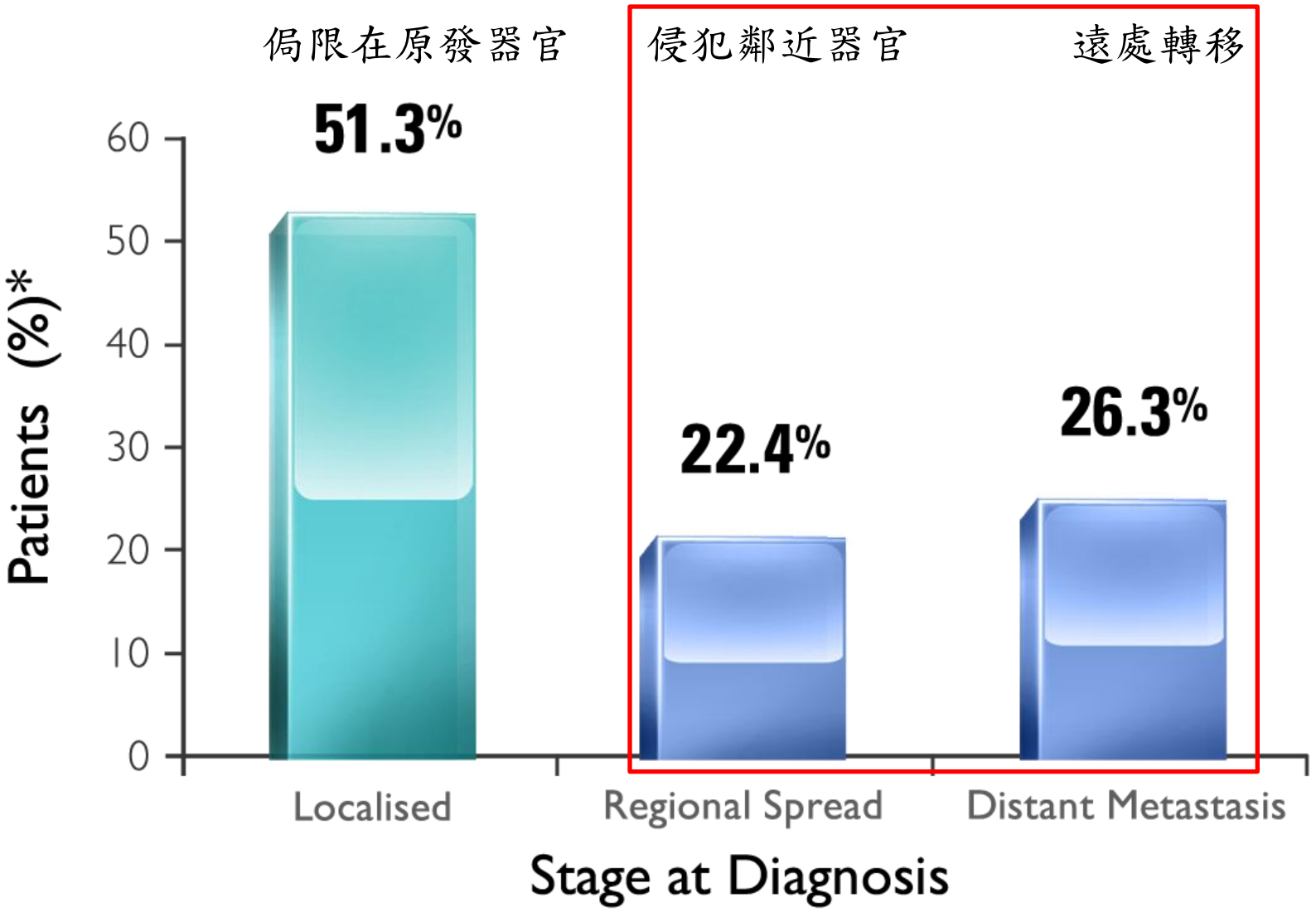
主要發生在腸胃道


% Distribution
17.2 直腸
13.4 小腸
6.40 胰臟
6.00 胃
4.00 大腸
3.80 十二指腸
3.20 盲腸
3.00 闌尾
0.80 肝臟
肺
27%
腸胃道
58%
15%
不明部位

侷限在原發器官

侵犯鄰近器官

遠處轉移



Yao et al., 2008, Modlin et al., 2011

哪些人容易罹病

為什麼會罹患神經內分泌腫瘤，目前仍不確定原因，不過下列因素會造成罹患神經內分泌腫瘤風險提高：

1.年齡：通常好發年齡40~60 歲。

2.性別：女性比男性多。

3.種族：黑人發生比例較高。

4.家族史：與遺傳有關的多發內分泌腫瘤，分為第一型及第二型。

第一型(MEN1): 影響腺體包括腦下腺、副甲狀腺、胰臟等。<<點我了解更多

第二型: 影響腺體包括甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺等。

5.免疫功能抑制：人類免疫不全 (HIV)或愛滋病人由於免疫系統降低，所以有較高風險。

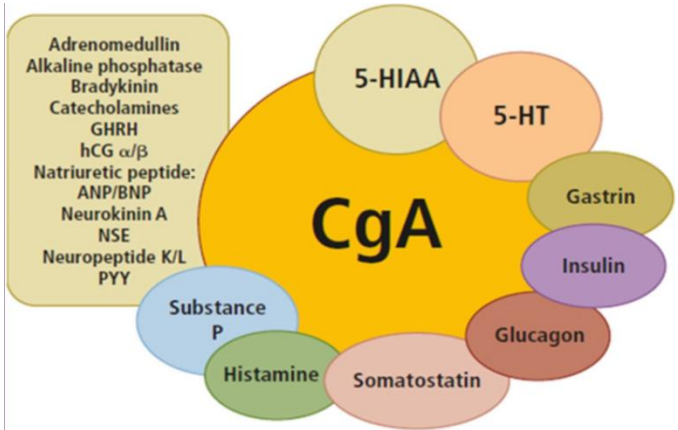
6.砷：長期暴露在砷的環境中，可能會增加罹患風險。

如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 早期症狀不明顯，只有症狀處理
  →有時5-7年才能確診，約50%已發生轉移
- 特異性較高的檢驗項目：
  - ✓ 血清CgA (嗜鉻粒蛋白A)濃度
    --敏感度 53-86%, 準確度 84-98%
    --監測治療效果
  - ✓ 其他血液檢查：包括胰島素、胃泌素、昇糖素、VIP、 腎功能測試、甲狀腺功能、腎上腺皮質激素、泌乳激素、 催乳激素和皮質醇、血清鈣等

如何診斷神經內分泌腫瘤 (2)

- 尿液檢查：5-HIAA (5- 氫氧靛基醋酸，5hydroxyindoleacetic acid)：血清素分解。假陽性: 香蕉、鳳梨、奇異果、蕃茄、止痛劑、阿斯匹林、治療帕金森症(L-dopa)藥物、咳嗽藥等
- 影像學：胸部X光，腹部超音波，電腦斷層/核磁共振攝影，核子醫學檢查， 骨頭掃描
- **切片 檢查 最重要!!!**



惡性度按照病理切片分類

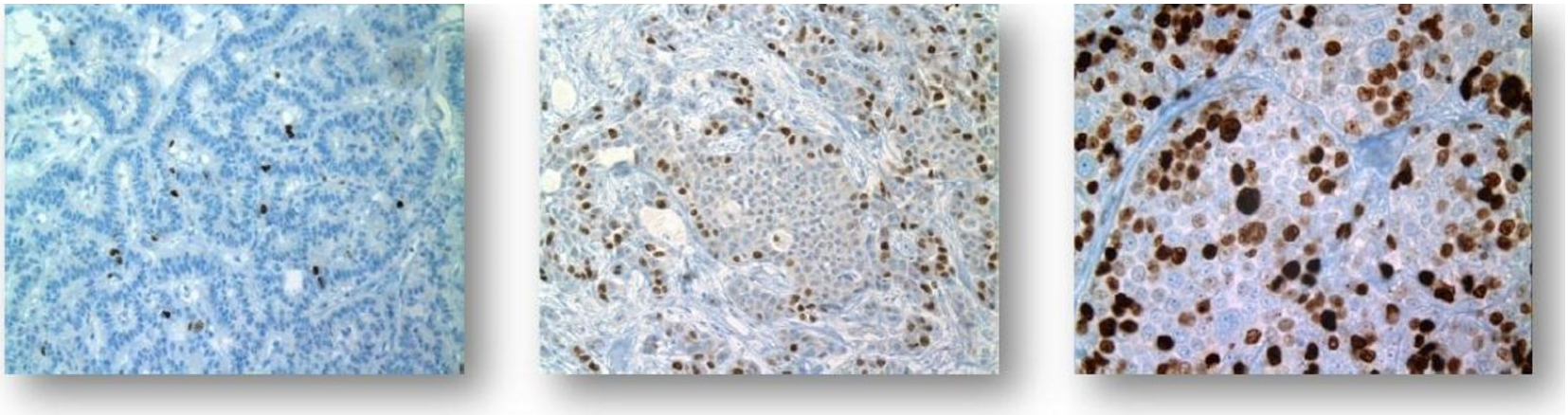
依據2010年世界衛生組織（WHO）分級法，將胃腸胰神經內分泌腫瘤細胞病理分為三級：

第一級:分化良好神經內分泌腫瘤

第二級:分化良好神經內分泌腫癌

第三級:分化不良神經內分泌癌

神經內分泌瘤的病理切片 --預測未來惡化情況



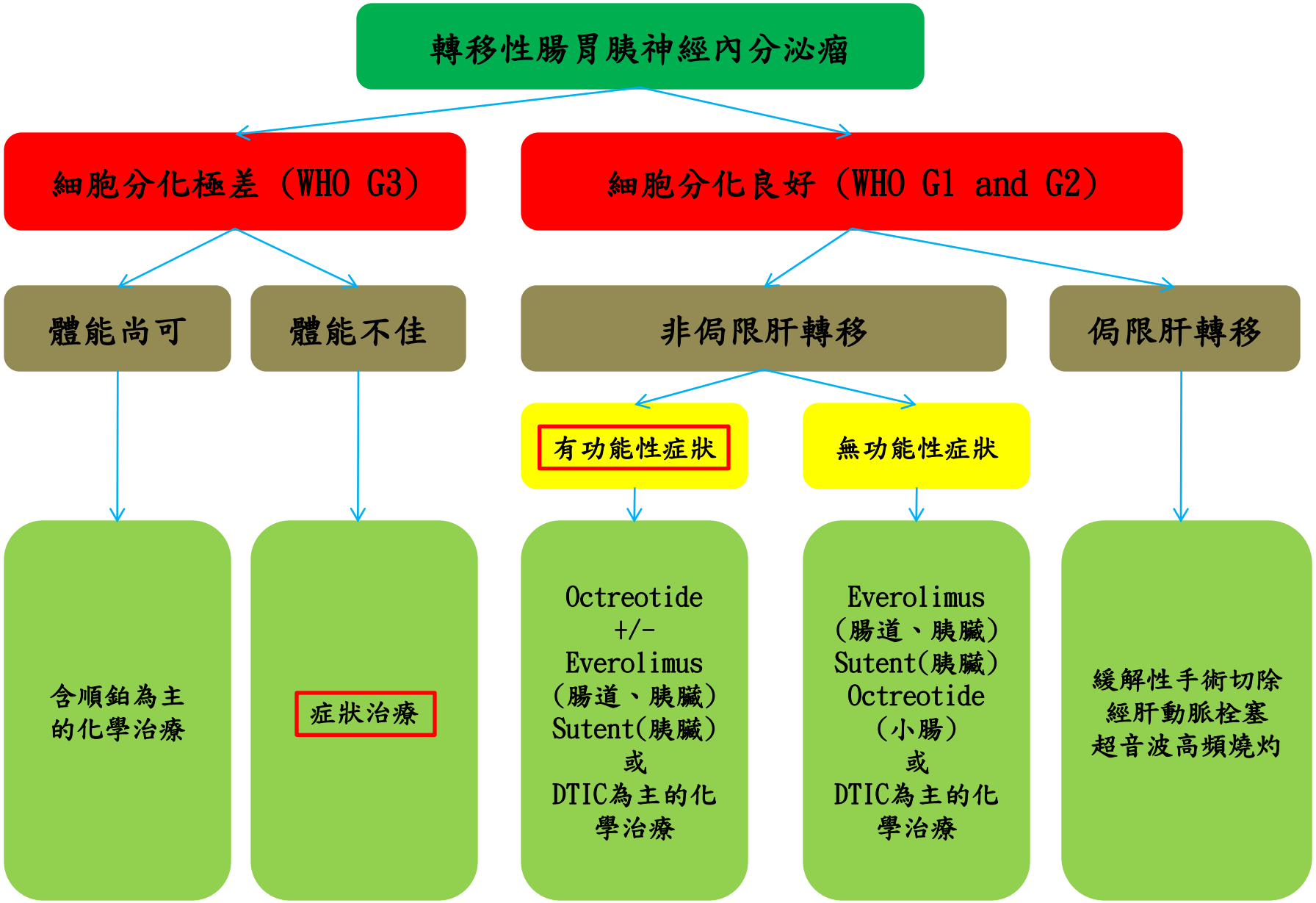
	G1	G2	G3
			分化越差 狀況越差
Ki67 index (% of positive cells per 100 counted cells§)	<2	2–20	>20
Mitotic count (10 HPF)	<2	2–20	>20

神經內分泌瘤治療的基本原則

- 手術切除是唯一治癒的方式
- 若無法手術切除或已轉移才考慮內科治療

神經內分泌瘤治療的內科治療原則

- 治療目的：
  - 減少功能性腫瘤分泌賀爾蒙引起之不適症狀
  - 減緩腫瘤引起之不適症狀(疼痛、腹脹)
  - 延緩腫瘤惡化速度及延長存活期


轉移性腸胃胰神經內分泌瘤
細胞分化極差（WHO G3）
細胞分化良好（WHO G1 and G2）
體能尚可
體能不佳
非侷限肝轉移
侷限肝轉移
有功能性症狀
無功能性症狀
含順鉑為主的化學治療
症狀治療
Octreotide +/- Everolimus（腸道、胰臟）Sutent(胰臟)或DTIC為主的化學治療
Everolimus（腸道、胰臟）Sutent(胰臟)Octreotide（小腸）或DTIC為主的化學治療
緩解性手術切除
經肝動脈栓塞
超音波高頻燒灼

	善得定	癌伏妥	舒癌特	化學治療
控制功能性症狀	V				
控制腫瘤進展	V	V	V	V

Octreotide

- Octreotide為一種由8個胺基酸所組成
- 能抑制生長激素及胃、腸、胰內分泌系統中荷爾蒙的分泌
- 對於肢端肥大症及胃、腸、胰內分泌腫瘤所造成的**功能性症狀**能有效的緩解
- 副作用為:輕微噁心、腹部不適、脹氣、軟便及脂肪吸收不良。治療一周後症狀會改善

長效型Octreotide(善得定)健保給付規定

- 患有功能性胃腸胰內分泌腫瘤，且症狀已受到短效型octreotide皮下注射治療並得到良好控制的患者。需事前專案申請報准後方可使用。(102/1/1)
- 治療患有晚期間腸(midgut)或已排除原位非間腸處而原位不明之分化良好(well-differentiated)的神經內分泌瘤患者。(104/4/1)
- 每次注射劑量以30 mg為原則且每劑需間隔四週；若因病情需要超過使用量，應於病歷詳細紀錄以備查核。

結論

- 對神經內分泌瘤的基本了解

  --**醫學界的斑馬 (罕見疾病的代名詞)**

  --功能性神經內分泌瘤只佔約3~4成

  →症狀多樣, 診斷不易(有將近一半的人診斷時已發生淋巴或遠端轉移)

- 從控制症狀到控制腫瘤

  --多專科團隊照護的重要性(外科、腫瘤科、內分泌科)

  --新藥新希望(標靶藥物)

thank you
danke
謝謝
ngiyabonga
teşekkür ederim
gracias
merci
obrigado
dziękuję
bedankt
спасибо
Баярлалаа
рахмат
mersi
barka
welalin
tack
spas
kia ora
dank je
misaotra
matondo
paldies
grazzi
mahalo
tapadh leat
хвала
asante
manana
obrigada
tenki
murakoze
chokrane
mamnun
дякую
djiere dieuf
tau
mochchakkeram
go raibh maith agat
taiku
arigatô
takk
dakujem
trugarez
мерси
mercé
shukriya
dhanyavadagalu
diolch
ευχαριστώ
xièxie
감사합니다
ありがとう
tanemirt
rahmet
grazie
terima kasih
najis tuke
kam sah hamnida
rahmat
didi madloba
sagolun
sukriya
kop khun krap
chnorakaloutioun
gratias ago
gràcies
sulpáy
akun
dankon
aciú
köszönöm
mauruuru
hvala
gràçie
bayarlalaa
enkosi
dhanyavad
nandri
nanni
kiitos
dankie
faafetai lava
vinaka
спасибі
blagodaram
mèsi
sobodi
dēkuji
তোমাকে ধন্যবাদ

問題與討論