神經內分泌腫瘤學習營

認識神經內分泌腫瘤

neuroendocrine tumor, NET

肝膽胰外科主治醫師
王森稔副教授

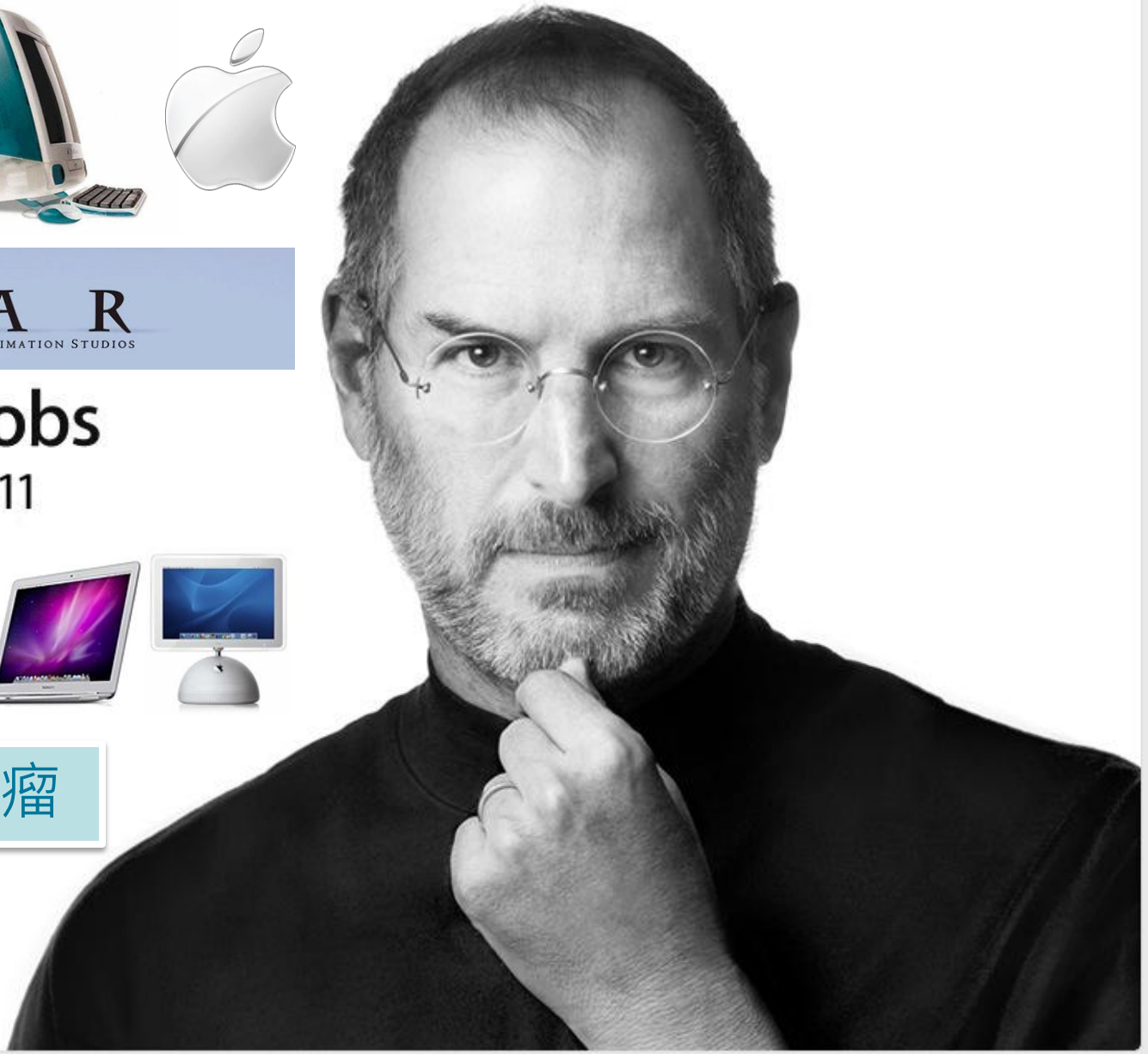
主辦單位 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital
HOPE 財團法人 癌症希望基金會 HOPE FOUNDATION for CANCER CARE

PIXAR
ANIMATION STUDIOS

Steve Jobs

1955-2011

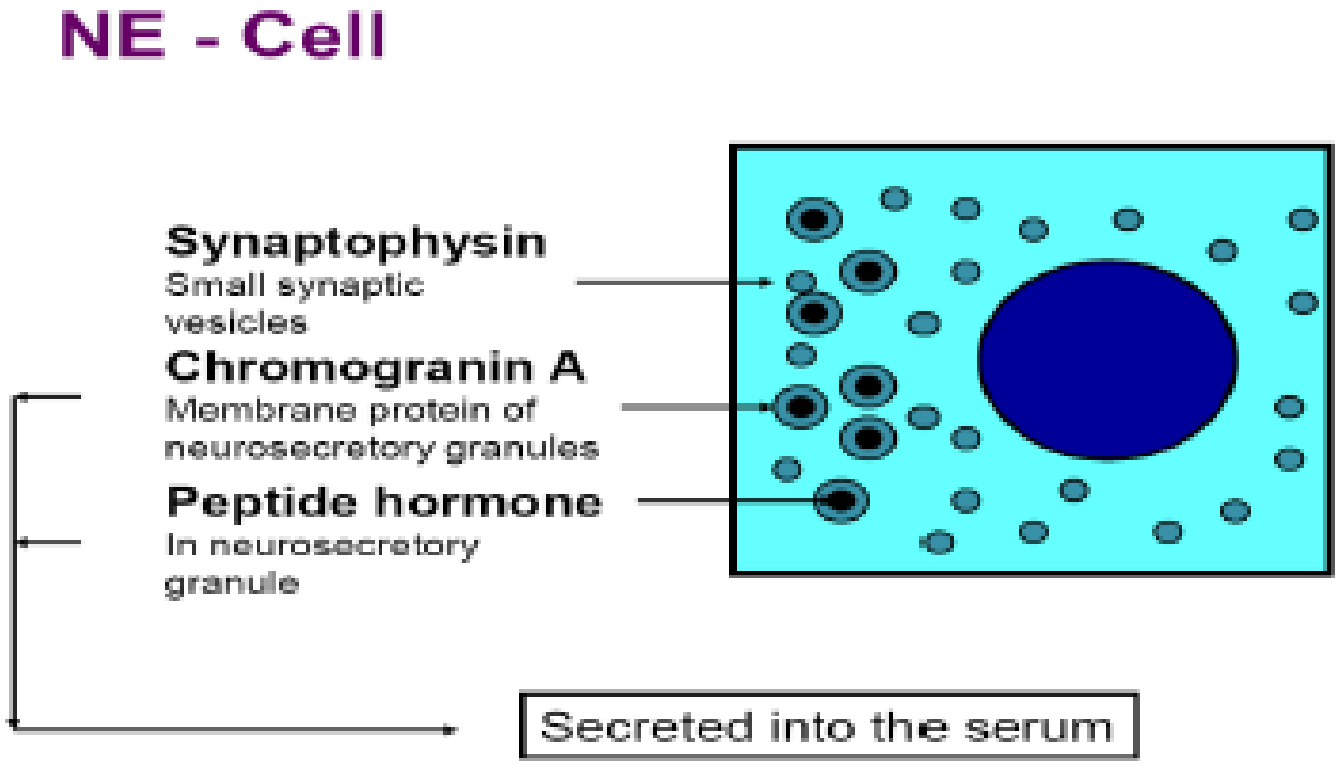
神經內分泌腫瘤



什麼是神經內分泌腫瘤?

- 一種上皮細胞腫瘤，具有明顯的神經內分泌細胞的分化。
- 細胞內充滿分泌顆粒，可分泌具生物活性的激素。
- 在1907年，首先有學者描述這樣的腫瘤，取名為類癌瘤(carcinoid)。
- 可以出現在很多器官: 胃腸道、胰臟、甲狀腺、肺等。
- 良性 / 惡性。

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



生物活性的激素

- **Amines**
  - Serotonin
  - 5-Hydroxytryptophan
  - Norepinephrine
  - Dopamine
  - Histamine
- **Prostaglandins**
- **Polypeptides**
  - Kallikrein
  - Pancreatic polypeptide
  - Bradykinin
  - Motilin
  - Somatostatin
  - Vasoactive intestinal
  - Neuropeptide K
  - Substance P
  - Neurokinin A
  - Neurokinin B
  - Corticotropin (ACTH)
  - Gastrin
  - Growth hormone
  - Peptide YY
  - Glucagon
  - Beta-endorphin
  - Neurotensin
  - Chromogranin A

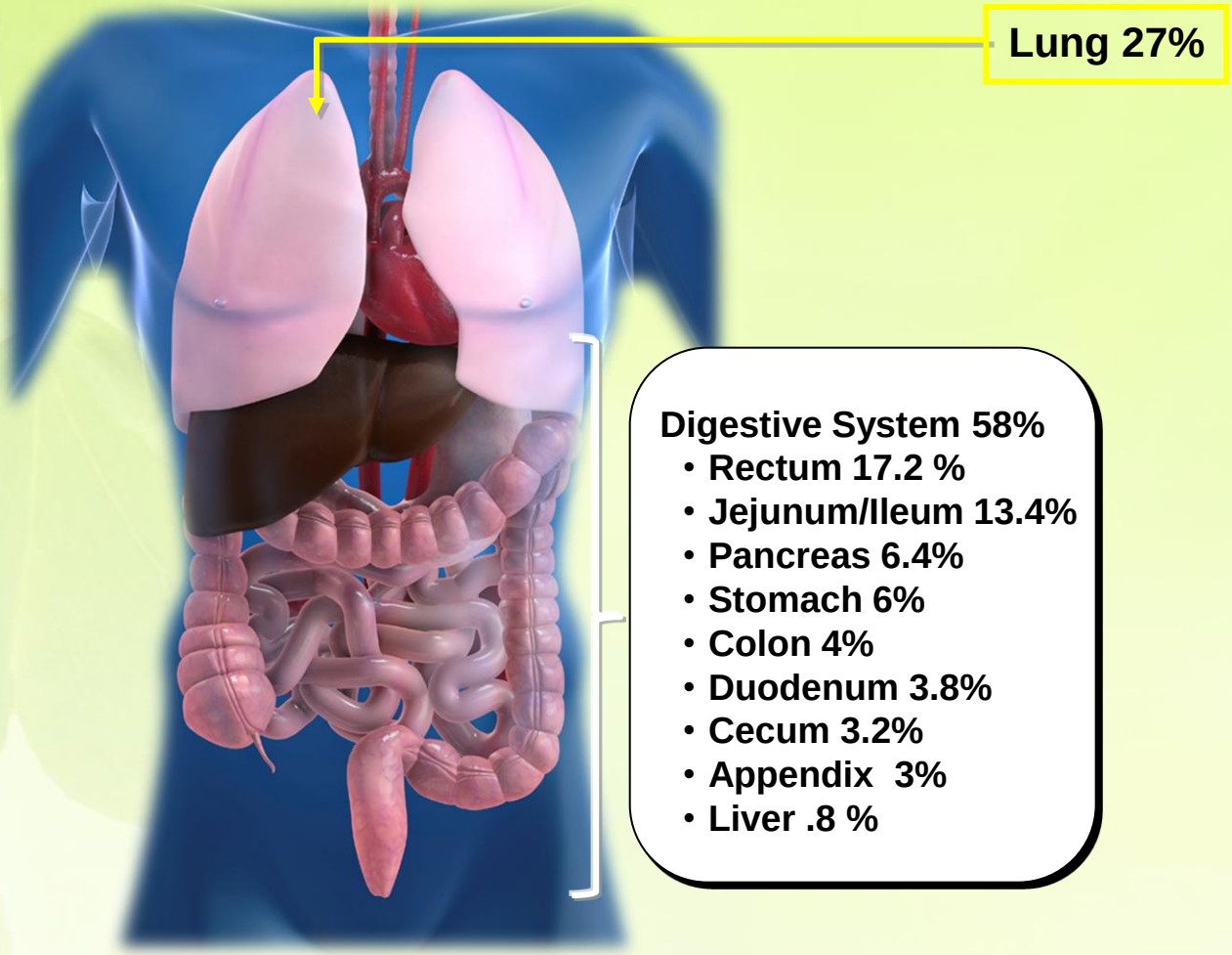
類癌綜合症狀 (carcinoid syndrome)

器官	症狀	發生率	活性因子
皮膚	臉潮紅 微血管擴張 發紺 糙皮病	85 25 18 7	kinins, histamine (組織胺), kallikreins, other Excess tryptophan (色胺酸) metabolism
胃腸道	腹瀉、腸絞痛	75 - 85	serotonin (血清素)
心臟	瓣膜相關 右心 左心	 40 13	Serotonin (血清素)
呼吸道	支氣管緊縮		未知

神經內分泌瘤常發生的位置

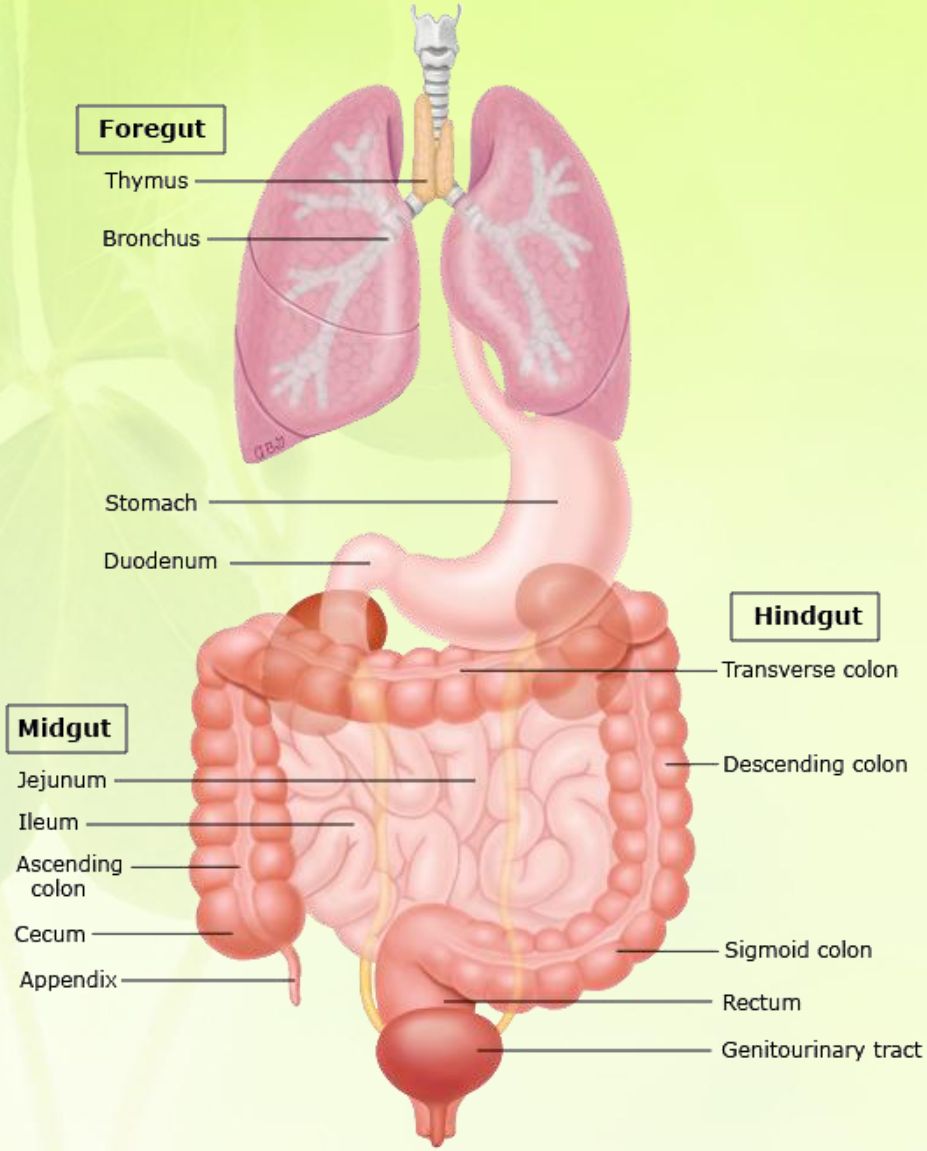
35,825 cases

In the remaining 15% the primary tumour site was unknown



Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-76.

根據胚胎學觀點將carcinoid tumor 作分類



消化系統之神經內分泌瘤

- 胃腸道(gastrointestinal tract)
  Carcinoid
- 胰臟(pancreas)
  Islet-cell tumor

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
GEP NETs

病理學上的分類

分化程度	Grade	Mitotic count	Ki-67 index
較好 (indolent)	Low	<2 per 10 HPF	<3 percent
	Intermideate	2-20 per 10 HPF	3-20 percent
較差 (aggressive)	High	>20 per 10 HPF	>20 percent

Mitotic count: 細胞核內有絲分裂計數
Ki-67: 細胞增生程度有關的蛋白質

Neuroendocrine Neoplasms: NENs of the Gastroenteropancreatic (GEP) System

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET)*	1. NET G1 (carcinoid)
	2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)*	2. NET G2*
	3. Poorly differentiated endocrine carinoma/small cell carcinoma (PDEC)	3. NEC G3 large-cell or small-cell type
II. Mucocarcinoid III. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
IV. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

NET, neuroendocrine tumor–well differentiated; NEC, neuroendocrine carcinoma–poorly differentiated; G, Grade

*If the Ki67 index exceeds 20%, this NET may be labeled G3.

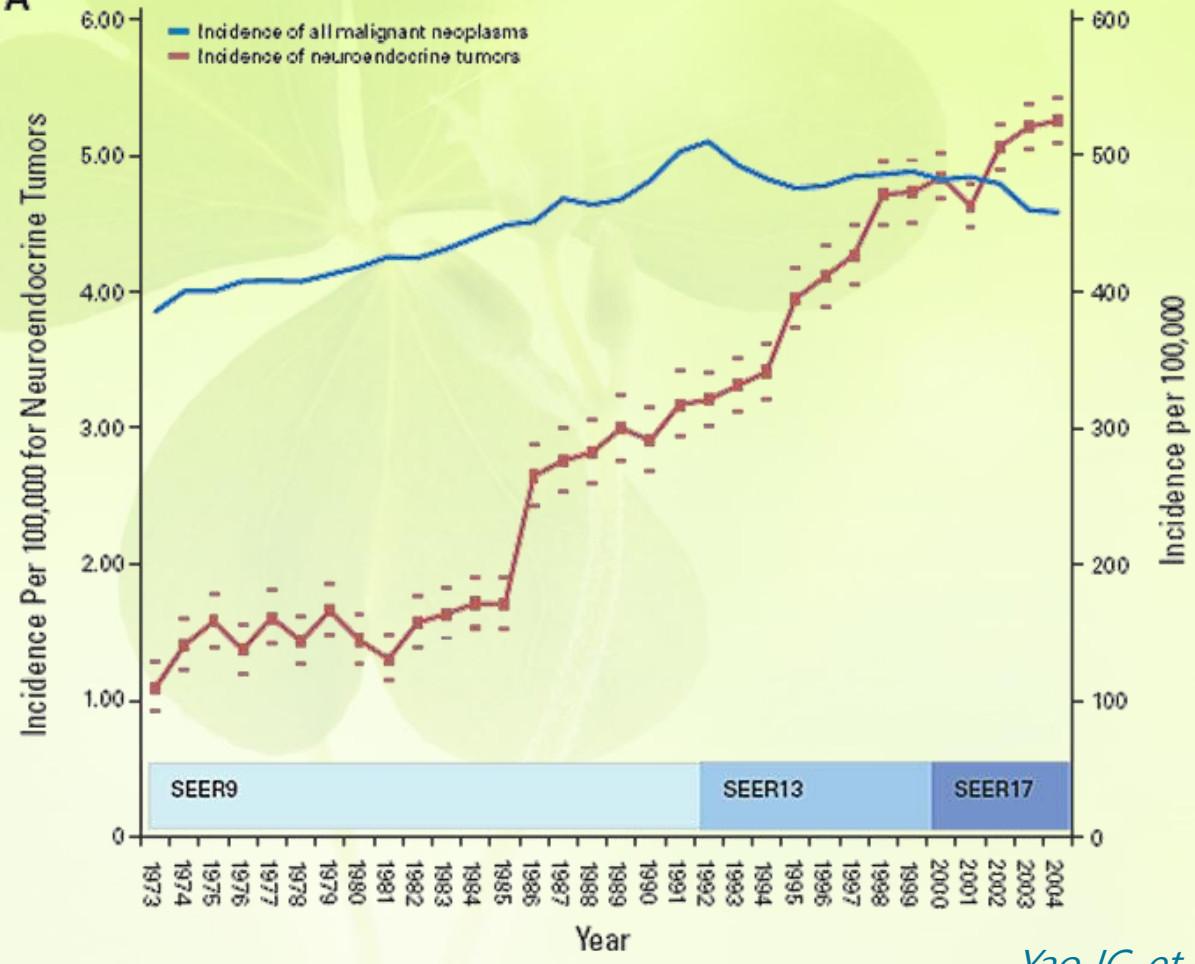
Bosman FT, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2010.

發生率

- 不常見
- 胃腸胰神經內分泌瘤(GEP NETs)的年發生率: 3.65/100,000 美國人口
- 逐年增加
- 男女差異不大
- 常發生在40-60歲

One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States

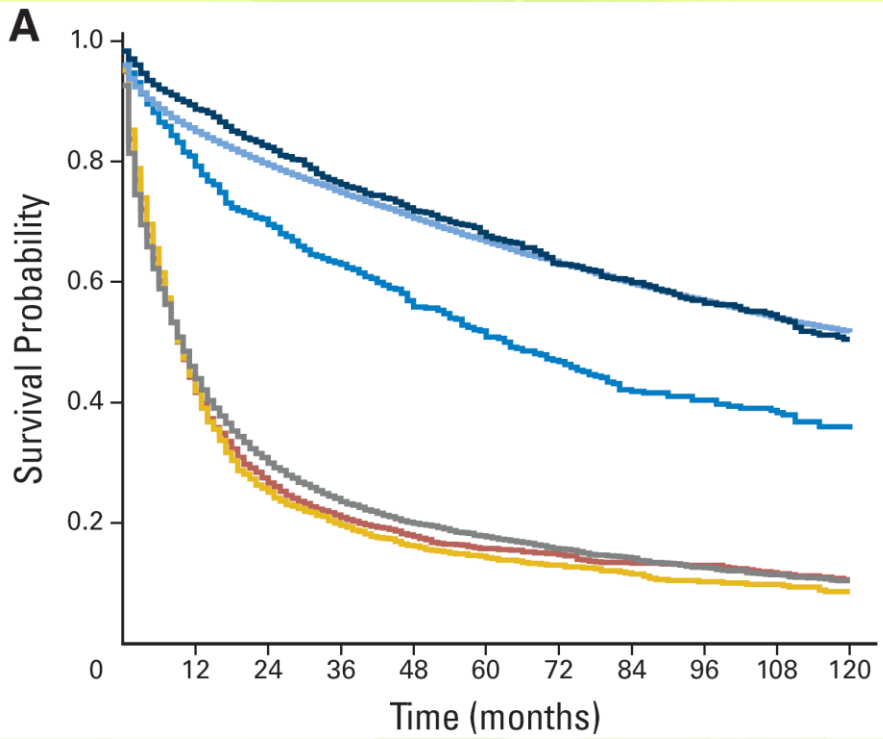
A



Year	Incidence (95% CI)
1973	1.09 (0.92 to 1.28)
1974	1.40 (1.22 to 1.61)
1975	1.58 (1.39 to 1.78)
1976	1.37 (1.20 to 1.56)
1977	1.61 (1.42 to 1.81)
1978	1.43 (1.27 to 1.62)
1979	1.66 (1.48 to 1.86)
1980	1.44 (1.28 to 1.63)
1981	1.30 (1.14 to 1.48)
1982	1.57 (1.40 to 1.76)
1983	1.63 (1.46 to 1.83)
1984	1.71 (1.53 to 1.91)
1985	1.70 (1.53 to 1.90)
1986	2.65 (2.42 to 2.88)
1987	2.76 (2.53 to 3.00)
1988	2.82 (2.59 to 3.06)
1989	3.00 (2.76 to 3.24)
1990	2.91 (2.68 to 3.15)
1991	3.17 (2.94 to 3.41)
1992	3.21 (3.01 to 3.41)
1993	3.31 (3.11 to 3.51)
1994	3.41 (3.21 to 3.62)
1995	3.95 (3.74 to 4.17)
1996	4.11 (3.89 to 4.33)
1997	4.27 (4.05 to 4.49)
1998	4.71 (4.49 to 4.95)
1999	4.73 (4.50 to 4.96)
2000	4.84 (4.68 to 5.01)
2001	4.63 (4.47 to 4.79)
2002	5.06 (4.90 to 5.23)
2003	5.21 (5.04 to 5.38)
2004	5.25 (5.09 to 5.42)

Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-76.

整體存活率



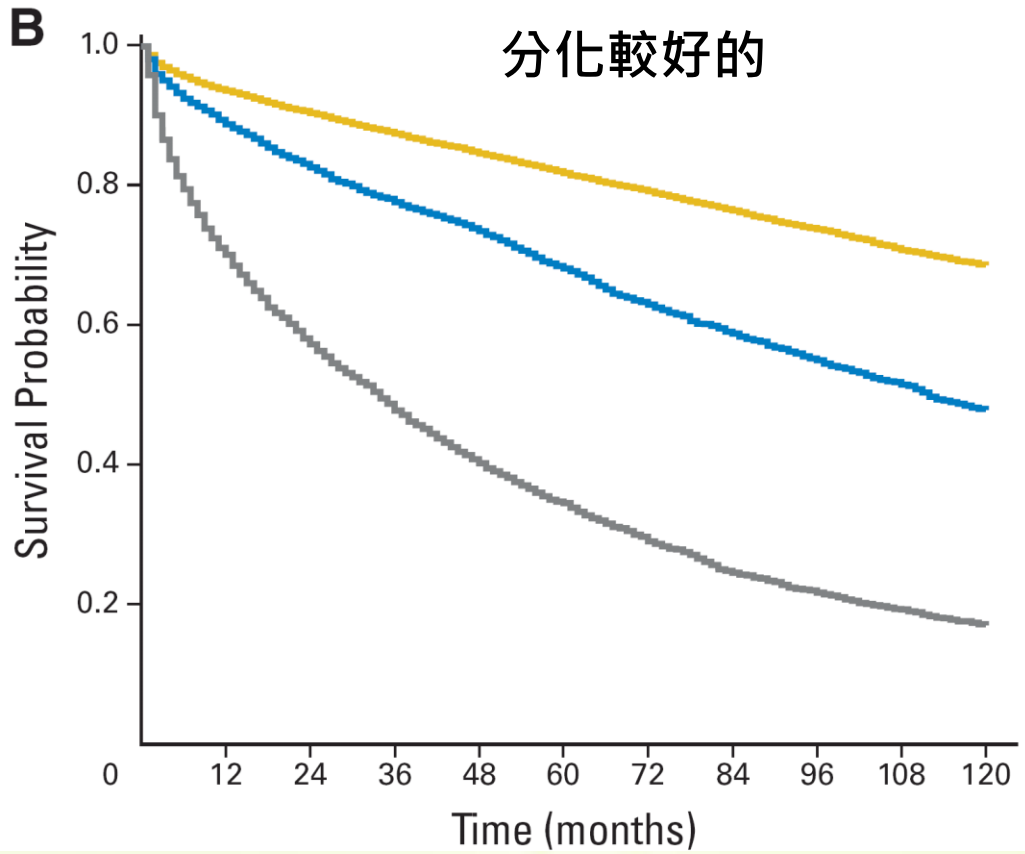
根據分化程度

	Median Survival	
	Months	95%CI
Carcinoid/islet cell: well-differentiated	124	101 to 147
Carcinoid/islet cell: unspecified grade	129	124 to 134
Carcinoid/islet cell: moderately differentiated	64	56 to 72
Neuroendocrine: poorly differentiated	10	9 to 11
Neuroendocrine: anaplastic	10	9 to 11
Neuroendocrine: unspecified grade	10	9 to 11

Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-76..

整體存活率

根據侵犯的範圍



	Median Survival	
	Months	95%CI
Localized	223	208 to 238
Regional	111	104 to 118
Distant	33	31 to 35

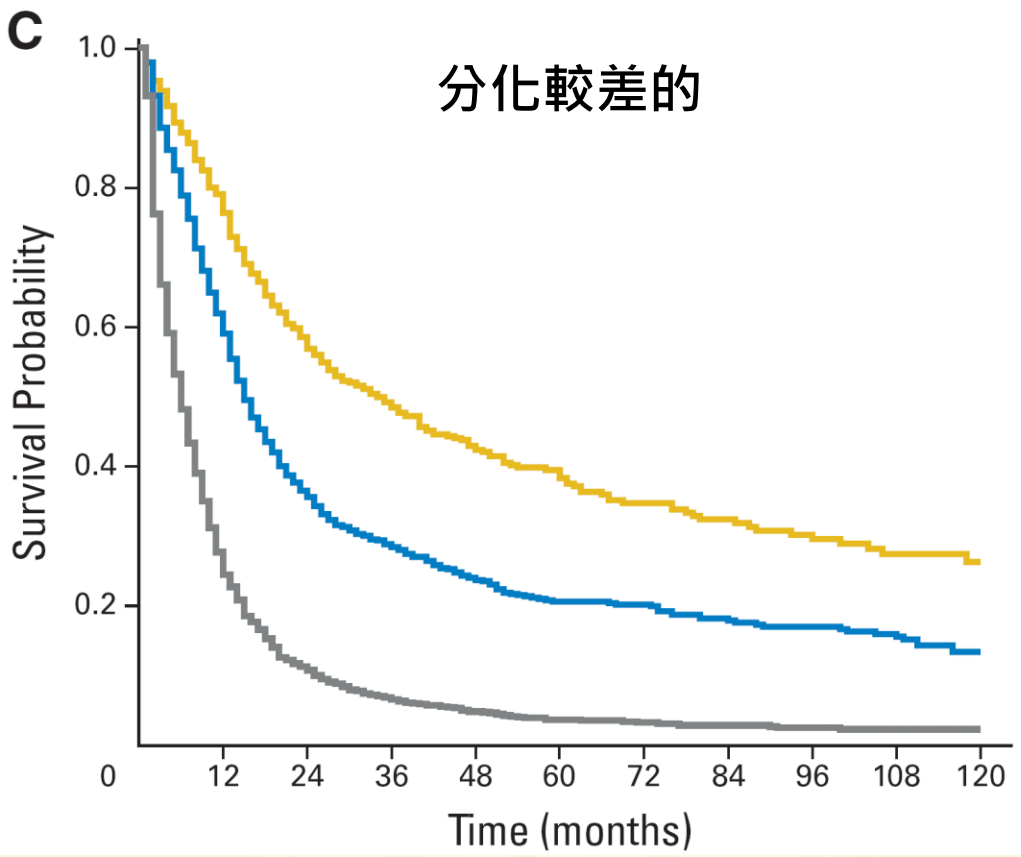
Survival probability

Year	Localized	Regional	Distan
1	.94	.89	.70
2	.90	.83	.57
3	.87	.78	.48
4	.85	.73	.40
5	.82	.68	.35
6	.79	.63	.29
7	.76	.59	.25
8	.74	.55	.22
9	.71	.51	.19
10	.69	.48	.17

Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-7

整體存活率

根據侵犯的範圍



	Median Survival	
	Months	95%CI
Localized	34	27 to 41
Regional	14	13 to 15
Distant	5	4.5 to 5.5

	Survival probability		
Year	Localized	Regional	Distant
1	.76	.59	.25
2	.57	.36	.11
3	.48	.28	.07
4	.42	.24	.05
5	.38	.21	.04
6	.35	.20	.03
7	.32	.18	.03
8	.30	.17	.03
9	.28	.15	.02
10	.27	.13	.02

Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-76.

整體存活率

根據器官別

		Median Survival (months)		
Color	Site	Localized	Regional	Distant
闌尾	Appendix	>360	>360	27
盲腸	Cecum	135	107	41
直腸	Colon	261	36	5
十二指腸	Duodenum	107	101	57
胃	Gastric	154	71	13
肝臟	Liver	50	14	12
肺臟	Lung	227	154	16
胰臟	Pancreas	136	77	24
直腸	Rectum	290	90	22
小腸	Small bowel	111	105	56
胸腺	Thymus	110	68	40

Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008 : 3063-76.

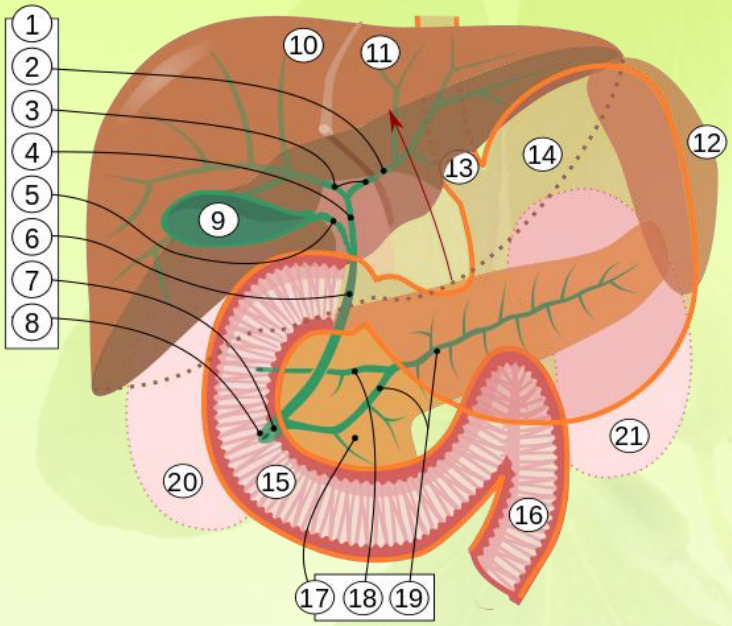
胰神經內分泌瘤

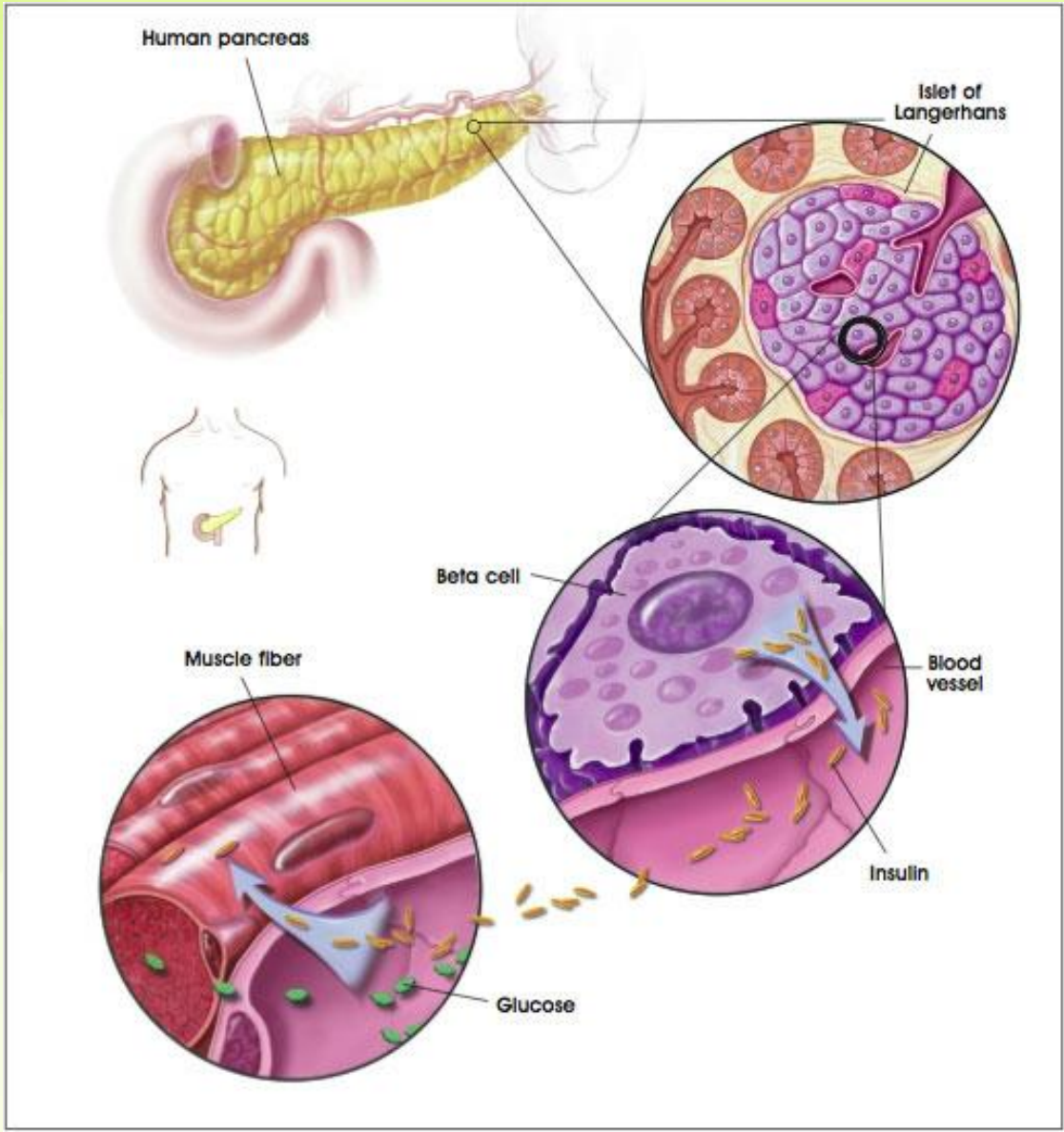
- Pancreatic NETs; 又稱胰島細胞瘤(Islet cell tumors)
- 可以分泌胜肽類荷爾蒙, 如: insulin, gastrin, glucagon, vasoactive intestinal peptides (VIPs)
- 75%屬於無功能性的 (nonfunctioning type)

25%屬於功能性的 (functioning)

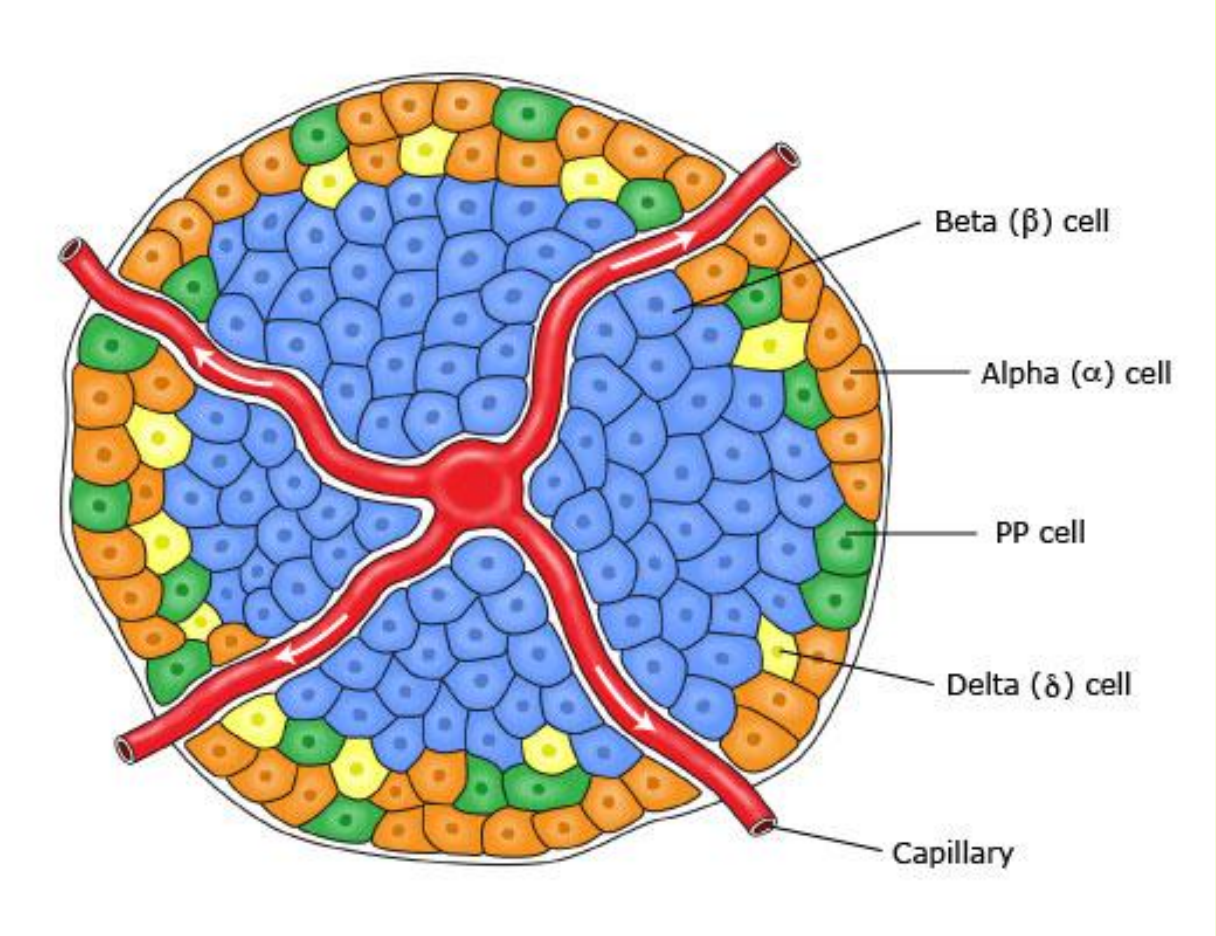
認識神經內分泌腫瘤

neuroendocrine tumor, NET





蘭氏小島 (islet of Langerhans)



胰島素 insulin

升糖激素 glucagon

多胜類蛋白質

體制素 somatostatin

胰神經內分泌瘤

- 症狀: 功能性的 (functioning type)

(1) 胰島素瘤(insulinoma): 自發性低血糖

(2) 胃泌素瘤(gastrinoma): 難治性消化性潰瘍、腹瀉

(3) 升糖素瘤(gastrinoma): 遷移性表皮壞死紅斑症

(4) 血管活性腸肽瘤(VIPoma): 腹瀉、低血鉀症

胰神經內分泌瘤

- 症狀: 無功能性的(nonfunctioning type)

(1) 通常發生在疾病晚期，和腫瘤壓迫或者是遠端轉移有關。

(2) 常見的症狀:

腹痛(35-78%)

體重減輕(20-35%)

噁心厭食(45%)

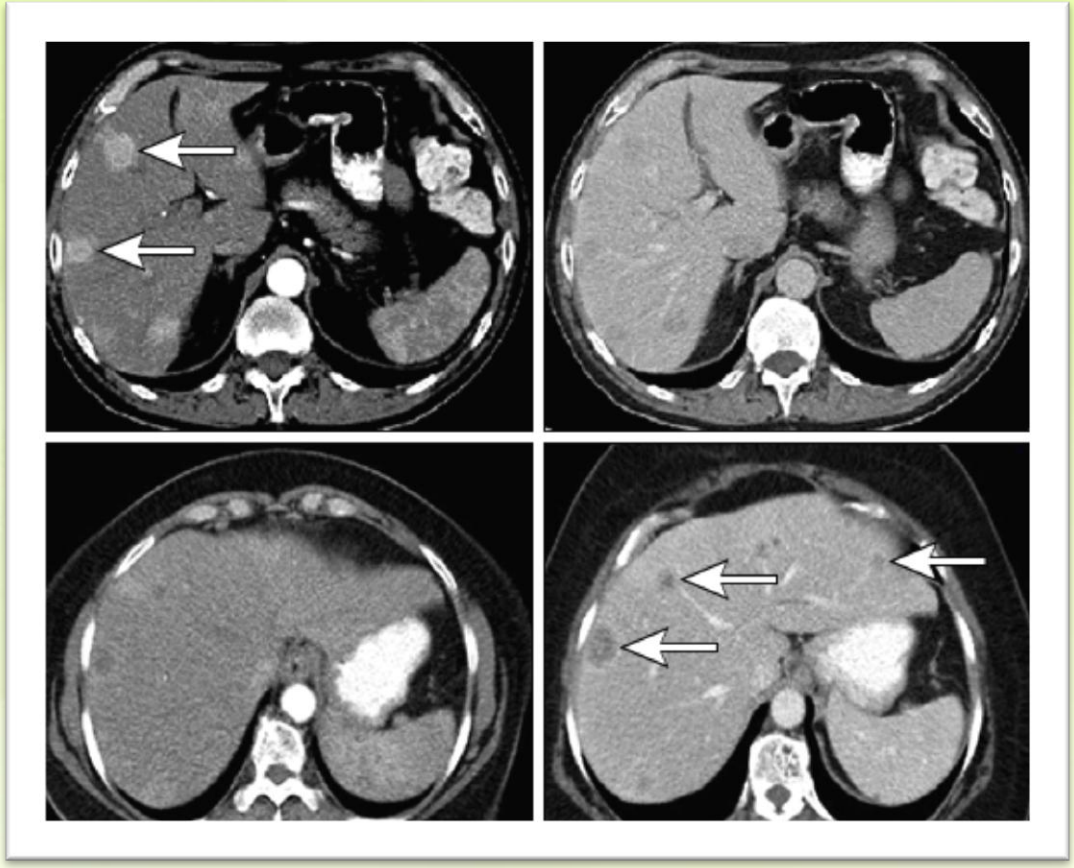
阻塞性黃疸(4-20%)

自摸腫塊(7-40%)

胰神經內分泌瘤

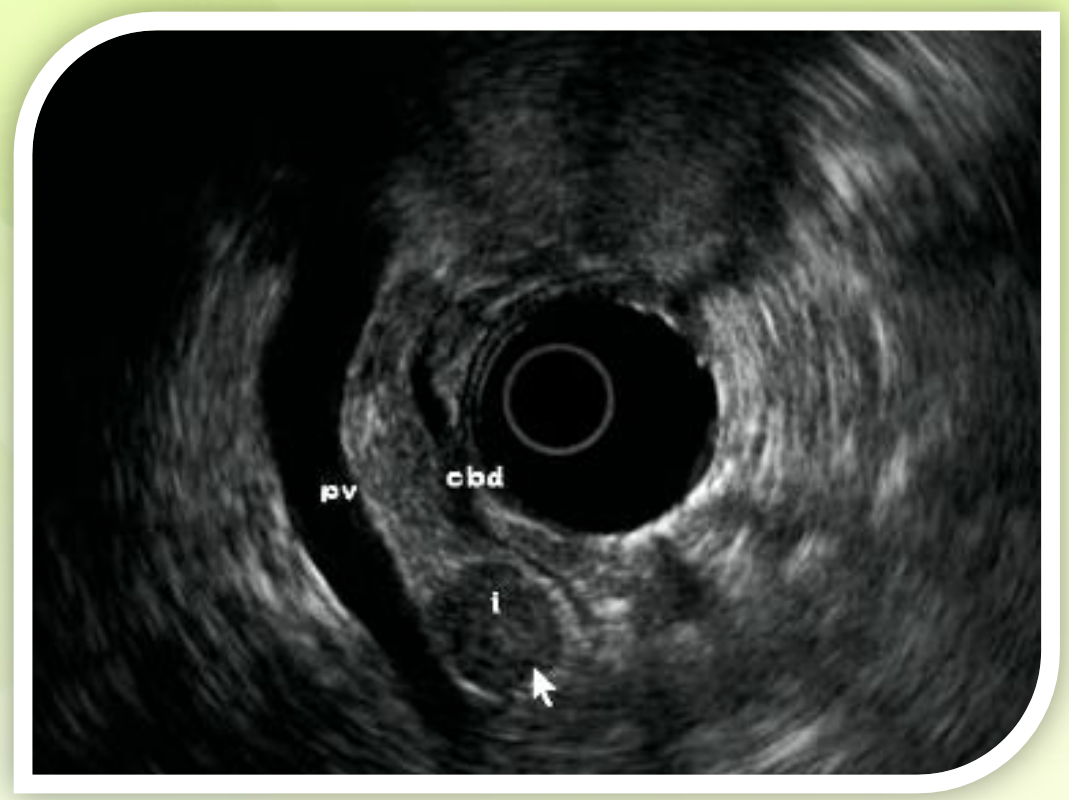
- 診斷(1)：
  腹部電腦斷層
  腹部核磁共振

具血管分布豐富的特點



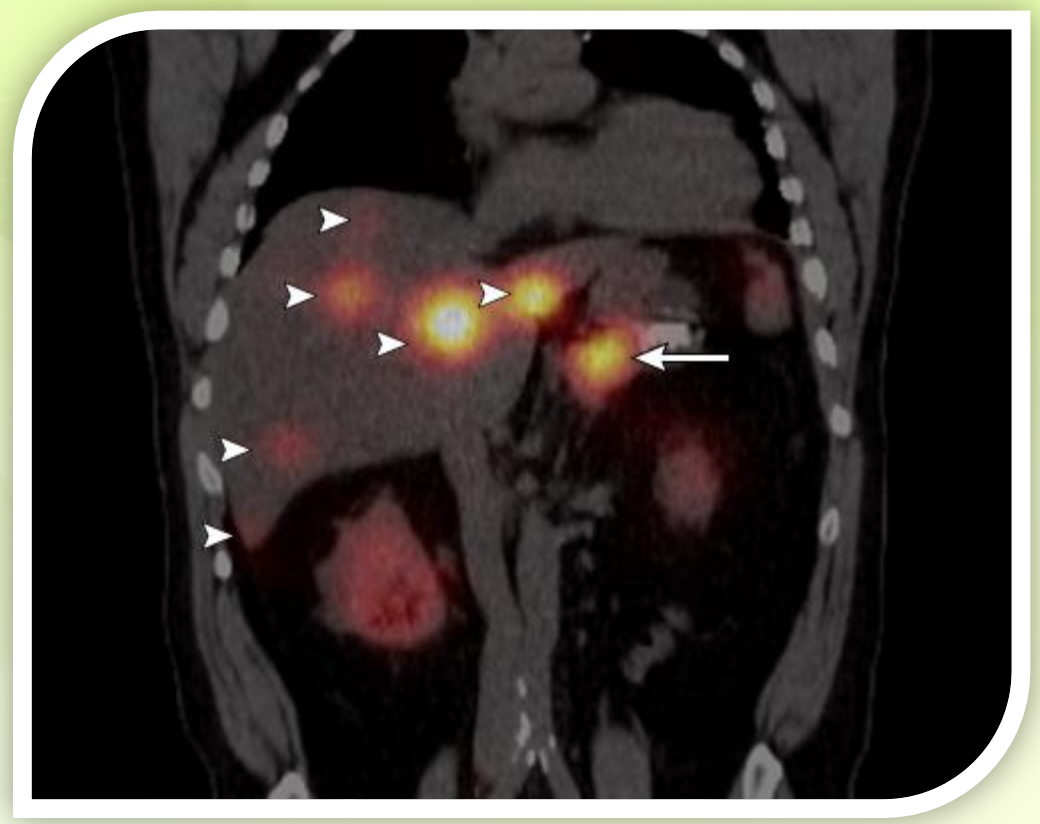
胰神經內分泌瘤

- 診斷(2)：
  內視鏡超音波



胰神經內分泌瘤

- 診斷(3)：
  生長抑素受體閃爍成像
  somatostatin-receptor scintigraphy

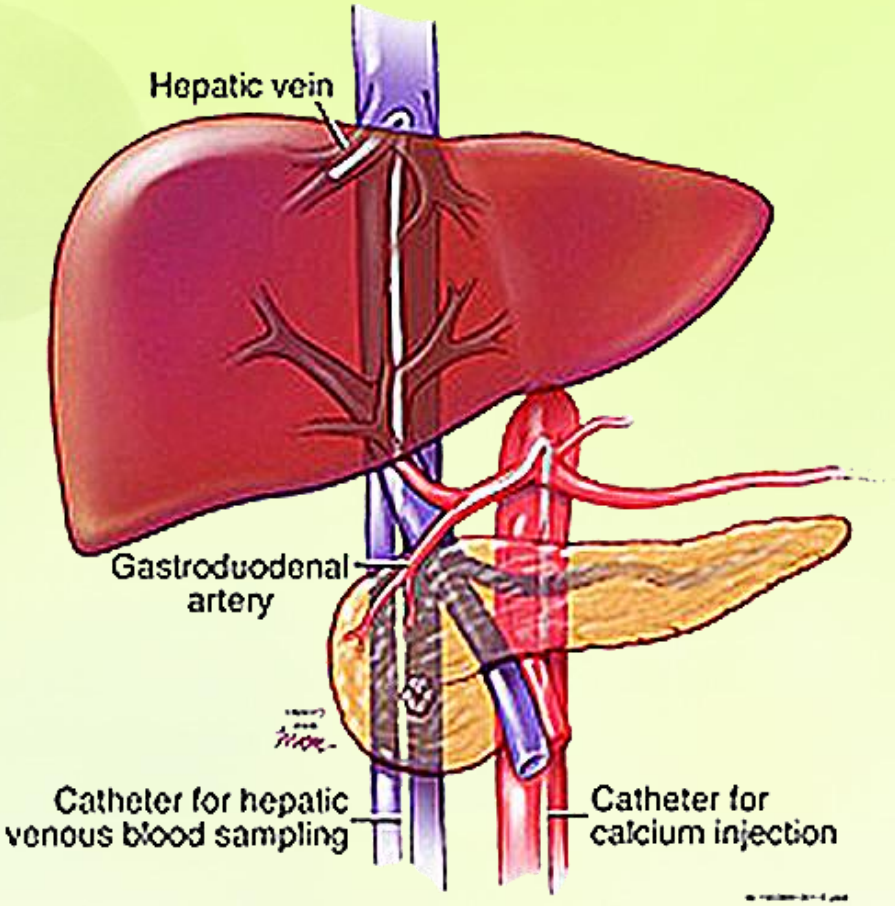


胰神經內分泌瘤

- 診斷(4):

動脈刺激肝靜脈血液採樣術

(arterial stimulation venous sampling)



胰神經內分泌瘤

- 實驗室檢查：
  嗜鉻粒蛋白 A (chromogranin A，CgA)
  1. 標準值: 94 ng/mL; 超過兩倍以上有可能是NETs。
  2. 90% NETs 有CgA過度表現，與原發部位無關。
  3. 濃度高低和腫瘤大小有關。
  4. 和存活率有關。
  5. 可當作追蹤或復發的依據。

胃腸胰神經內分泌瘤如何治療

<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藥物治療

  生物製劑

  標靶藥物

胃腸胰神經內分泌瘤治療

<生物製劑>

症狀緩解性治療，非以治癒為目標。

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。

生物製劑- Octreotide (1)

- Octreotide為一種由8個胺基酸所組成的環狀胜肽，其藥理作用類似人類內生性荷爾蒙-somatostatin。
- 能有效抑制生長激素及胃、腸、胰內分泌系統中胜太的分泌（甚至包括胰島素及升糖激素）。
- 因此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。

生物製劑- Octreotide (2)

- 內生性somatostatin的半衰期僅1-3分鐘。
- 皮下注射短效octreotide的半衰期可達到2小時，建議劑量為每天施打3次。
- 長效型octreotide注射劑則可以達到長期釋放的效果。在肌肉注射給與長效緩釋注射劑octreotide後，血中藥物濃度在短時間內快速上升後下降，直到7至14天後才慢慢回升，經過二到三次的注射後可達到穩定狀態。

生物製劑- Octreotide (3)

- 早期報告每天三次使用短效octreotide用於治療出現內分泌症狀的病患，腫瘤縮小率只有0-2%，但病人內分泌賀爾蒙引起症狀改善高達88%。
- 長效型octreotide效果和短效型一樣，且每月只要一劑即可。
- 未曾使用過皮下注射octreotide的病患，建議應先使用短效octreotide皮下注射治療至少兩週後，評估患者對藥物的反應及其對腸胃道副作用的耐受性再開始投予長效octreotide治療。
- 常見副作用: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。

Kvols LK, NEJM, 1986; Rubin J, JCO, 1999

長效型Octreotide之健保給付規定

- 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。
- 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。
- 必須避光存放於2-8 °C的冰箱，施打當日可置於室溫；在配製成懸浮劑後必須立即使用，並且只能以肌肉注射的方式投予，嚴禁靜脈或皮下注射。

Sandostatin LAR

- 可有效改善因內分泌賀爾蒙所引起的不適症狀(只適用於有內分泌賀爾蒙活性的病患)。
- 無直接治療腫瘤的效果?
- 副作用極輕微。

轉移性胰神經內分泌瘤的標靶藥物治療

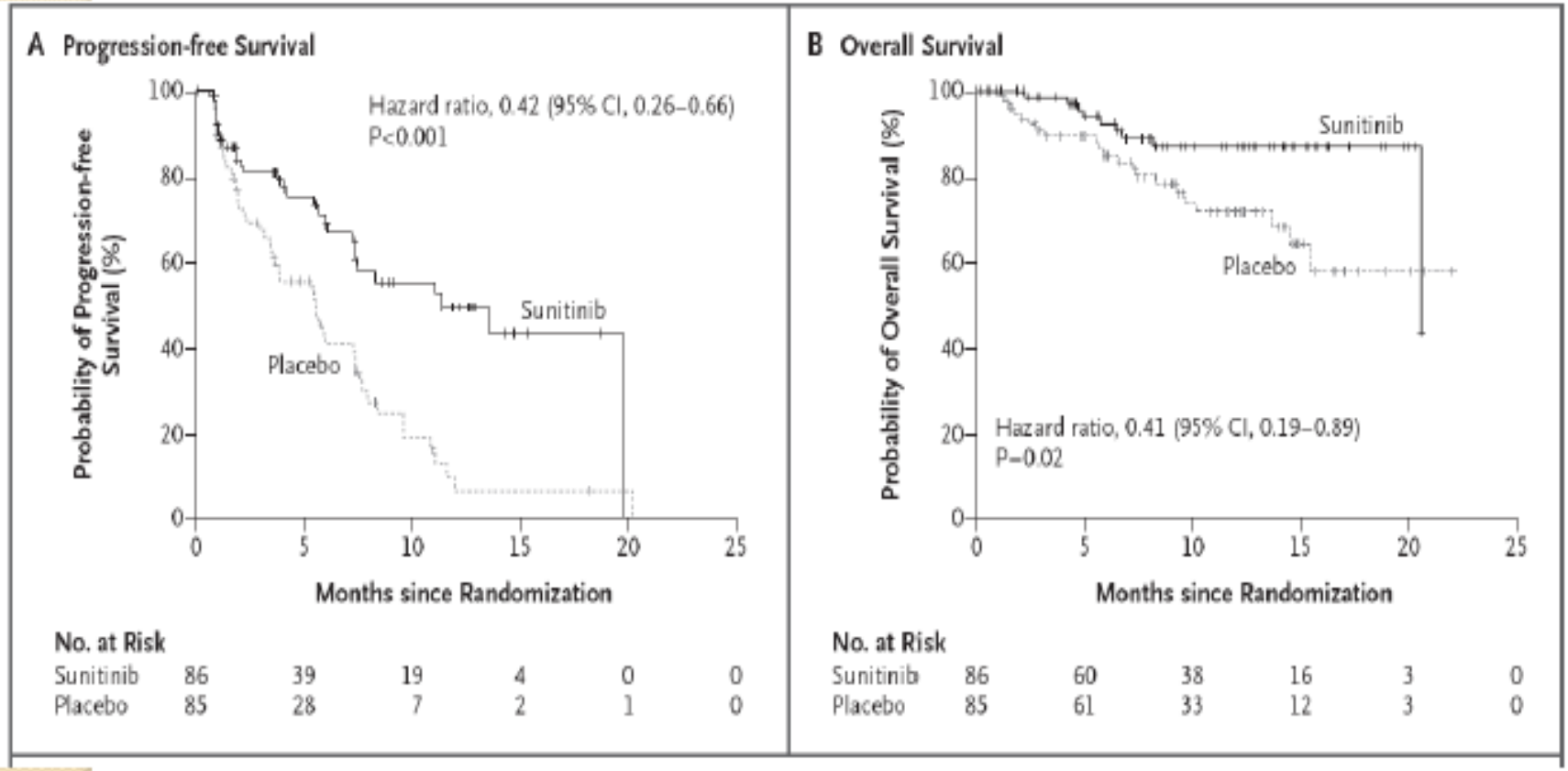
第三期隨機臨床試驗

藥物	病人數	疾病惡化期(月)	腫瘤縮小率(%)	常見藥物副作用	嚴重副作用
舒癌特(Sutent) 安慰劑	83 82	11.4 5.5	9.3% 0%	腹瀉(59)、噁心(45%)、疲倦(34%)	白血球減少(12%)、高血壓(10%)、手足反應(6%)
癌伏妥(Everolimus) 安慰劑	204 203	11.0 4.6	5% 2%	口腔炎(64%)、皮疹(49%)、腹瀉(34%)、疲倦(31%)、	口腔炎(64%)、貧血(6%) 高血糖(5%)

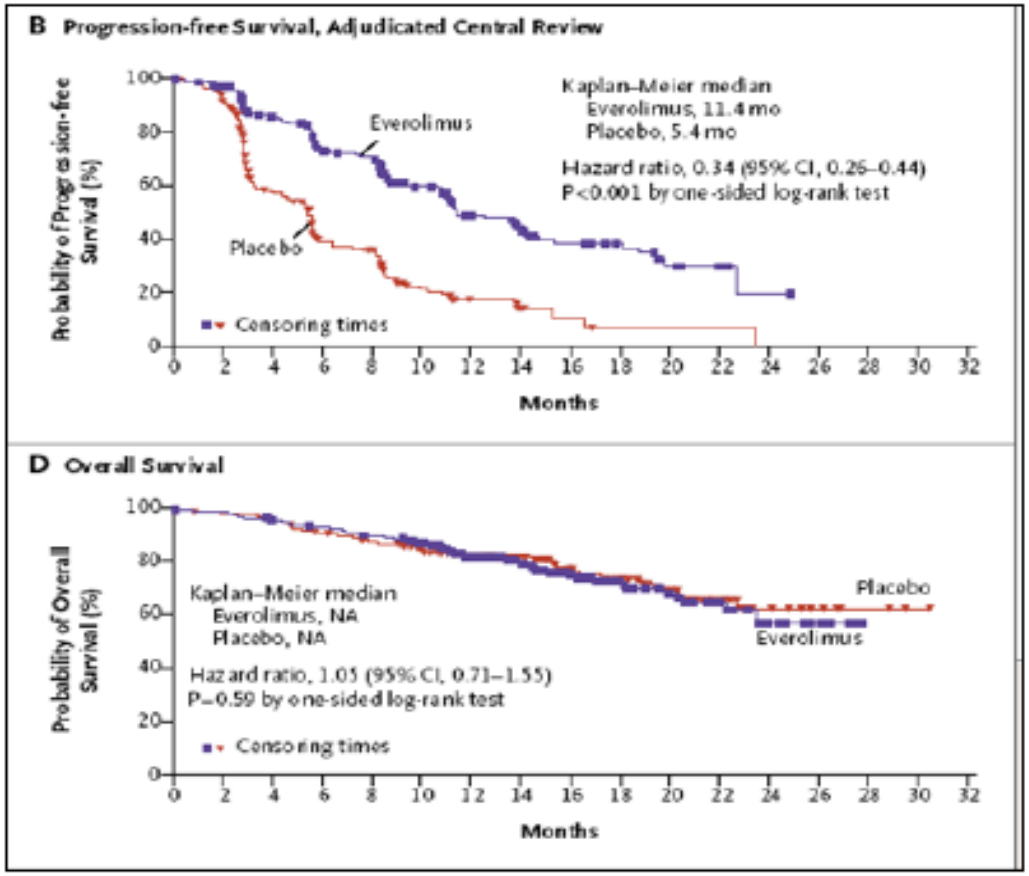
其他已進行第二期臨床試驗用藥: sorafenib, pazopanib

Raymond E, NEJM, 2011; Yao JC, NEJM, 2011

舒癌特(Sutent)比安慰劑可延長5.9個月的疾病惡化



癌伏妥(Everolimus)比安慰劑可延長6.4個月的疾病惡化



舒癌特 Sutent
全民健康保險藥品給付規定

- 進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(101/5/1)

  (1)符合WHO　2010分類方式之G1or G2胰神經內分泌瘤。

  (2)於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。

  (3)不可合併使用somatostain analogue、 化學治療或相關標靶藥物。

  (4)經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。

癌伏妥 Everolimus
全民健康保險藥品給付規定

1.進展性，無法切除或轉移性分化良好或中度分化(well-differentiated or moderately-differentiated)之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患。

2.需經事前審查核准後使用，每次申請 之療程以3個月為限，送審時需檢送影 像資料，每3個月評估一次。

<胰神經內分泌腫瘤尚未給付(已在申請給付中)>

結論

- 不論病程，先考慮手術切除或減少體積，再進行藥物治療。
- 無法進行手術治療者，依WHO 2010腫瘤分類進行藥物治療:

(1) G1之中腸NETs: octreotide LAR 30 mg/M

(2) G2之中腸NETs: octreotide LAR + everolimus

(3) G1與G2之胰臟NETs: octreotide LAR 30 mg/M sunitinib 或 everolimus; octreotide用於症狀控制

(4) G3之NETs: 仍需探討，有學者建議比照非小細胞肺癌的治療方式