

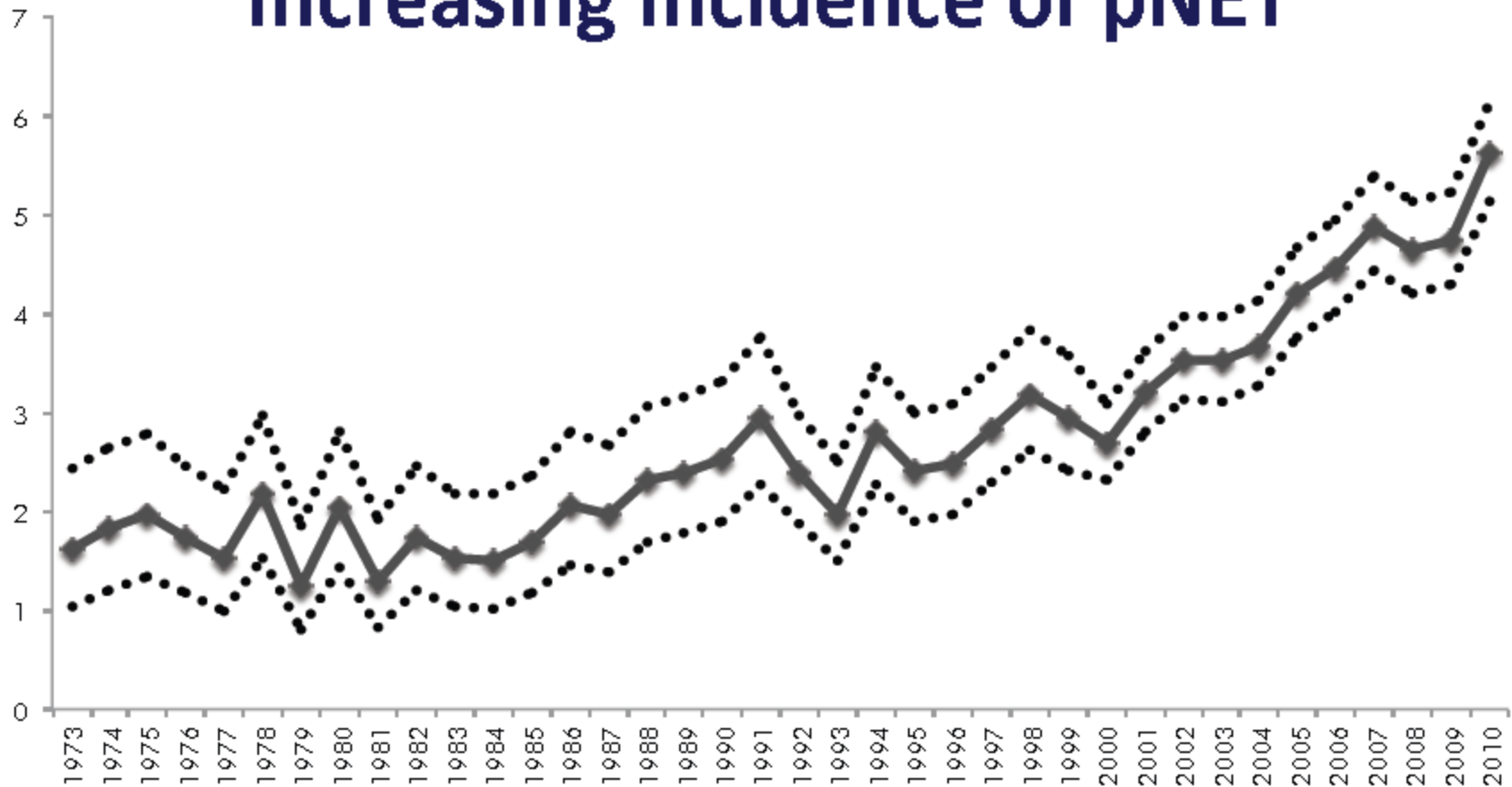
神經內分泌瘤的 內科治療

林口長庚血液腫瘤科 周文其

2016/4/30

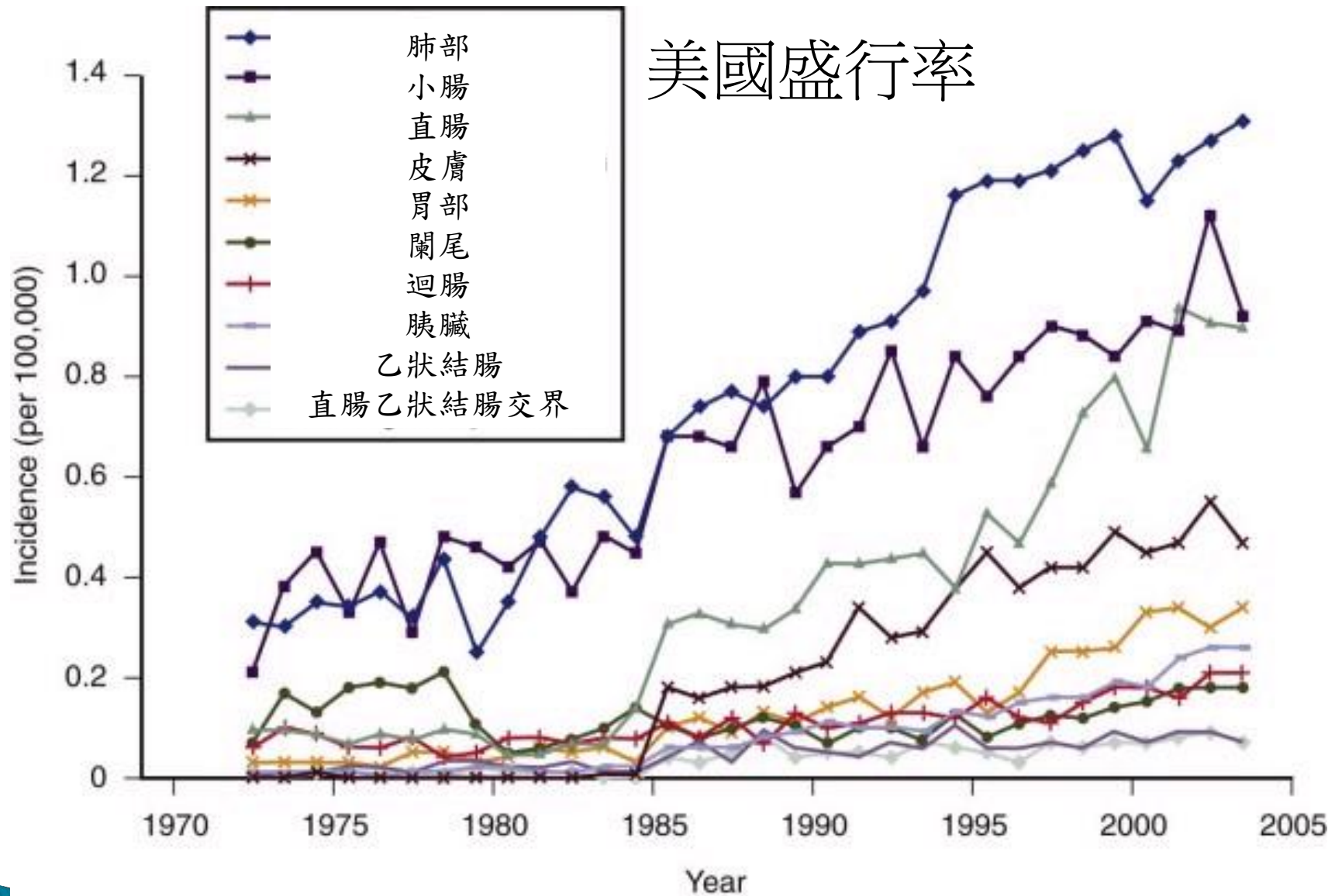
美國盛行率

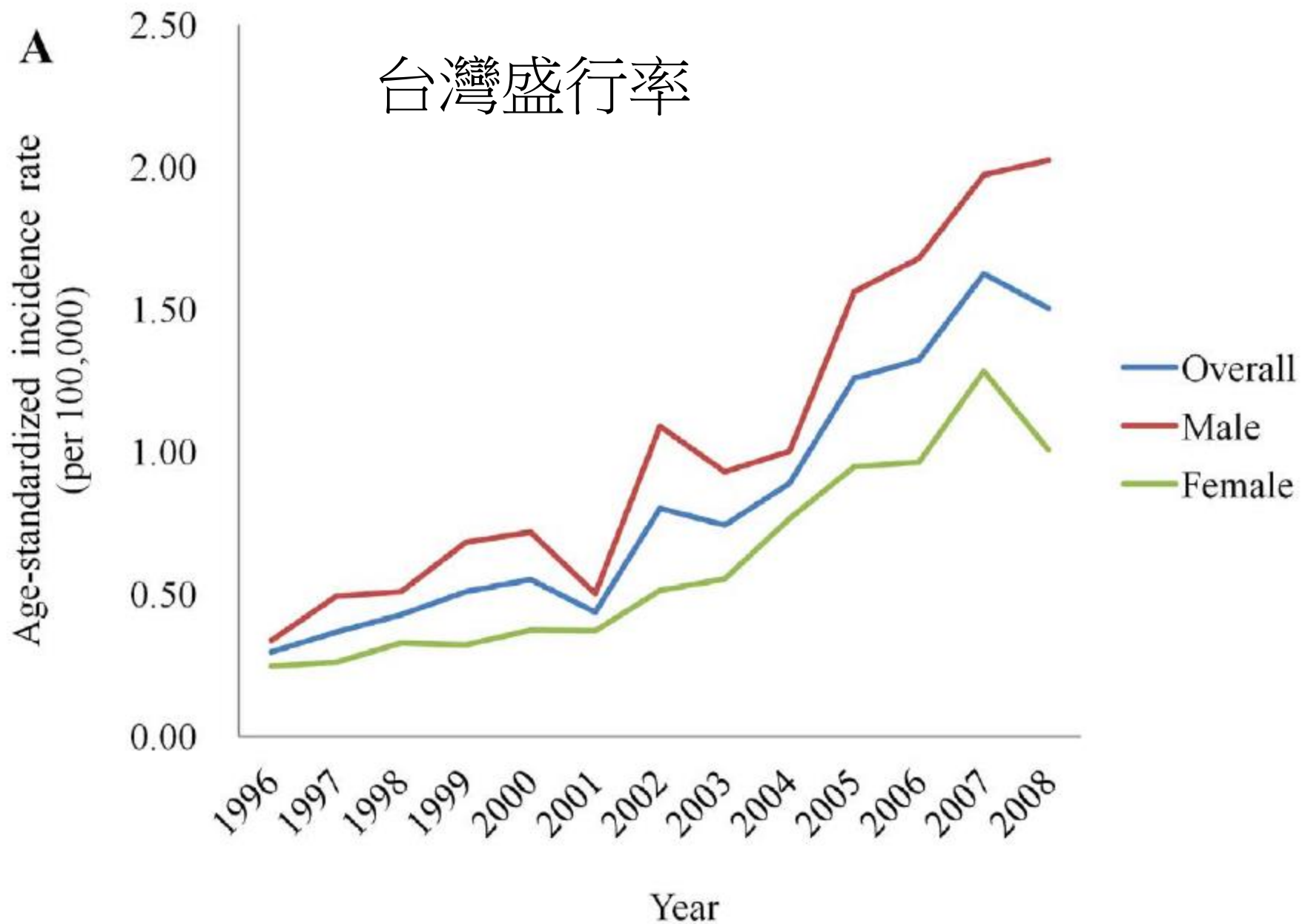
Increasing Incidence of pNET



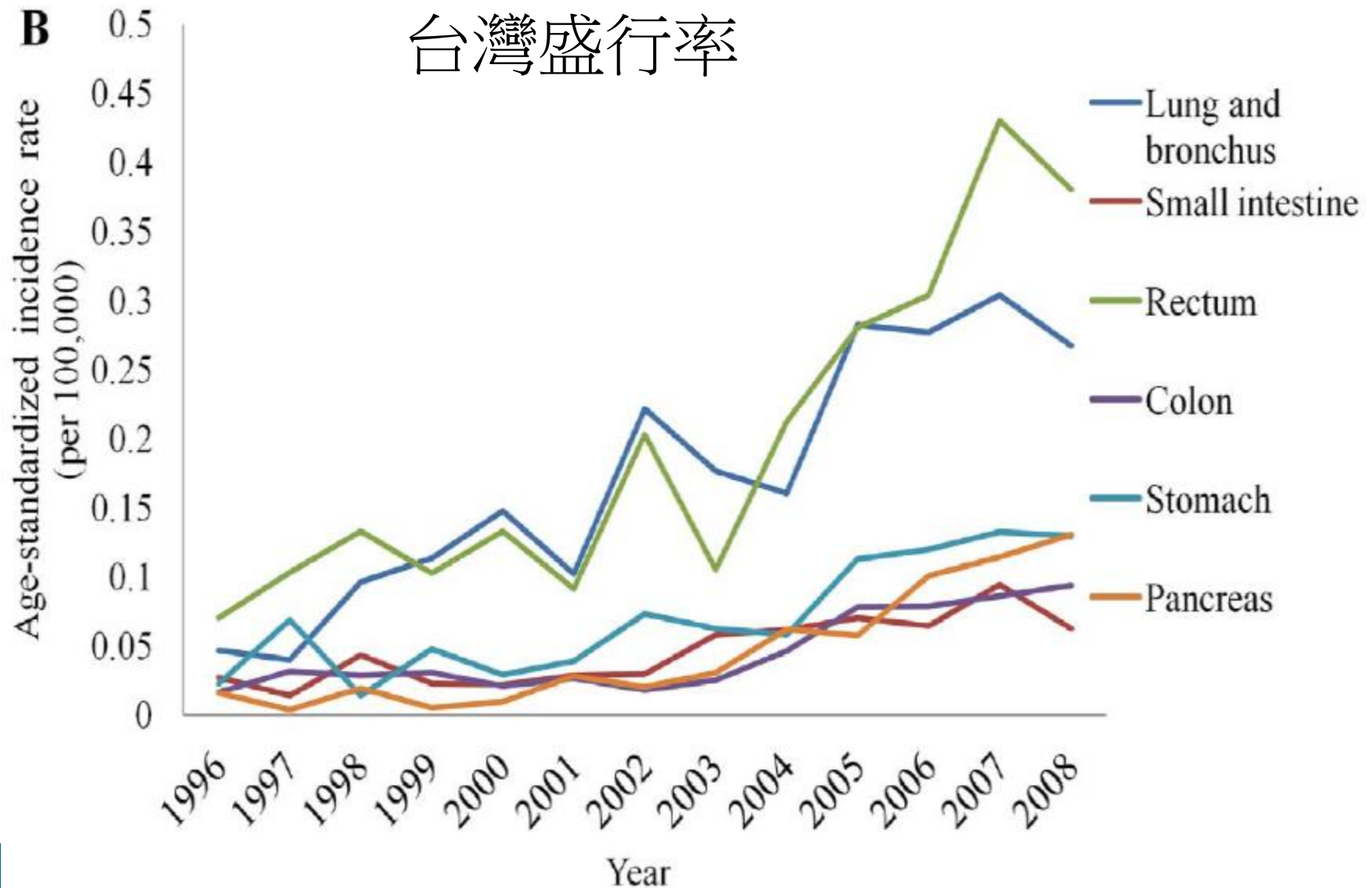
CI, confidence interval; pNET, pancreatic neuroendocrine tumors.
Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data, Nov 2011 Sub (1973-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2010 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013; based on the November 2012 submission.

美國盛行率

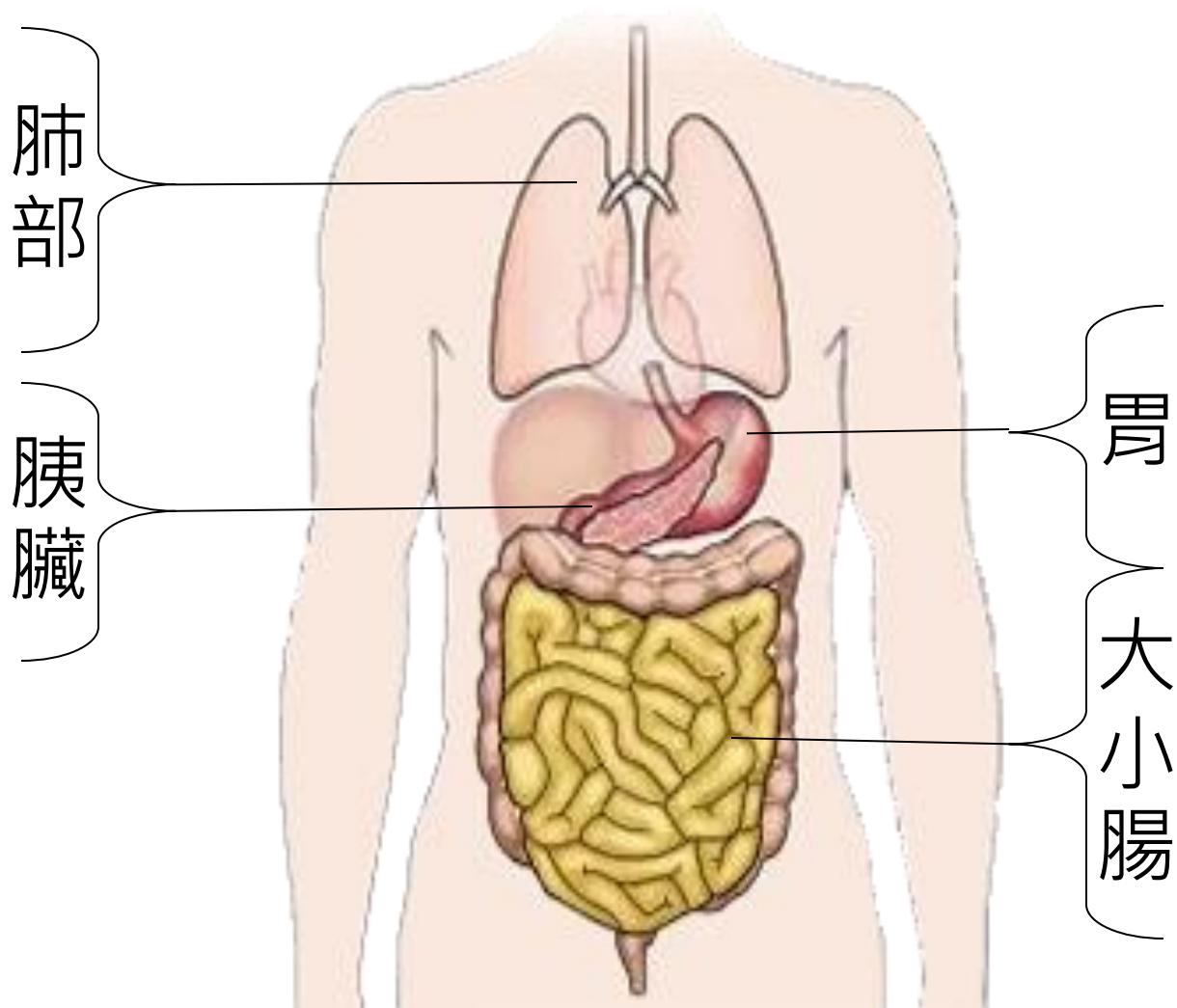




台灣盛行率



神經內分泌瘤的好發部位

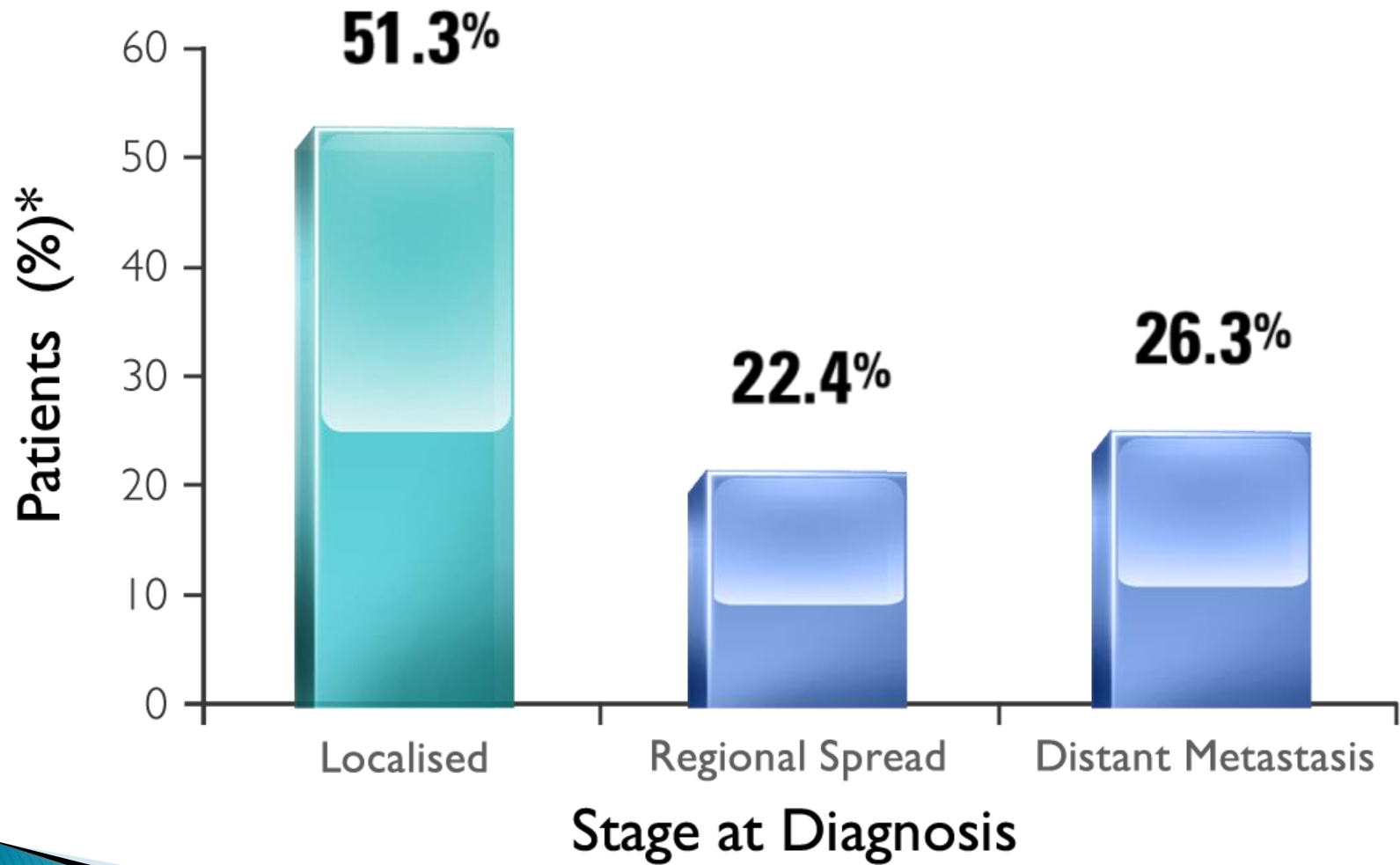


幾乎全身部份都會發生

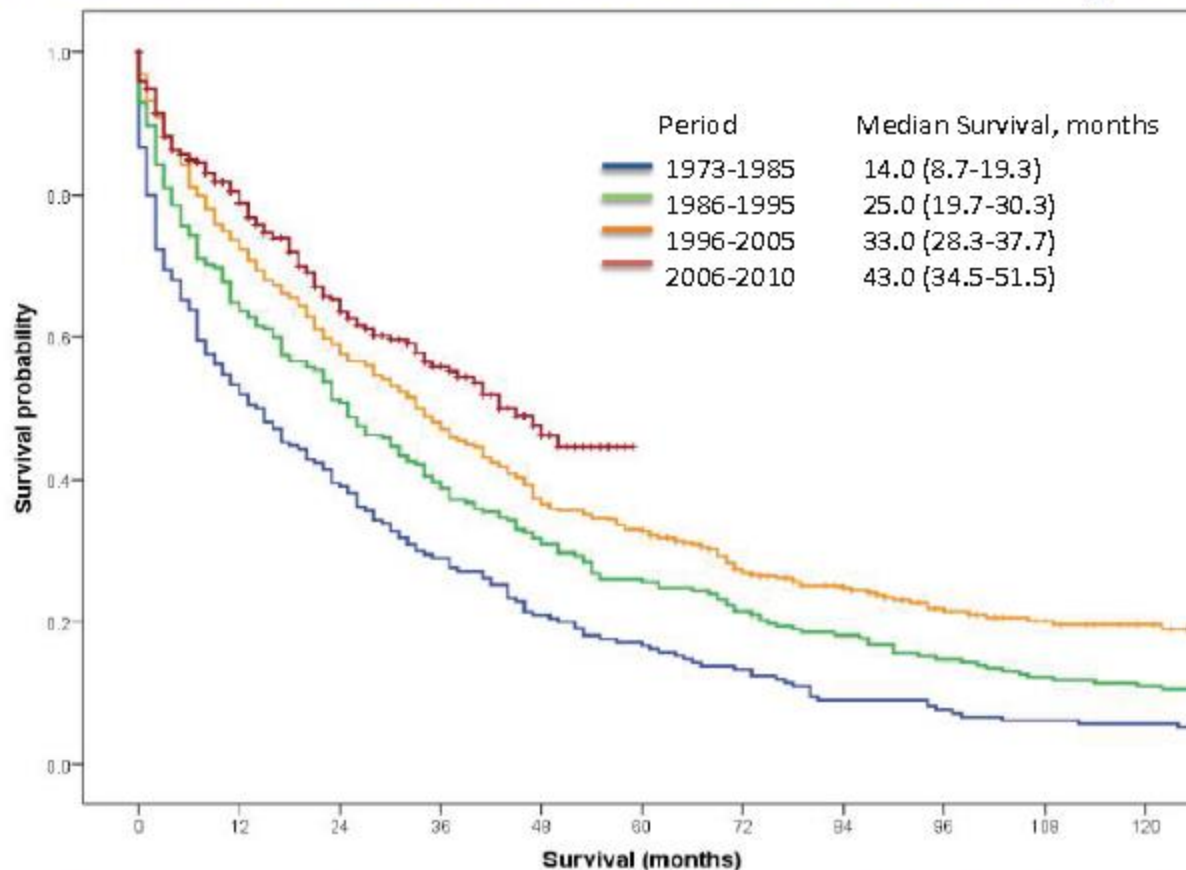
侷限在原發器官

侵犯鄰近器官

遠處轉移



Survival Trends of Advanced pNET



Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2010), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission.

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。

內科治療的考慮因素

▶ 病人情況

- 是否有合併其他慢性疾病。
- 有無出現**功能性**症狀。
- 基本體力。

▶ 腫瘤情況

- 原發部位為何；
- WHO腫瘤分化程度(病理組織報告) (G1, G2, G3)
 - ✓ Ki67
 - ✓ mitotic count

內科治療的選擇種類

- ▶ 肝臟局部治療(動脈栓塞、局部燒灼)
- ▶ 全身藥物治療
 - Octreotide
 - 口服標靶藥物
 - 化學治療

全身藥物治療 – Octreotide (1)

- Octreotide為一種由8個胺基酸所組成的環狀胜太，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。

全身藥物治療 – 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(善得定)則可以達到長期釋放的效果(每月一劑)。

全身藥物治療 – Octreotide (3)

- ▶ 早期報告使用octreotide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%。
- ▶ 建議先使用短效octreotide皮下注射治療後，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。

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。

Octreotide使用經驗分享

- ▶ 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）。
- ▶ 副作用為輕微噁心、反胃或腹部絞痛。



PROMID臨床試驗

- 小腸及大腸前段神經內分泌瘤已轉移的病人，隨機接受長效octreotide或安慰劑治療。
- 共收案85位病人。

	平均腫瘤 惡化時間(月)	治療6個月後腫瘤 維持穩定的比率
長效 octreotide	14.3	67%
安慰劑	6.0	37%

使用octreotide可以延長小腸及大腸前段神經內分泌瘤病人的惡化時間。

- 有無功能性之神經內分泌瘤的病人療效皆相同。
- 腸胃道其他部位的神經內分泌瘤尚須後續臨床試驗驗證效果。

轉移性胰臟的神經內 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
Sutent Placebo	171	11.4 5.5	9.3% 0%	腹瀉、噁心嘔吐、 疲倦、手足反應
Everolimus Placebo	410	11.0 4.6	5% 2%	口腔炎、皮疹、 腹瀉、疲倦、高 血糖

其他已進行第二期臨床試驗用藥：sorafenib, pazopanib

全民健康保險藥品給付規定

-Sutent（舒癌特）

- 進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟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G1 or G2胰臟神經內分泌瘤。
 - (2)於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。
 - (3)經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。

全民健康保險藥品給付規定

-Everolimus（癌伏妥錠）

- 無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或WHO 2010年分類為G1、G2者
- 為進展性腫瘤，即過去12個月影像檢查為持續惡化者
- 不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
- 除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與sunitinib不得轉換使用。
- 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。

化學治療藥物-分化良好的神經內分泌瘤

- ▶ 對胰臟的神經內分泌瘤效果較好，腸道的神經內分泌瘤效果較差。
- ▶ 一般腫瘤縮小率約10-33%，平均存活期低於兩年。
- ▶ 常用藥物
 - DTIC (Dacarbazine)
 - Temozolomide + Capecitabine
 - Oxaliplatin
 - 5-FU

化學治療藥物-分化極差的神經內分泌癌

- ▶ 順鉑類藥物為主，反應效果佳，但持續時間短。
- ▶ 生長快速且易全身轉移。
- ▶ 預後極差。

	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

Have We Improved Outcomes?

	N	Overall Survival
RADIANT-3 (phase III)¹		
Everolimus	207	>36 months (not reached)
Placebo	203	36.6 months
Sunitinib (phase III)²		
Sunitinib	86	30.5 months
Placebo	85	24.4 months
Streptozocin-based chemotherapy³		
Streptozocin fluorouracil	33	16.8 months*
Streptozocin doxorubicin	36	26.4 months†

*Reported as 1.4 years. †Reported as 2.2 years.

1. Yao JC et al. *N Engl J Med.* 2011;364:514-523.

2. Raymond E et al. *N Engl J Med.* 2011;364:501-513.

3. Moertel CG et al. *N Engl J Med.* 1992;326:519-523.

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

非局限肝轉移

局限肝轉移

含順鉑為主的
化學治療

症狀治療

有功能性症狀

無功能性症狀

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