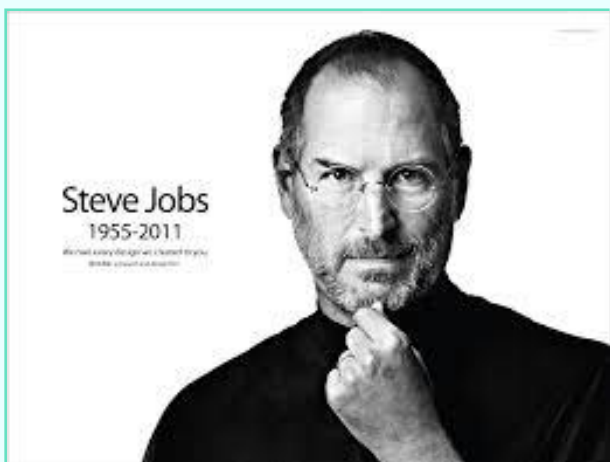


神經內分泌腫瘤—內科治療趨勢

白禮源 Li-Yuan Bai
中國醫藥大學附設醫院
血液腫瘤科



Jul 1, 2017¹



2003/10：在一次例行的腎臟和輸尿管檢查中，醫生無意中發現了胰臟腫瘤。認為是胰島細胞或胰腺神經內分泌腫瘤。

未手術，進行替代療法（素食、針灸、草藥治療、果汁排毒、清空腸道等，還求助過通靈師）

2004/9：手術，癌細胞轉移至肝臟

2005：公開病情

2009：肝臟移植，腹膜已轉移

2010：惡化

2011/10：去世



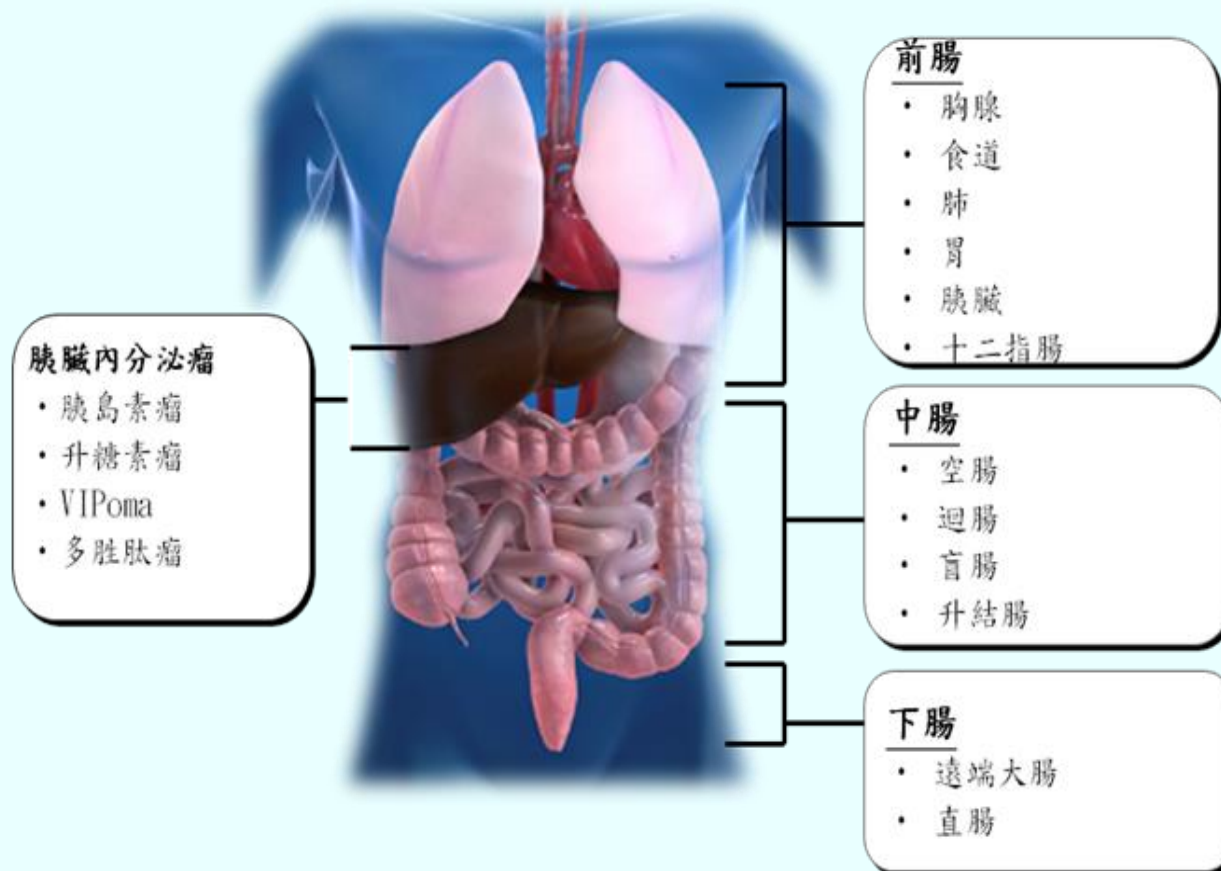
大綱

- 神經內分泌瘤 Neuroendocrine tumor (NET)
- 治療方式
- 藥物治療與副作用
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論

神經內分泌腫瘤 (NET, Neuro-Endocrine Tumor)

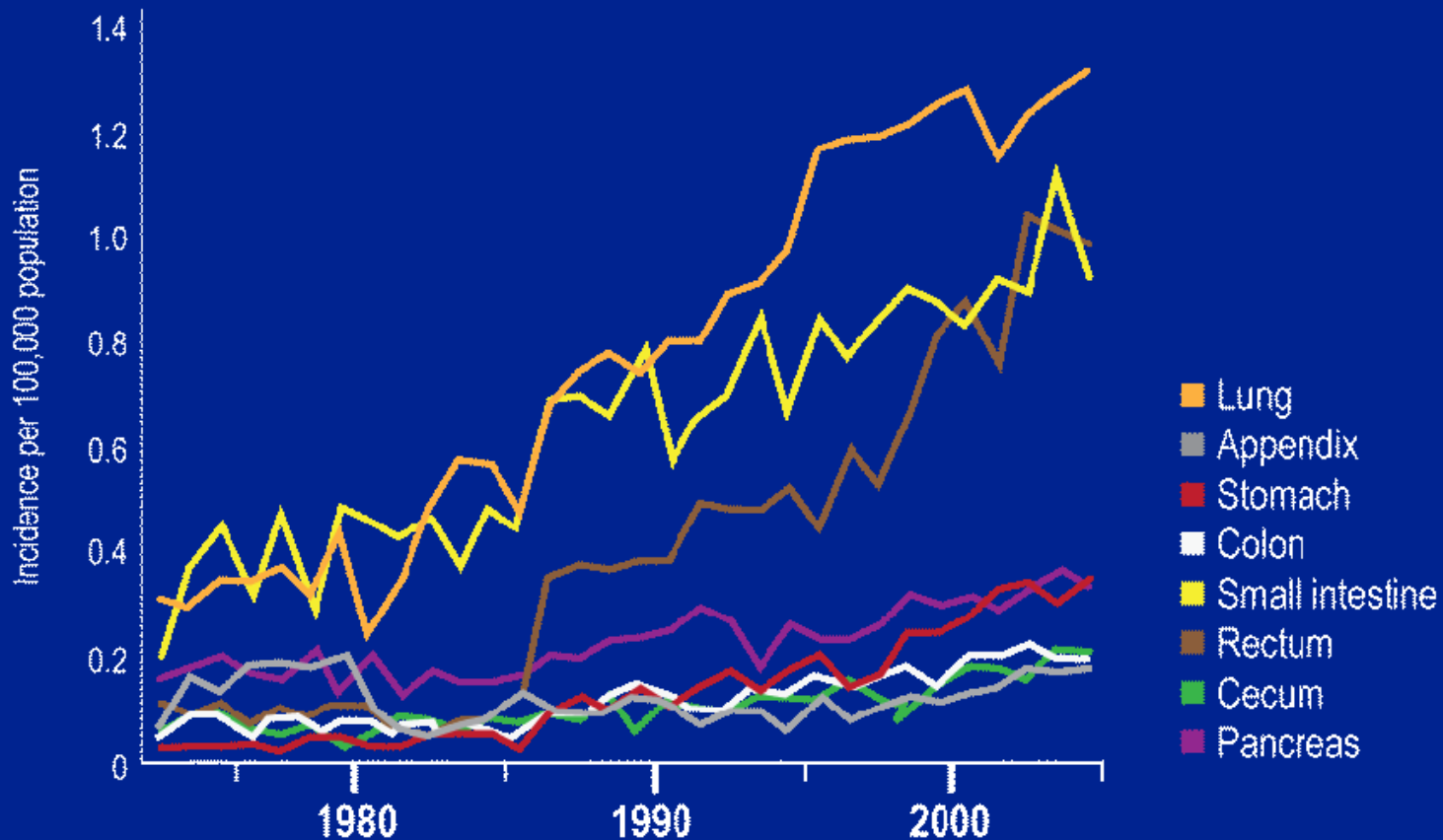
- 在美國，發生率由1973年的每10萬人口有1.09人，上升至2004年的每10萬口有5人。
- 在台灣，估計每年新增病患約1400位，若不包括類癌則約50位至100位。
- 絕大多數腫瘤生長速度緩慢，但有高達60-90%的機率會轉成惡性。
- 大多數的神經內分泌瘤是惡性，臨床表現從緩慢到具高度侵犯性都有，疾病進展可以是局部侵犯，也可以轉移到遠處。

廣泛地散佈在全身各處器官包括：甲狀腺、喉頭、食道、肺臟、胸腺、胰臟、肝臟、膽囊、胃、十二指腸、小腸、大腸、直腸、子宮頸、攝護腺、卵巢、唾液腺等。



NET Incidence Is Increasing Dramatically

US SEER data show a 5-fold increase in the past 30 years



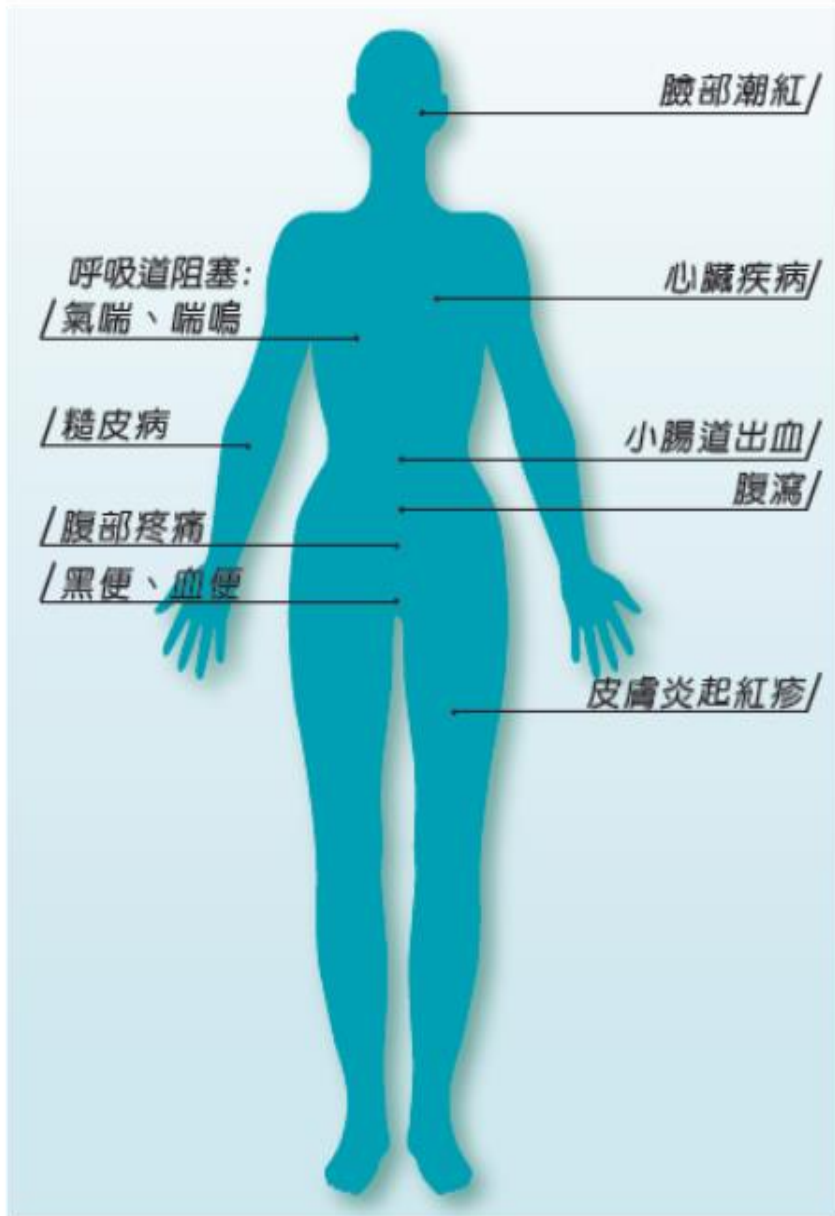
NET Site	NRC	SEER	
		White	Black
All sites	3.24	4.44	6.50

/100,000 per year

台灣嚴正臨床研究合作組織 (TCOG) 登錄案 2015/5報告

	N		N
No. of Enrolled Patients	190	Pancreas	82 (45.6%)
Age		Duodenum	13 (7.2%)
N	190	Colon	9 (5.0%)
Mean	54.6	Rectum	33 (18.3%)
Std	13.0	Liver	5 (2.8%)
Minimum	16	Unknown Primary	4 (2.2%)
Median	56	Other	11 (6.1%)
Maximum	85	Functional Syndrome	
Gender		N	183
N	190	Yes	34 (18.6%)
Male	105 (55.3%)	No	149 (81.4%)
Female	85 (44.7%)	Gastrinoma	
Performance Status(ECOG)		N	34
N	184	Yes	11 (32.4%)
1	106 (57.6%)	No	23 (67.6%)
2	72 (39.1%)	Insulinoma	
3	6 (3.3%)	N	34
The Location of the Original GEP NET		Yes	10 (29.4%)
N	180	No	24 (70.6%)
Stomach	23 (12.8%)	Vipoma	
		N	34
		Yes	1 (2.9%)

症狀



- 因原發生部位分泌不同的荷爾蒙而會產生不同的症狀，包括咳嗽、氣喘、腹瀉、盜汗、低血糖、腹痛及臉紅等
- 常被誤認為其他疾病，如長期腹瀉被誤為大腸急躁症。
- 少數病人不會有症狀，醫生多是在進行腸胃道手術或胃腸內視鏡檢查時意外發現。

症狀不易分辨常導致病人約需花 5-7年才能確診為神經內分泌腫瘤

發生症狀尋求 基本治療

模糊的腹部症狀

- 也許被診斷為腸躁症
- 也許轉介到其他科別作症狀緩解

轉介到其他 專科

症狀無法妥善控制，尋求多科合作。

- 沒有清楚診斷

被腸胃科或其他 專科醫師要求作 影像檢查

轉介至需要以影像診斷的科別

- 肝臟轉移或原位腫瘤被發現
- 也許是意外發現

外科醫師切片 檢查或手術取 出腫瘤

切片提供神經內分泌
腫瘤診斷的依據

- 病人被轉介到外科，腫瘤科。
- 根據病史，症狀及期別進行治療。

預估診斷時間：5 ~ 7 年

早期症狀不明顯不易發現 確診時 50%病人已發生轉移

模糊不清的腹部症狀

死亡

拉肚子

臉部潮紅

轉移至其他臟器

腫瘤生長時期

50%
已轉移

50%

27%

遠端

23%

局部

未轉移

轉移

6年確診

Time

如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 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Octreo Scan，生長抑素受體閃爍造影SRS，I-131 MIBG，骨頭掃描等。

- 切片檢查(最重要!!!)。

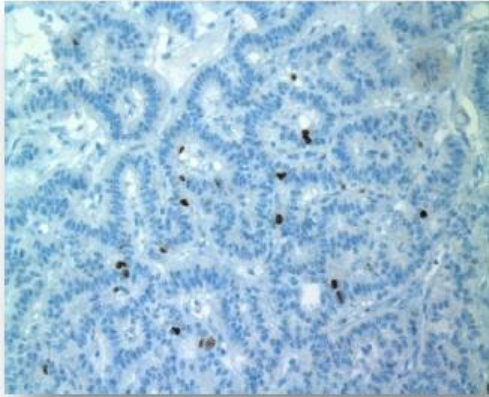
- 尿液檢查：**5-HIAA (5- 氫氧吲哚基醋酸，5-hydroxyindoleacetic acid)**：血清素分解。

假陽性：香蕉、鳳梨、奇異果、核桃果仁、蕃茄、胡桃、酪梨，止痛劑如泰諾、含水楊酸的阿斯匹林，含Guaifenesin 的咳嗽藥和L-dopa 等。

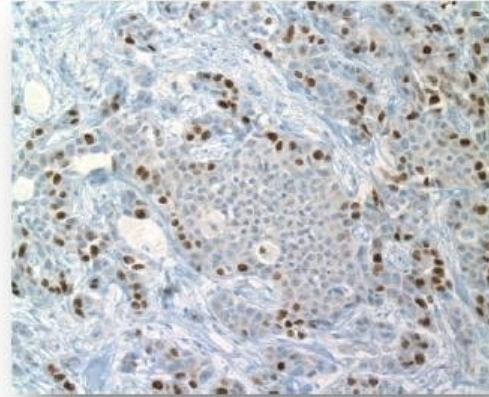
如何診斷神經內分泌腫瘤 (2)

- **血清CgA (嗜鉻粒蛋白A, chromogranin A)濃度**
 - a. 診斷，約**90% 患者**會有CgA 濃度升高的現象。
 - b. 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。

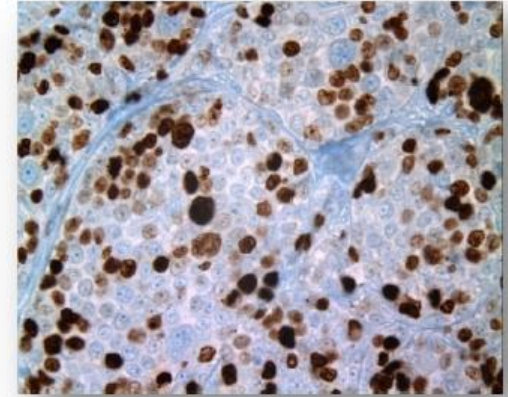
Grading of GEP-NENs



G1



G2



G3

Ki67 index ≤ 2

3-20

>20

(% of positive cells per 100 counted cells[§])

Mitotic count <2
(10 HPF)

2-20

>20

神經內分泌瘤的預後

- 局部 > 局部侵犯與轉移 > 遠處轉移
- 分化良好 > 分化中度 > 分化不良

大綱

- 神經內分泌瘤 Neuroendocrine tumor
- 治療方式
- 藥物治療
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論



治療方式

- 手術切除
- 減少腫瘤體積：手術, 電燒, 酒精注射, 栓塞, 冷凍治療
- 放射線：外射線, 放射藥物 (PRRT)
- 化學藥物
- 生物製劑與標靶藥物：

干擾素

Somatostatin analogs

mTOR 抑制劑

血管生成抑制劑

其他

大綱

- 神經內分泌瘤 Neuroendocrine tumor
- 治療方式
- 藥物治療
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論



藥物治療－化學治療

- 化學藥物反應率約10-20% (單一)或30-40% (合併)。
- 大多為穩定，非治癒性。
- 對高惡性度、生長快速腫瘤的效果較高。
- 低惡性度腫瘤，可以觀察腫瘤生長速度再做決定。

藥物治療－干擾素



- 干擾素反應率約10-20%。
- **大多為穩定** (50-70%)，非治癒性。
- 生化反應率30%，穩定率達40%。
- 副作用
 - (1)類似重感冒的症狀：發燒、畏寒、疲倦、肌肉酸痛、頭痛、食慾不振等。會逐漸減少。
 - (2)落髮。
 - (3)甲狀腺機能異常。
 - (4)白血球及血小板數目降低。
 - (5)焦慮、憂鬱、煩躁、疲倦及容易失眠。

藥物治療 - 奧曲肽 Octreotide

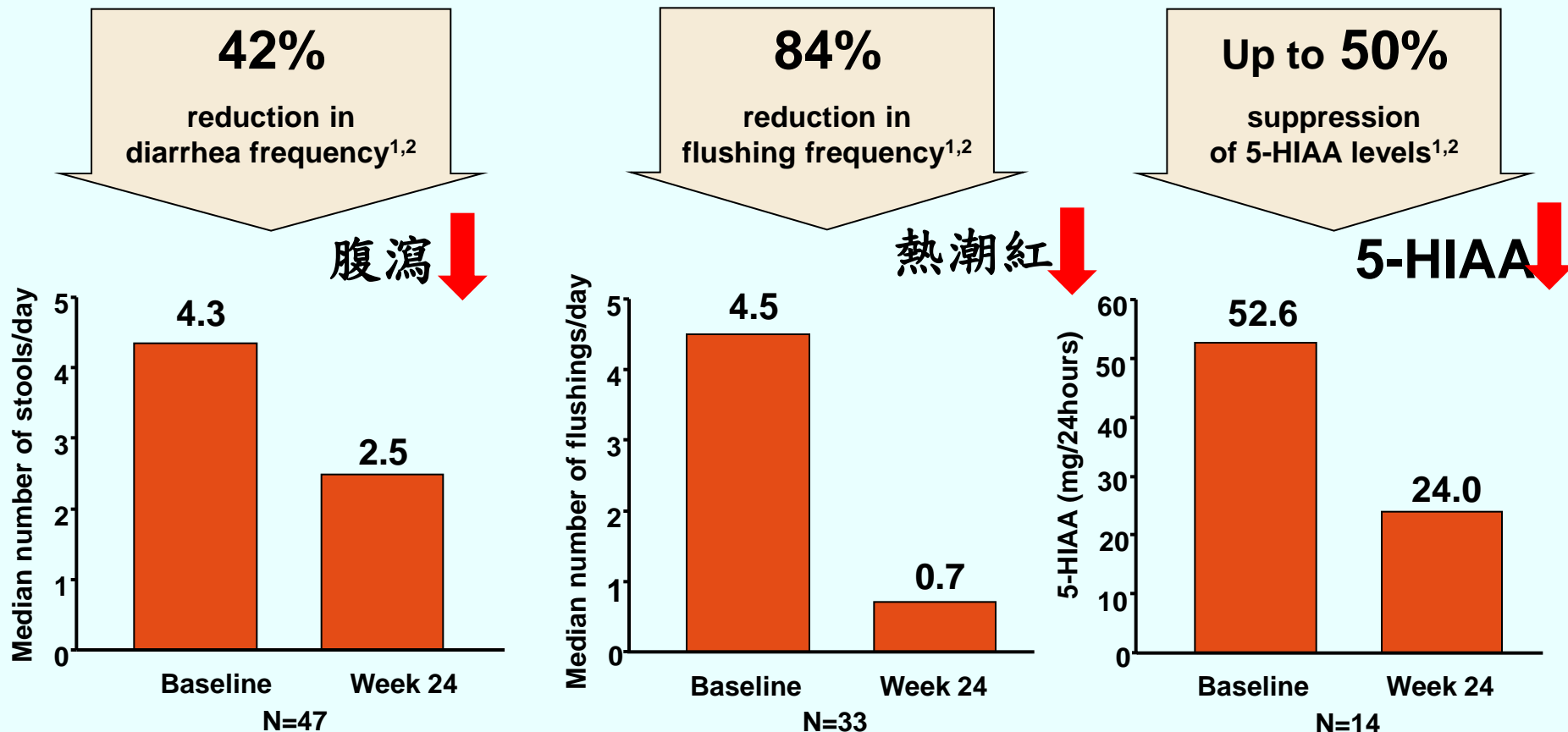


- Octreotide 為一種由8個胺基酸所組成，類似人類內生性荷爾蒙-somatostatin。
- 能抑制生長激素及胃、腸、胰內分泌素的分泌。
- 內生性somatostatin的半衰期僅1-3分鐘。
- Sandostatin (善寧,善得定), Sandostatin LAR。
- 皮下注射短效octreotide的半衰期2小時，建議每天3次。
- 短效octreotide，腫瘤縮小率只有0-2%，但症狀改善達88%。
- 副作用:輕微噁心、腹部不適、脹氣、軟便及脂肪吸收不良。治療一周後症狀會改善。
- Octreotide LAR 可延長無惡化存活期(PROMID)。



藥物治療 - 奧曲肽 Octreotide

Octreotide LAR 可減輕類癌病人的**症狀與生化異常**



Somatostatin Analogs 健保給付規定

Octreotide inj (如Sandostatin inj) :

1. 治療患有**功能性症狀**之胃、腸、胰內分泌腫瘤的患者。

Octreotide長效型注射劑 (如Sandostatin **LAR**) :

1. 治療患有**功能性症狀**之胃、腸、胰內分泌腫瘤的患者。

2. 治療晚期**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。

3. 每次注射以20 mg為原則，每次注射需間隔四週。

Lanreotide inj (如Somatuline)

1. **類癌瘤**患者，限無法外科手術者。孕婦、小兒不得使用₃。

癌伏妥 Everolimus (Afinitor)



- 空腹或是和餐食一起吃，一般是每天10毫克(mg)。
- 半衰期是26小時，主要是由肝和腸道的**CYP3A4、3A5及2C8代謝**。CYP3A4的抑制劑如:aprepitant，clarithromycin，diltiazem，erythromycin，fluconazole，itraconazole，ketoconazole，verapamil，voriconazole等，而在食物中有名的即是葡萄柚。CYP3A4的引發劑 carbamazepine，dexamethasone，Phenobarbital，phenytoin，rifampin等。
- 腎細胞癌，乳癌，神經內分泌瘤。
- **副作用**包括口腔炎(口腔潰瘍或黏膜炎)、皮膚疹、B型肝炎病毒再活化導致肝功能異常，及非感染性肺炎的問題。

全民健康保險藥品給付規定-癌伏妥 Everolimus



Everolimus 5mg及10mg (如Afinitor 5mg及10mg)：

使用於**胰臟**神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合：

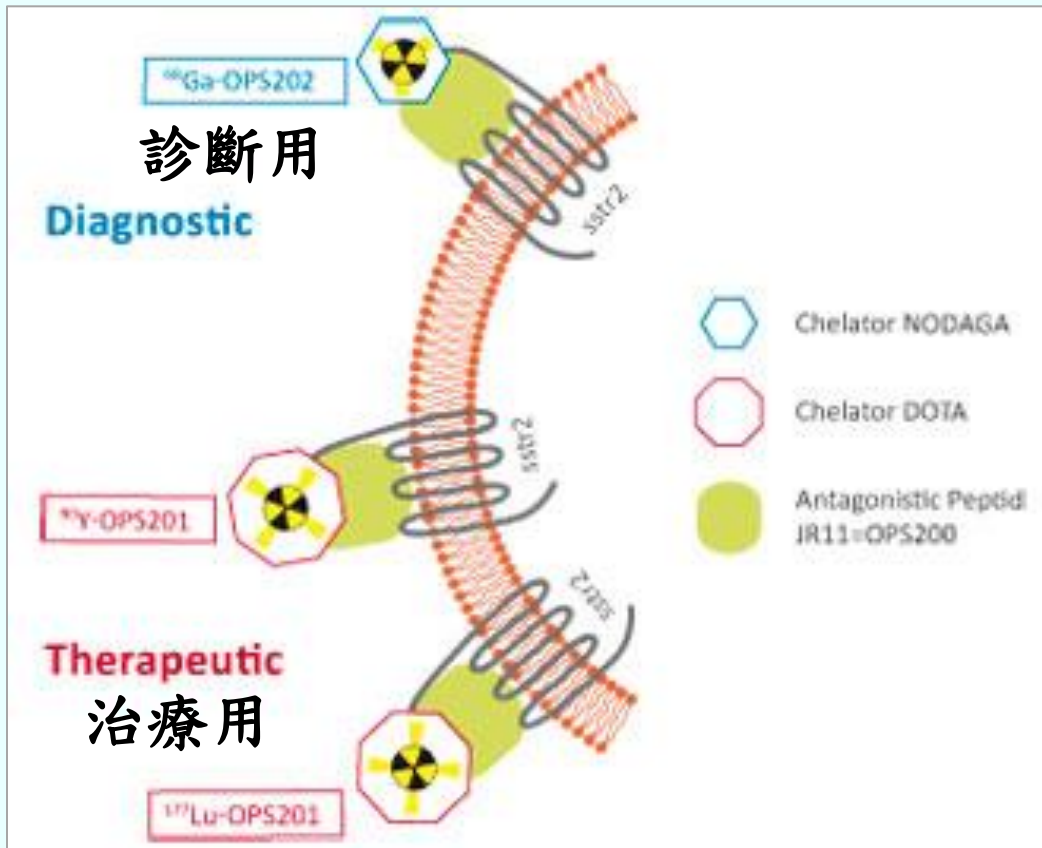
- (1)無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，**G1、G2**者。
- (2)為**進展性腫瘤**，即過去12個月影像檢查為持續惡化者（RECIST定義為疾病惡化者）。
- (3)**不可合併**使用化學藥物或其他標靶藥物。
- (4)除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品**與sunitinib不得轉換使用**。
- (5)事前審查以3個月為限，每3個月評估一次。

全民健康保險藥品給付規定- 舒癌特 Sutent



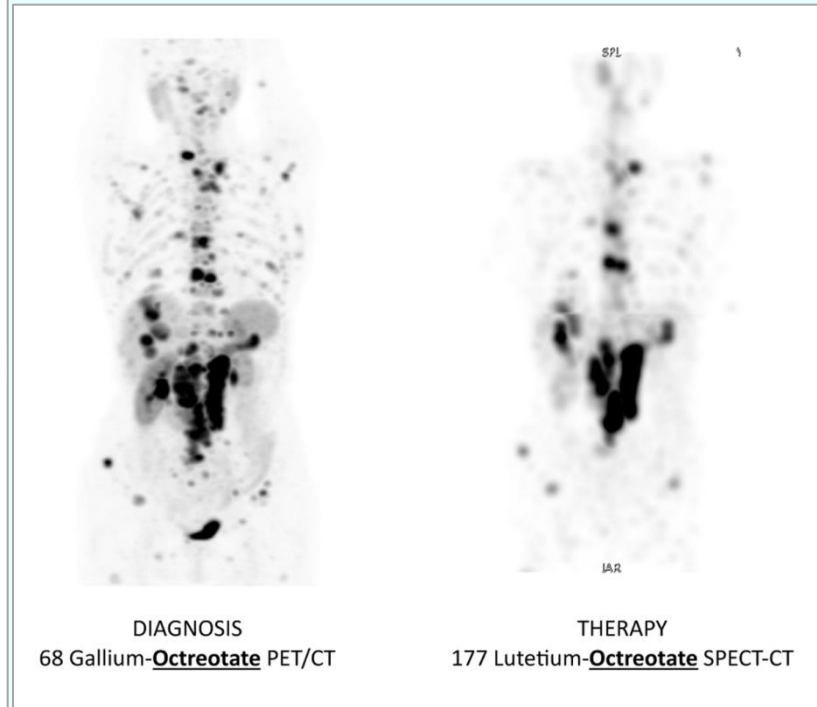
- 進展性，無法切除或轉移性分化良好之**胰臟神經內分泌腫瘤**的成人病患，須同時符合下列條件：
 - (1)WHO 2010分類之**G1 or G2 胰臟**神經內分泌瘤。
 - (2)於一年內影像檢查證實有**明顯惡化**者。
 - (3)**不可合併**使用somatostatin analogue、化學治療或相關標靶藥物。
 - (4)經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。

PRRT (放射藥物治療)

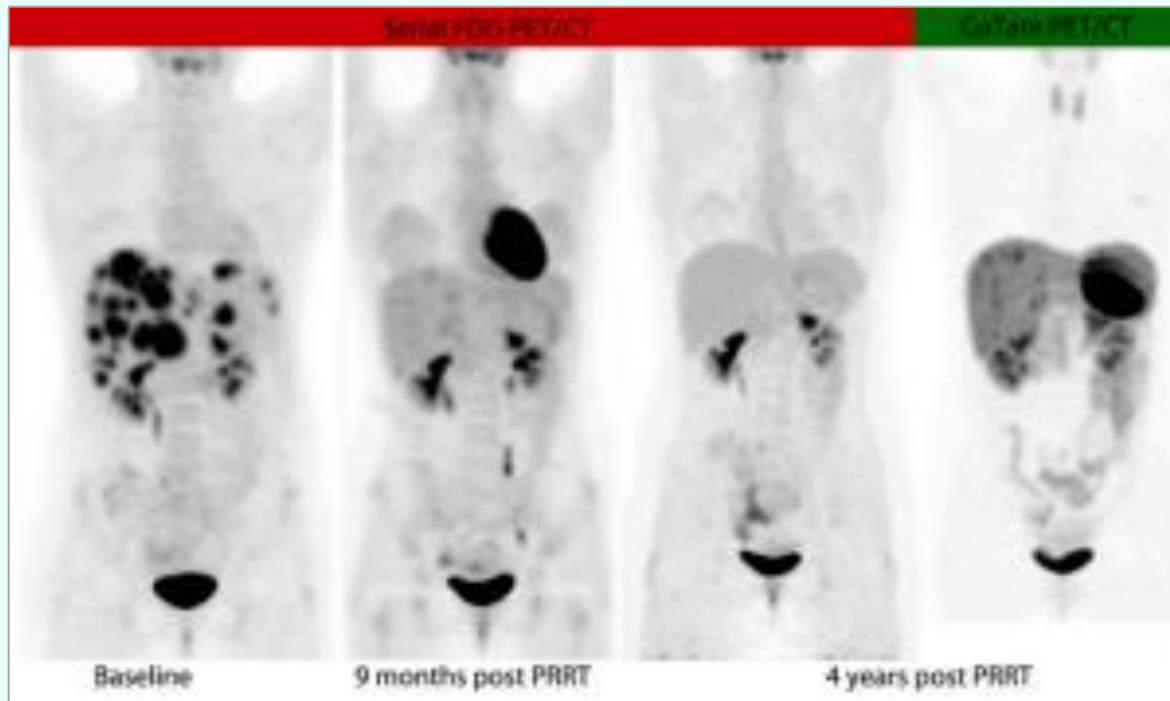


診断用

治療用



PRRT (放射藥物治療)



9個月

4年

缺點

放射傷害：血球、
腎臟、肝臟

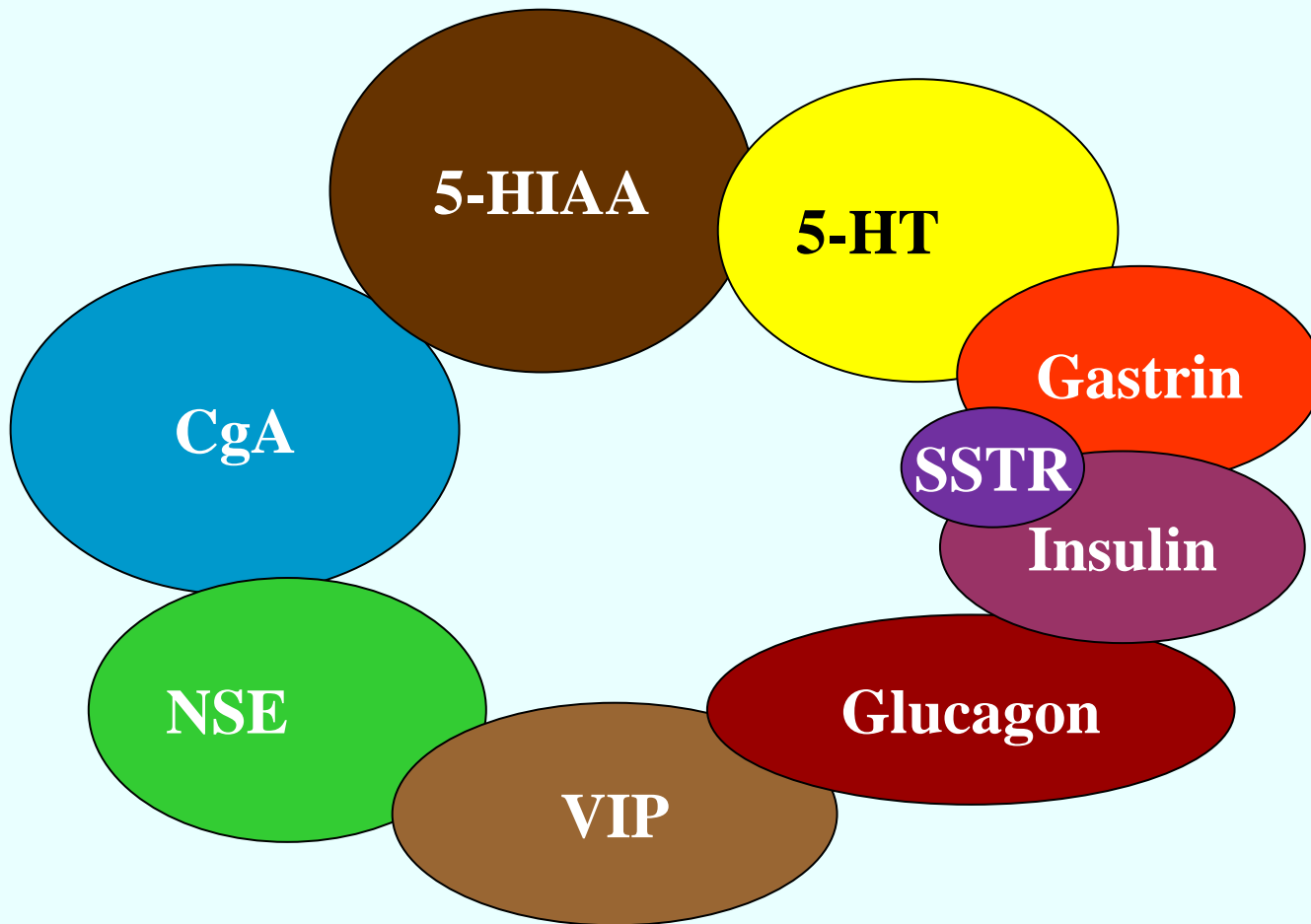
常見：噁心、嘔
吐、腹痛、脫髮

大綱

- 神經內分泌瘤 Neuroendocrine tumor
- 治療方式
- 藥物治療
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論



神經內分泌瘤的生物標記



CgA = Chromogranin A; 5-HIAA = 5-hydroxy-3-indoleacetic acid, 5-HT = serotonin, NSE = neuron-specific enolase, VIP = vasoactive intestinal peptide; SSTR = somatostatin receptor

嗜鉻粒蛋白-A在神經內分泌瘤的角色

- 協助診斷臨床症狀或影像學檢查懷疑神經內分泌瘤病患

敏感度 53-86%，準確度 84-98%

- 評估預後
- 評估疾病活性
- 術後追蹤
- 評估治療效果
- 評估對somatostatin analogs 的反應

大綱

- 神經內分泌瘤 Neuroendocrine tumor
- 治療方式
- 藥物治療
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論

結論

- 對神經內分泌瘤的了解
- 症狀多樣, 診斷不易
- 新的診斷工具
- 新的藥物
- 從控制症狀到控制腫瘤
- 多專科團隊照護的重要性

