

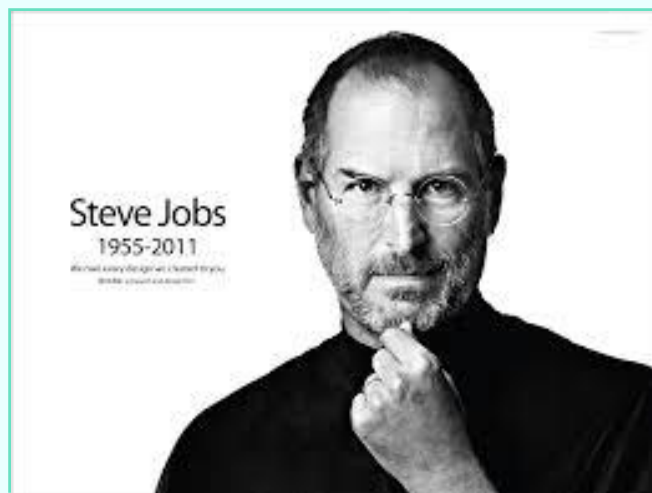
神經內分泌腫瘤的治療新知

白禮源 Li-Yuan Bai

中國醫藥大學附設醫院

血液腫瘤科





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）

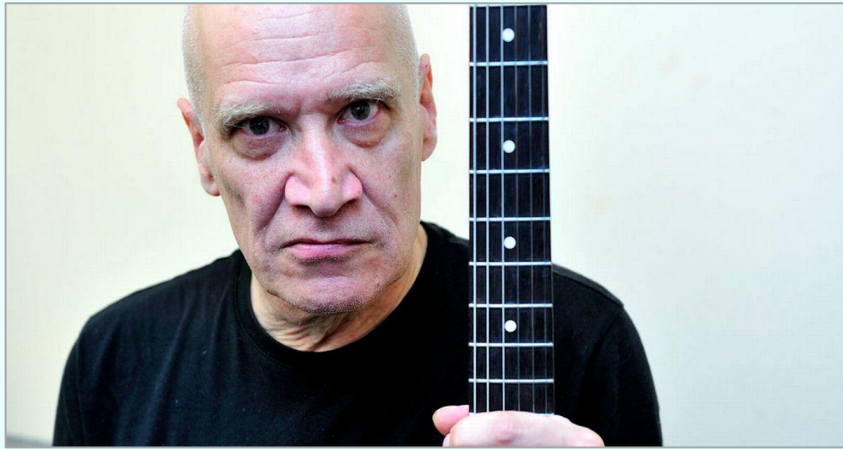
2004/9：手術，癌細胞轉移至肝臟

2005：公開病情

2009：肝臟移植，腹膜已轉移

2010：惡化

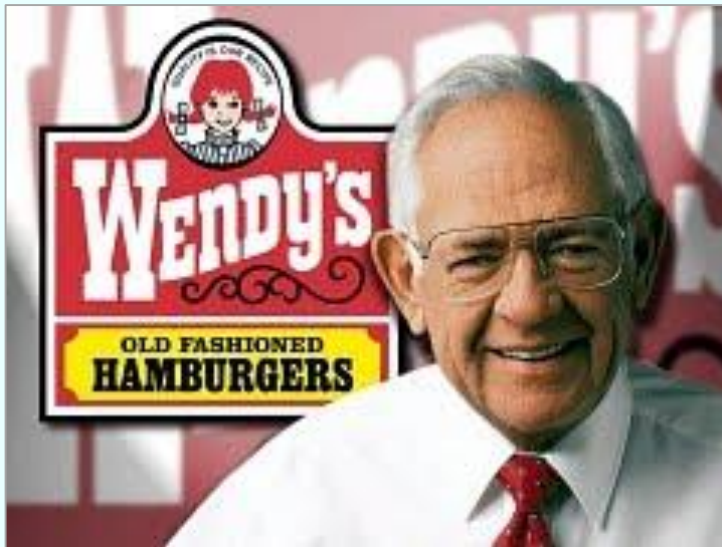
2011/10：去世



Wilko Johnson 音樂家



Nick Robinson BBC 播報員



Dave Thomas



Dag Kittlaus Siri 共同創立人

大綱

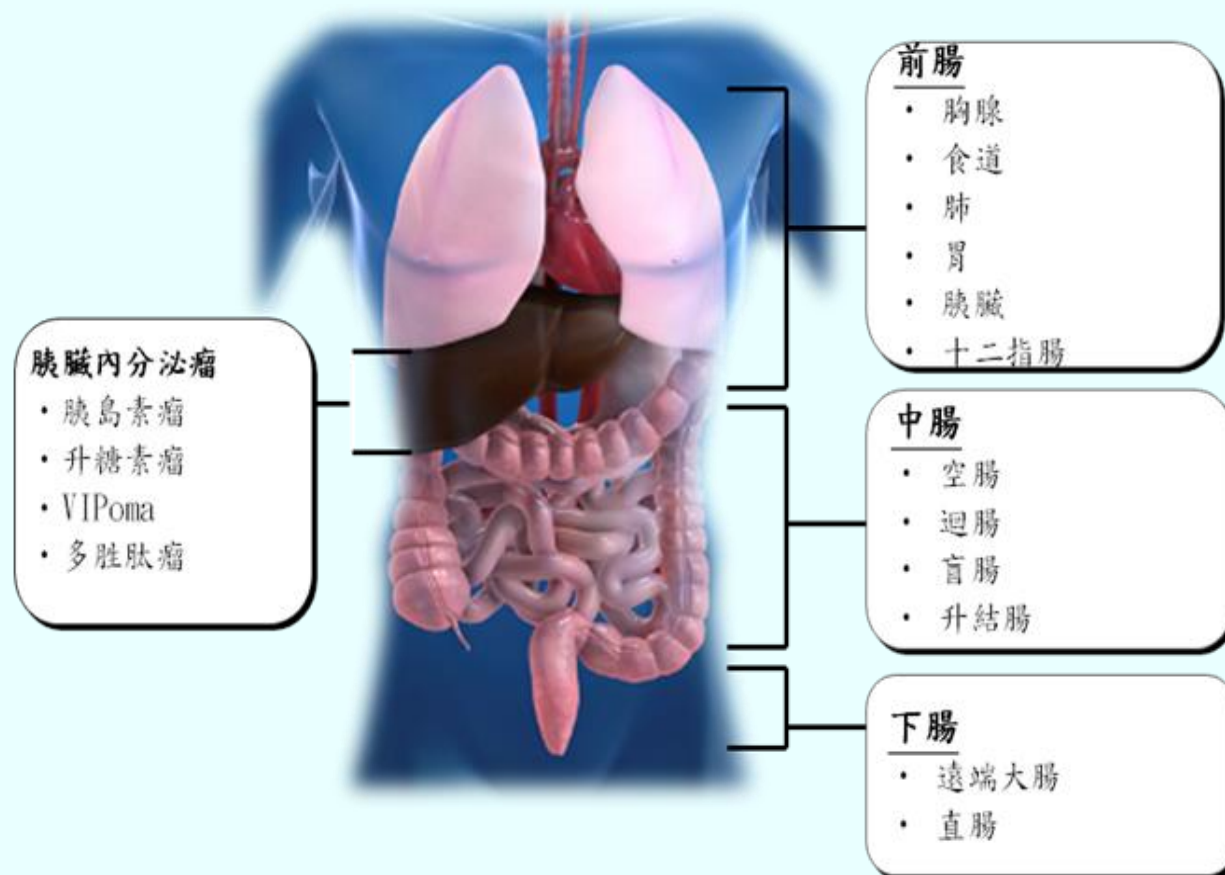
- 神經內分泌腫瘤 Neuroendocrine tumor (NET)
- 治療方式
- 藥物治療與副作用
- 追蹤與監測
- 案例
- 結論

Q1: 神經內分泌腫瘤因為不是
神經內分泌癌，所以是良性的？

神經內分泌腫瘤 (NET, Neuro-Endocrine Tumor)

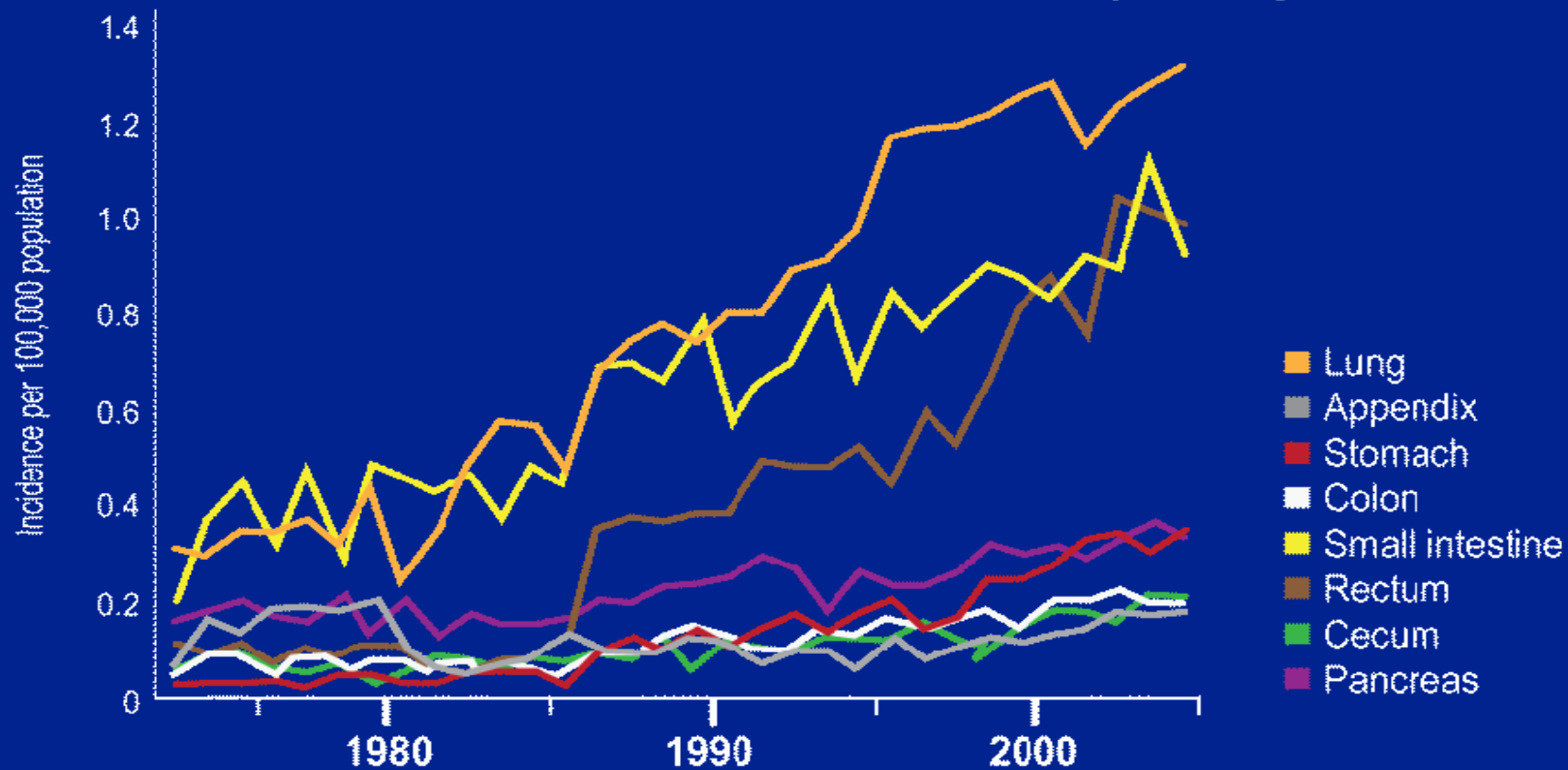
- 在美國，發生率由1973年的每10萬人口有1.09人，上升至2004年的每10萬口有5人。
- 在台灣，估計每年新增病患約1400位，若不包括類癌則約50位至100位。
- 絕大多數腫瘤生長速度緩慢，但有高達60-90%的機率會轉成惡性。
- 大多數的神經內分泌瘤是惡性，臨床表現從緩慢到具高度侵犯性都有，疾病進展可以是局部侵犯，也可以轉移到遠處。

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

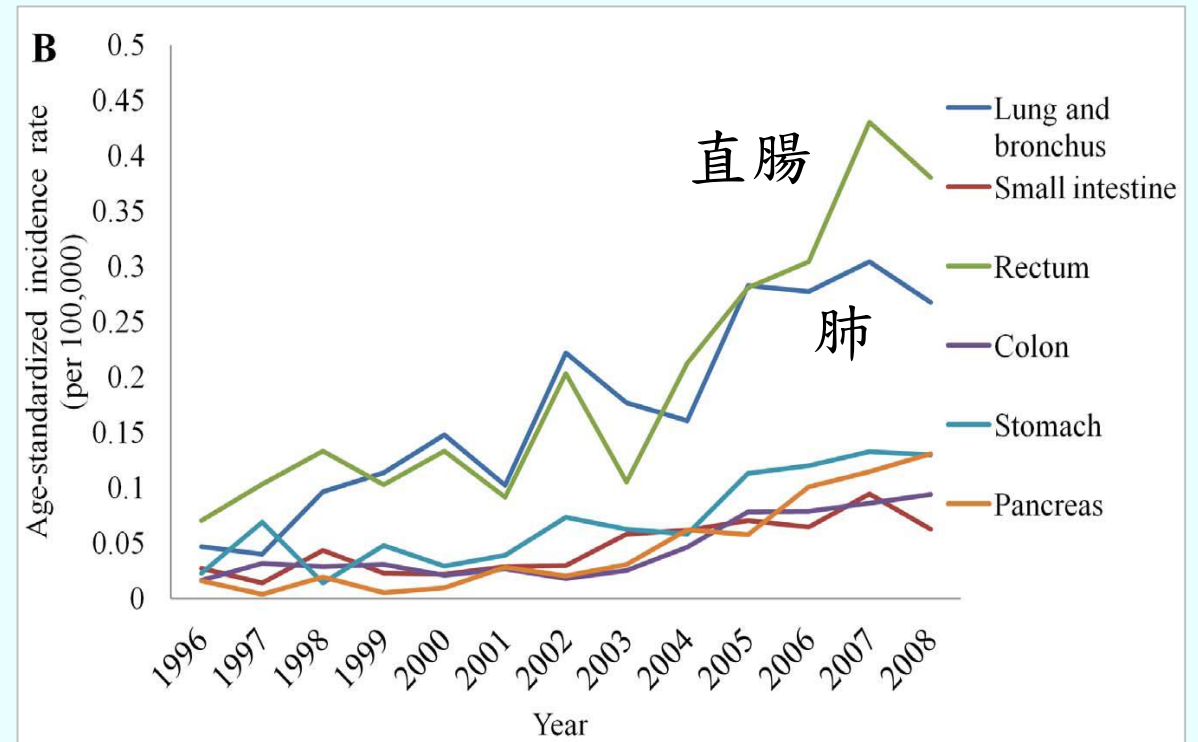
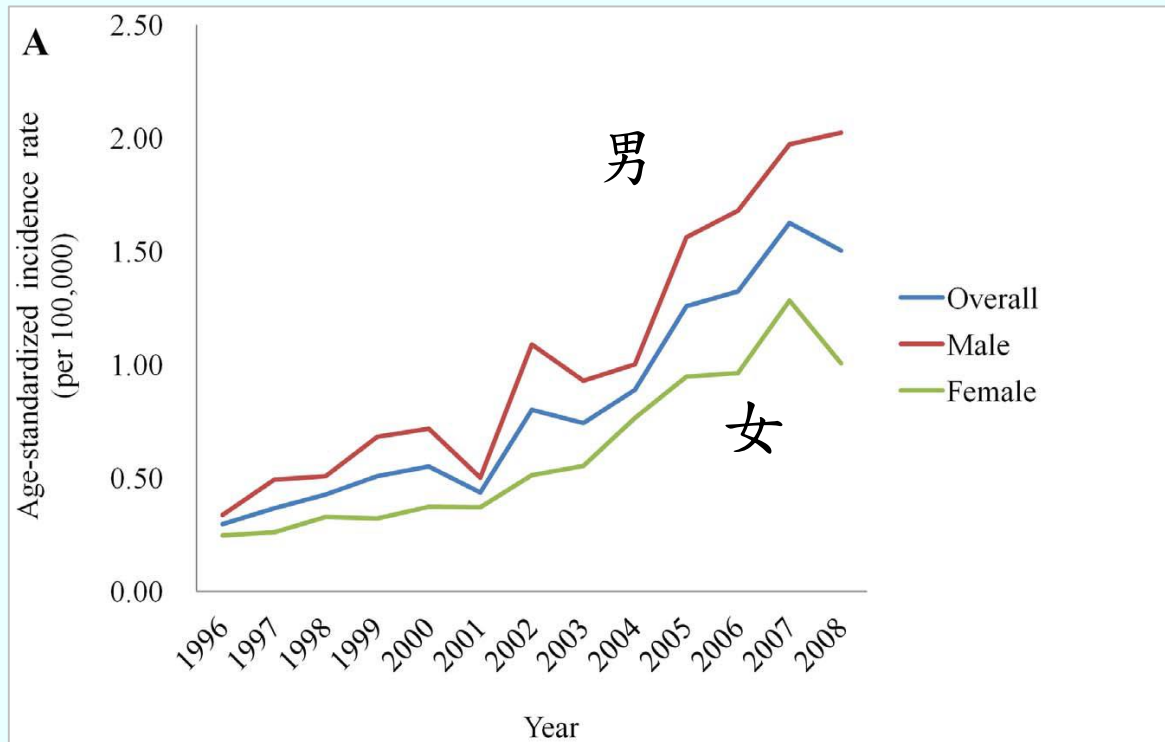
US SEER data show a 5-fold increase in the past 30 years

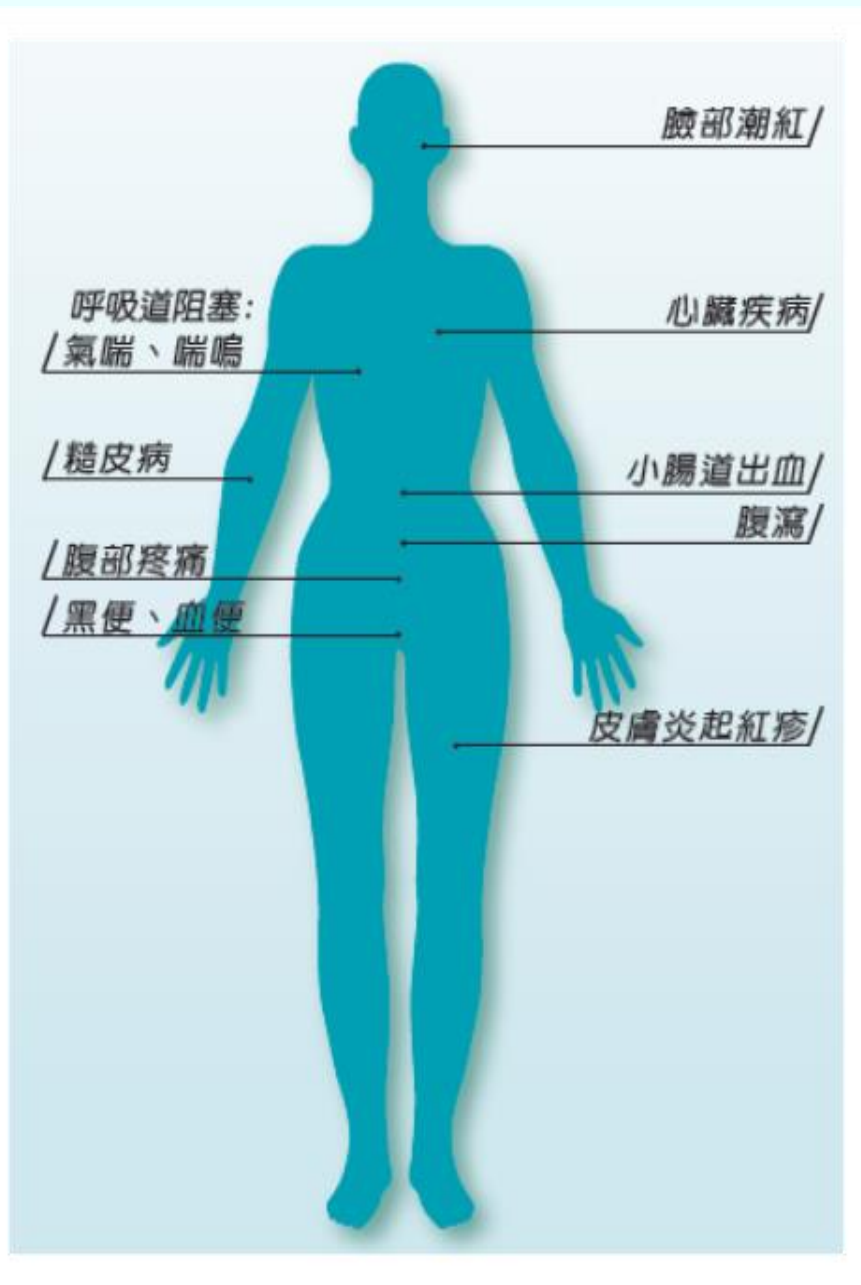


NET Site	SEER		
	NRC	White	Black
All sites	3.24	4.44	6.50

/100,000 per year

台灣神經內分泌腫瘤的發生率





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

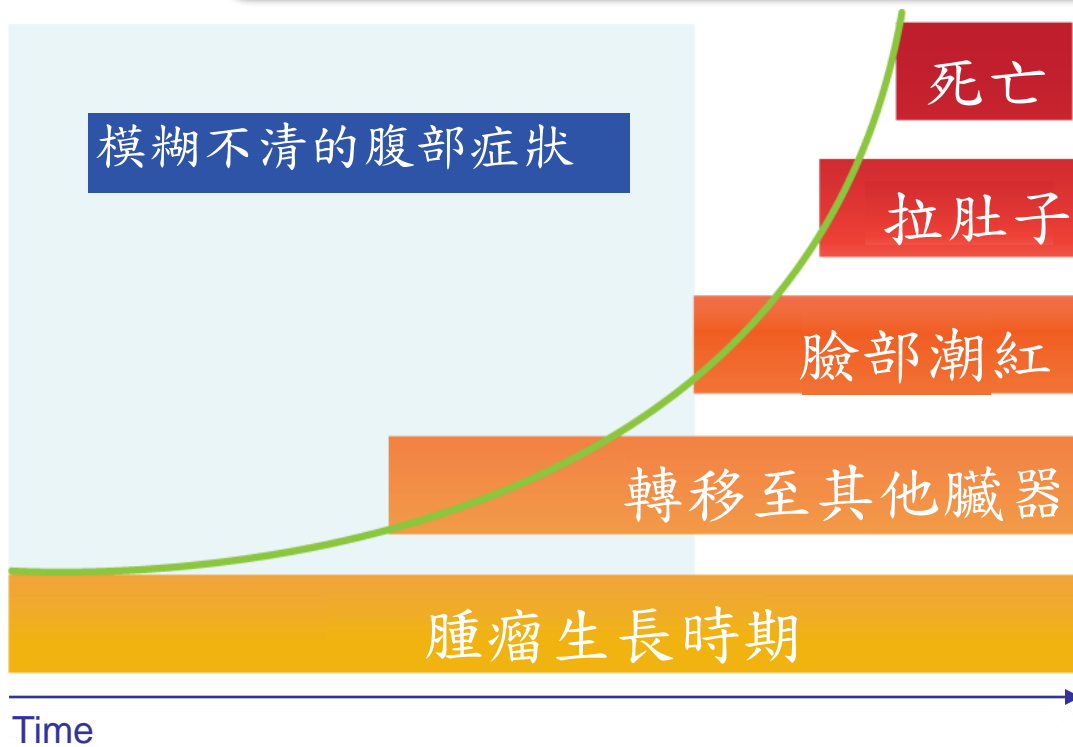
外科醫師切片 檢查或手術取 出腫瘤

切片提供神經內分泌
腫瘤診斷的依據

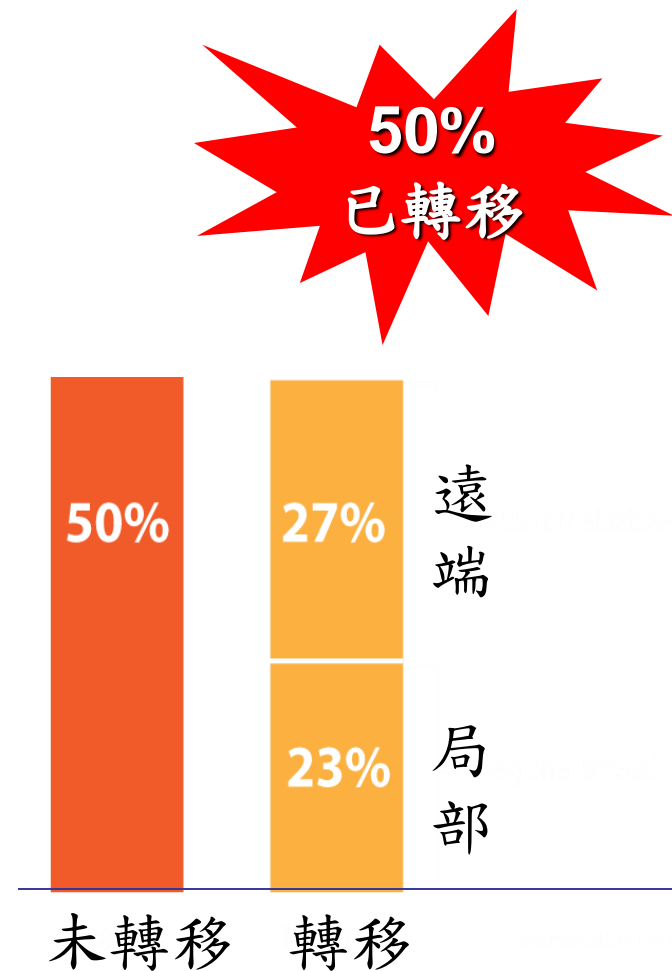
- 病人被轉介到外科，腫瘤科。
- 根據病史，症狀及期別進行治療。

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



6年確診





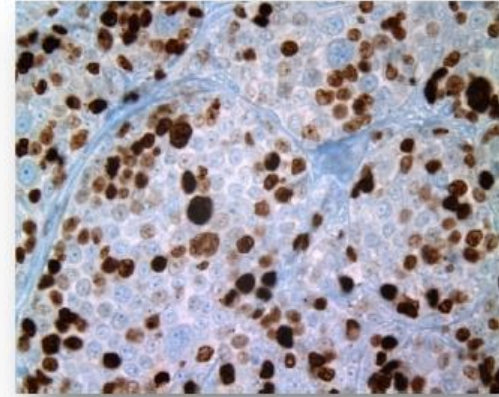
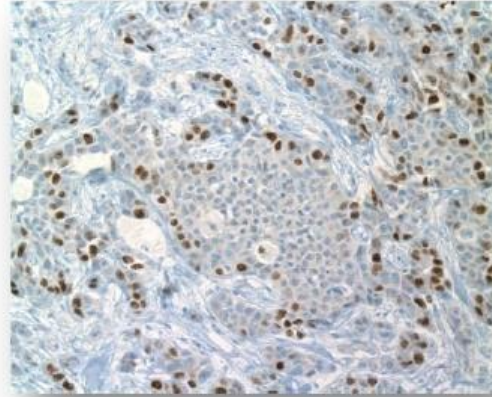
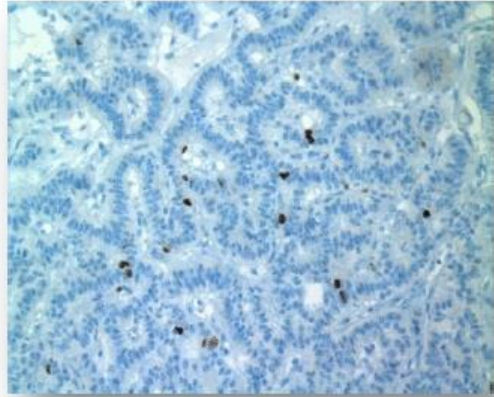
如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 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- 氫氧靛基醋酸，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 According to ENETS



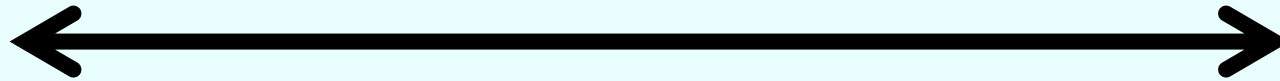
	G1	G2	G3
Ki67 index	≤ 2 <2	3-20 2-20	>20
(% of positive cells per 100 counted cells[§])			
Mitotic count (10 HPF)	<2	2-20	>20

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

Q1: 神經內分泌腫瘤因為不是
神經內分泌癌，所以是良性的？

正常細胞



非常惡性

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

Q2: 我的胰臟神經內分泌腫瘤已經
轉移至肝臟，所以不可以開刀，
要用化學治療？

Q2: 我的胰臟神經內分泌腫瘤已經
轉移至肝臟，所以不可以開刀，
要用化學治療？

依腫瘤生長速度而定($G3 > G2 > G1$)

依轉移數目而定

依手術危險而定

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

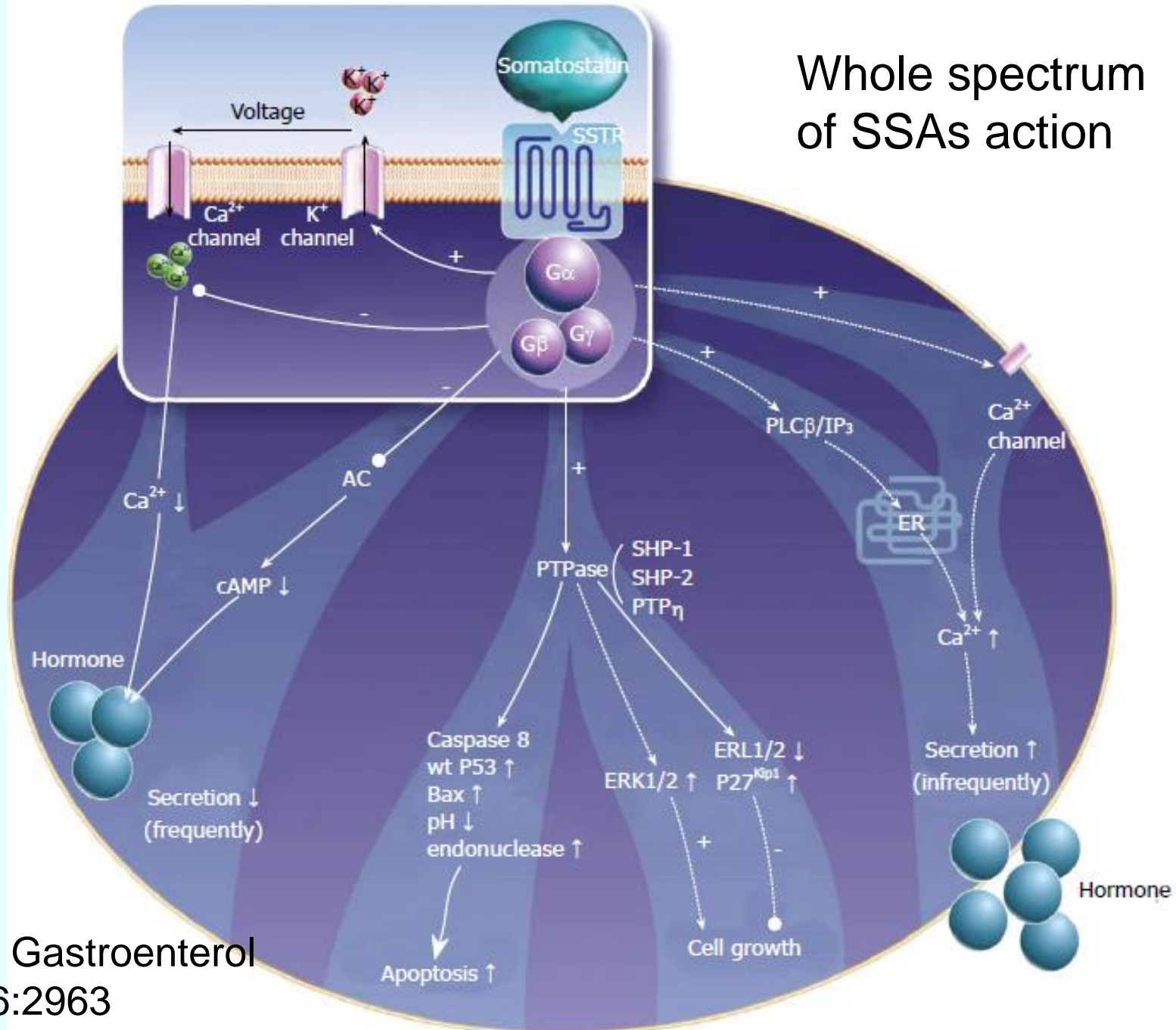
- 化學藥物反應率約10-20% (單一)或 30-40% (合併)。
- 大多為穩定，非治癒性。
- 對高惡性度、生長快速腫瘤的效果較高。
- 低惡性度腫瘤，可以觀察腫瘤生長速度再做決定。

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。

Whole spectrum of SSAs action



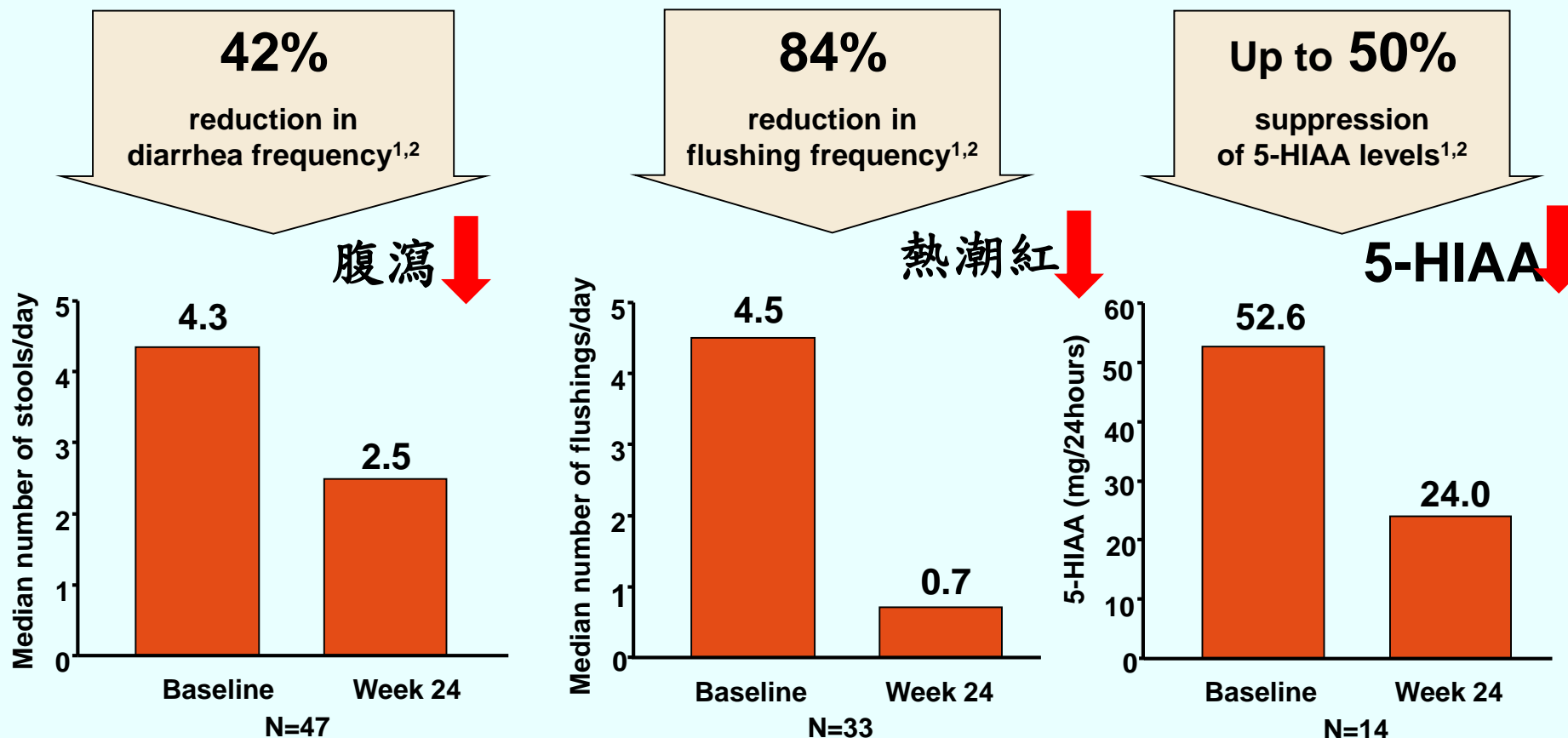
藥物治療 - 奧曲肽 Octreotide



- 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、胰內分泌肽的分泌。
- 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**



Q3: 我的神經內分泌腫瘤沒有特別的症狀，所以藍瑞肽或是善得定等抑制賀爾蒙的藥物沒有幫忙？

Q3: 我的神經內分泌腫瘤沒有特別的症狀，所以藍瑞肽或是善得定等抑制賀爾蒙的藥物沒有幫忙？

目前研究證實這類抑制賀爾蒙的藥物可以穩定部分病人的腫瘤生長

健保給付規定

Octreotide長效型注射劑 (如Sandostatin LAR Microspheres for Injection) :

1. 治療患有功能性症狀之胃、腸、胰內分泌腫瘤的患者。(102/1/1)
2. 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)

Lanreotide (如Somatuline) :

1. 類癌瘤患者：(93/12/1、106/8/1)

1. 具有功能性症狀且無法外科手術者者，孕婦、小兒不得使用。
2. 須經事前審查核准後使用，每次申請以一年為限，期滿須經再次申請核准後，才得以續用。

2. 治療無法切除、分化程度為良好或中度、局部進展或轉移性之胃、腸、胰臟神經內分泌腫瘤(GEP-NETs) (106/8/1)

1. 用於治療功能性患者，孕婦、小兒不得使用。
2. 用於治療非功能性患者，須附6個月內somatostatin-receptor 陽性報告。

Pasireotide : (如Signifor)

1. 限用於治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術未能治療的庫欣氏病(Cushing's disease)患者。

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 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）。
 - (3) **不可合併**使用化學藥物或其他標靶藥物。
 - (4) 除因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**。

- ◆ 使用於無法切除、局部晚期或轉移之**胃腸道或肺部**來源之**非功能性**神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：（108/10/1）
 - (1) 腫瘤分化程度為良好者。
 - (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）。
 - (3) 不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。

全民健康保險藥品給付規定- 舒癌特Sutent



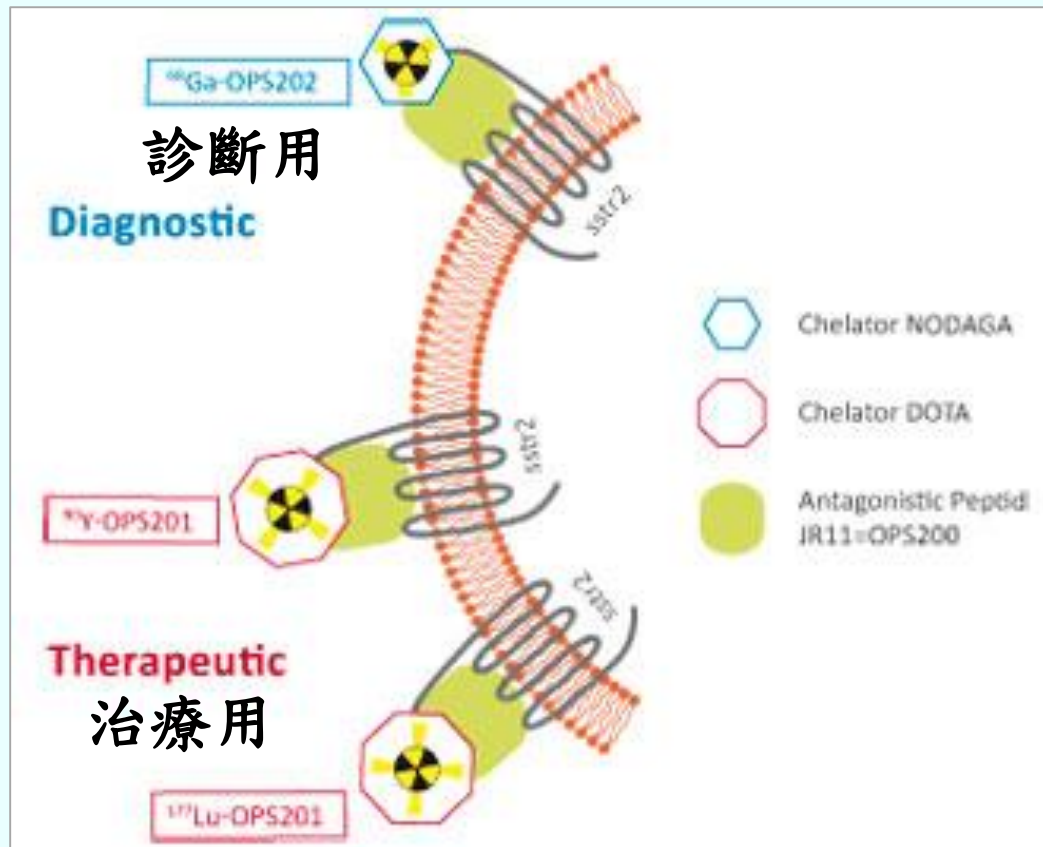
◆ 進展性，無法切除或轉移性分化良好之**胰臟**

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。

Q4: 網路上有說一種治療神經內分泌腫瘤的方式PRRT，PRRT是甚麼藥物？我可以使用的嗎？

PRRT (放射藥物治療)



診斷用

治療用

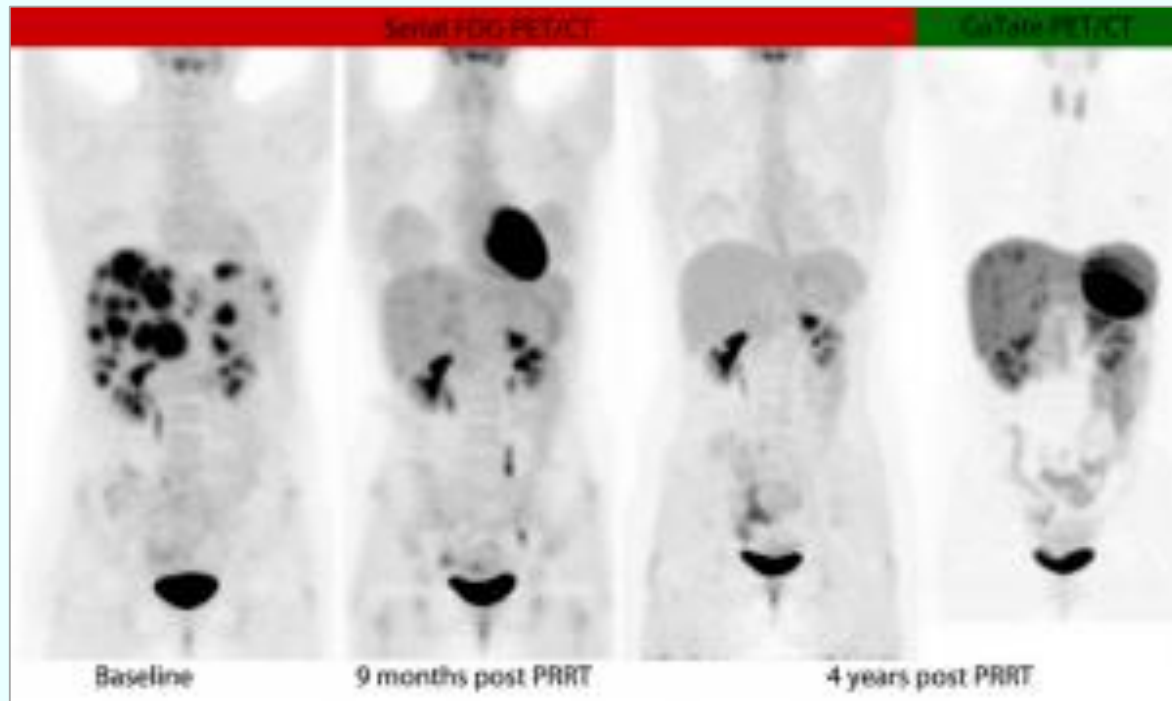


DIAGNOSIS
68 Gallium-Octreotate PET/CT



THERAPY
177 Lutetium-Octreotate SPECT-CT

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

Q4: 網路上有說一種治療神經內分泌腫瘤的方式PRRT，PRRT是甚麼藥物？我可以使用的嗎？

- PRRT是一種全身性放射治療
- 亞洲目前僅少數機構可執行(新加坡、香港、澳洲)

轉移性神經內分泌瘤



手術, 電燒, 酒精注射, 栓塞等

G1

G2

G3

第一線

Somatostatin ana

干擾素
癌伏妥
舒癌特

Streptozotocin +

5FU/Dox
癌伏妥
舒癌特

EP

第二線

合併藥物
Somatostatin ana

干擾素
癌伏妥
舒癌特

Temozolomide ±
capecitabine

Temozolomide +
capecitabine +
bevacizumab

第三線

PRRT

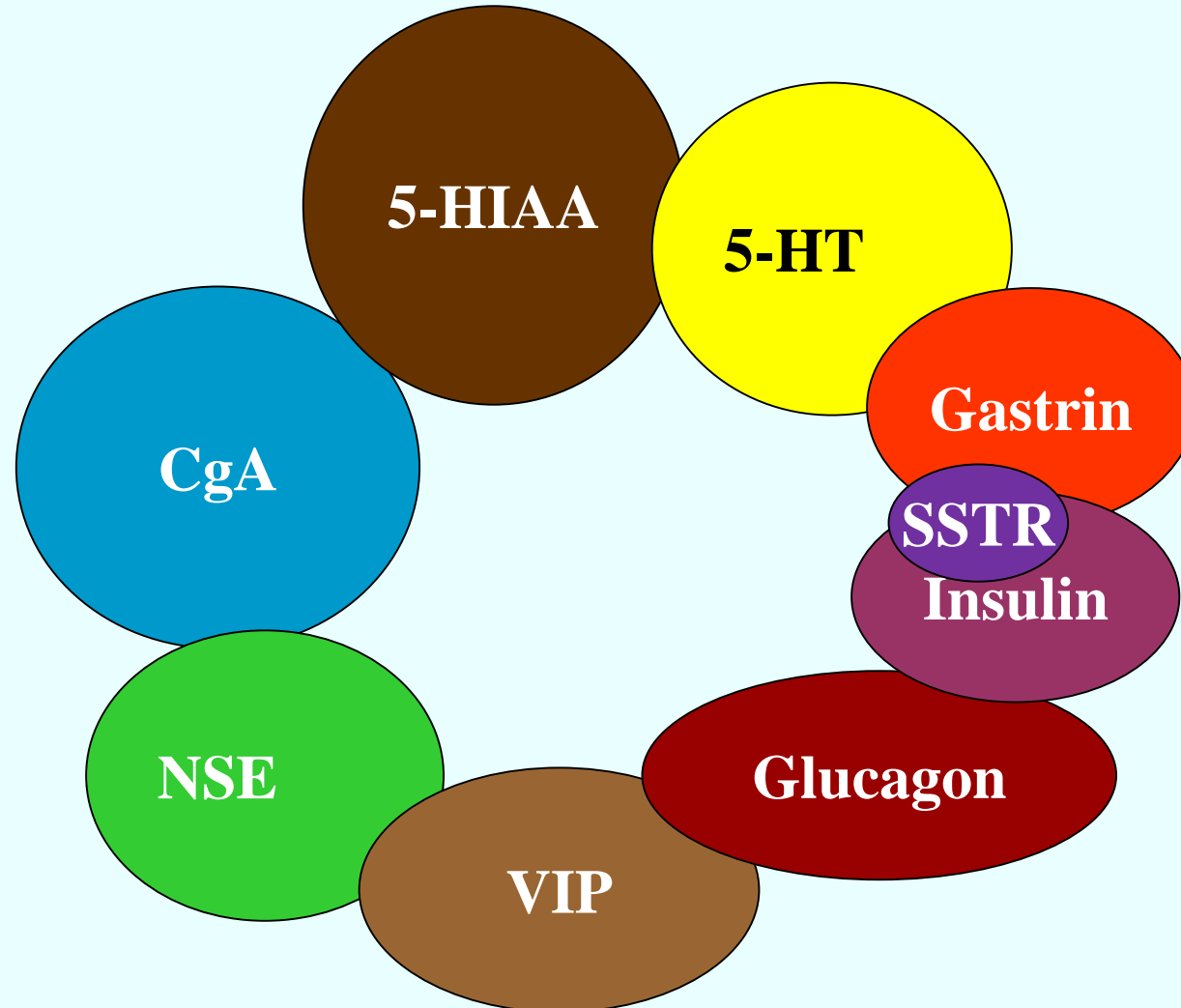
PRRT

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 (CgA)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

