

多變的疾病

# 神經內分泌腫瘤(NET) 最近治療的進展



November 10  
#netcancerday



**NOT ALL CANCER  
IS PINK**

楊陽生 醫師  
台中榮民總醫院  
血液腫瘤科



Nov 21, 2020



# 今天的內容

手術/局部切除

荷爾蒙治療 - 生物製劑 (長效型體抑素)

標靶藥物

PRRT

# 神經內分泌腫瘤組織切片分化程度與預後相關

- 若組織切片為分化良好 ( G1 ) 或是分化中度 ( G2 ) ，通常會建議病人手術或合併長效型體抑素治療，以有效控制腫瘤惡化並兼顧病人生活品質。
- 目前健保給付給予新型長效型體抑素，可針對神經內分泌瘤之症狀進行控制，提升無症狀存活期可能性。
- 但若為分化不良期別 ( G3 ) ，因惡性度高，則必需考慮化學治療或標靶治療 (但 G3 療效不明顯)。

# 神經內分泌瘤**治療**基本原則

- **手術切除**是唯一治癒的方式: 電燒, 局部切除, 廣泛性切除
- 若無法手術切除或已轉移考慮內科藥物治療
  - 荷爾蒙治療 - 生物製劑 (長效型體抑素)
  - 標靶藥物
  - PRRT
  - 免疫藥物治療(仍屬試驗階段)



# 神經內分泌腫瘤的治療

- 針對無法完整切除的神經內分泌瘤，手術可以幫助症狀的緩解，但是無法達到治癒的目的
- 手術合併體泌素類似物 (somatostatin analogue) 的藥物治療，是目前國際治療的標準方針之一，因為可能延緩腫瘤的進展以及改善症狀
- 此外，小分子標靶治療藥物，血管內皮生長因子與 mTOR 抑制劑藥物也佔了重要的一席之地

傳統放射治療、化學治療，  
對90%的神經內分泌腫瘤效果不佳，  
非治療首選

# 內科治療原則

- 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

# 內科治療的考慮因素

## 病人狀況

- 是否有足夠體力
- 有無出現**功能性**症狀
- 前述治療效果
  
- 個人經濟狀況

## 腫瘤因素

- 原發部位為何
- 目前轉移部位
- 腫瘤分化程度 (病理組織報告)
  - Grade III
  - Ki-67 > 20%
  - Mitotic count (> 20/10HPF)

# 內科治療的選擇種類

- 肝臟局部治療

- 經肝動脈栓塞
- 超音波高頻燒灼
- 釷90微球體-選擇性體內放射線療法

- 全身藥物治療

- 長效型體抑素 (Octreotide)
- 干擾素
- 標靶藥物
- 細胞毒性藥物(化學治療)

# 肝臟局部治療

- 適用條件: 腫瘤侷限於**肝臟**轉移且無法手術切除時。
- 目的:
  - 下降**功能性腫瘤**分泌的賀爾蒙量
  - 減少因為肝轉移引起的局部不適
  - 增加存活期

# 經肝動脈血管栓塞

- 方式: 使用血管攝影將導管置入供應肝腫瘤的肝動脈分枝，把藥物打入該分枝後將該血管阻塞，使高濃度藥物留滯在肝腫瘤體內。
- 藥物選項:
  - 化療藥物(小紅莓、順鉑)
  - 放射線物質 (Radioisotope 90-Yttrium)。
- 須高度篩選適合的病患。

# 美國癌症中心(MD Anderson)經驗

- 69位腸胃道神經內分泌瘤病人接受單次經肝動脈栓塞治療。
  - 所有病患都只有肝臟轉移，無其他器官轉移。
  - 平均體能將近常人 (ECOG PS 0)。
  - 46病患(67%) 達到腫瘤縮小的目的。
  - 平均效果維持時間達17個月 (4-51個月)。
  - 病患平均存活期約31個月 (23-38個月)。
  - 較好預後因素: 類瘤(相較於胰島細胞瘤)、女性。

## 超音波高頻燒灼(RFA)

- 63位病患接受治療，平均肝轉移腫瘤數目6顆(1-16)，12位病患須接受兩次以上療程。
- 症狀緩解率達94%，平均症狀緩解時間達11個月。
- 病患平均存活期約46個月。
- 腫瘤超過3公分是重要的預後因素 (30個月比96個月)。

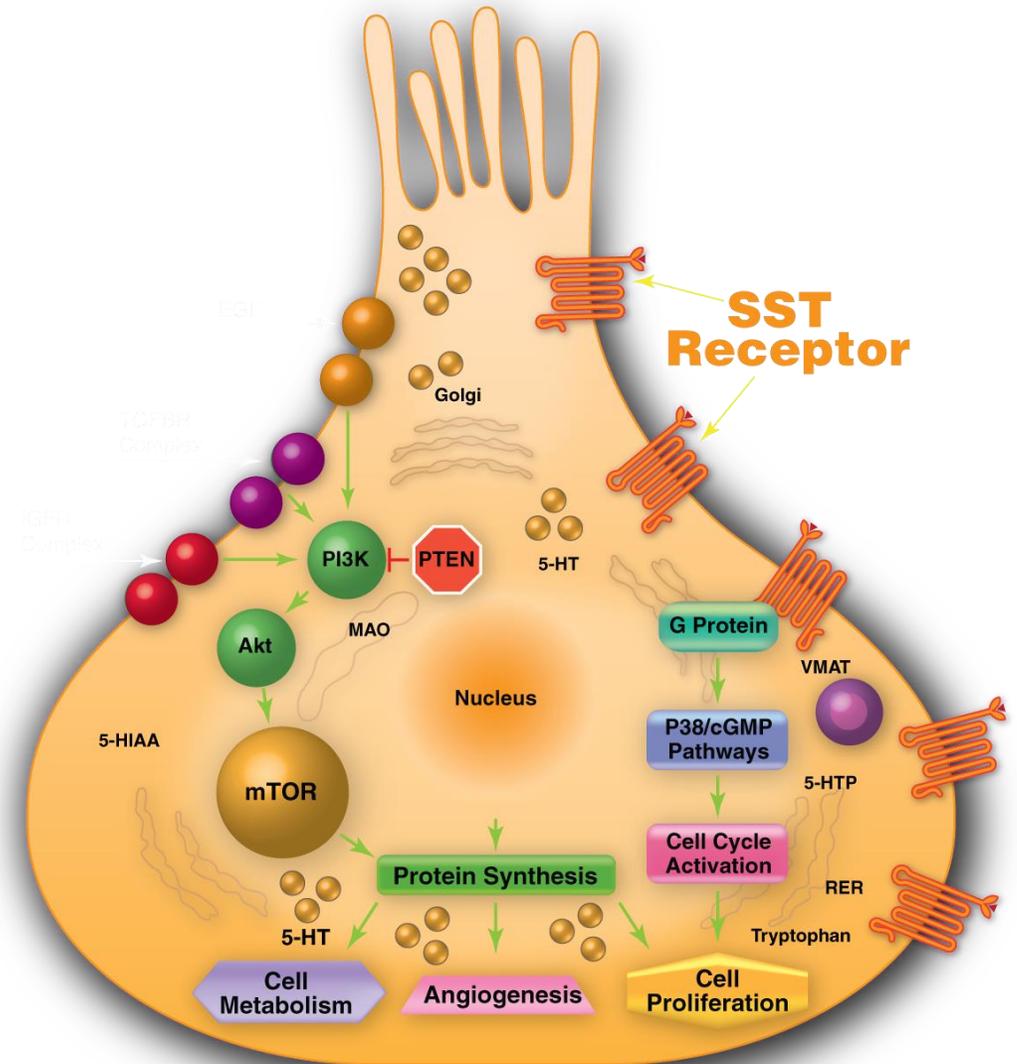
## 使用放射活性藥物(90-Yttrium) 經肝動脈栓塞治療

- 經肝動脈栓塞治療方式，尚無大規模及長期的臨床經驗報告(目前臨床應用主要是在肝癌患者)。
- 148 位病患接受治療，有66.5%病人出現腫瘤縮小，平均病人存活期達70個月。
- 常見副作用輕微，只有疲倦較常見約7%。

# 長效型體抑素

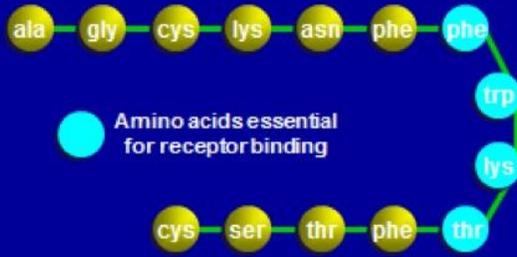
# 生物製劑- Octreotide 體抑素

- Octreotide (體抑素)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、胰內分泌系統中胜肽的分泌。
- 因此對於胃、腸、胰內分泌腫瘤所造成的功能性症狀能有效的緩解。



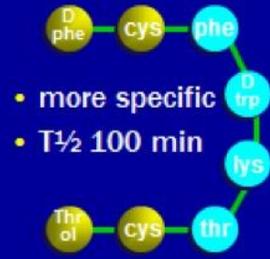
## 長效型體抑素

### Human somatostatin



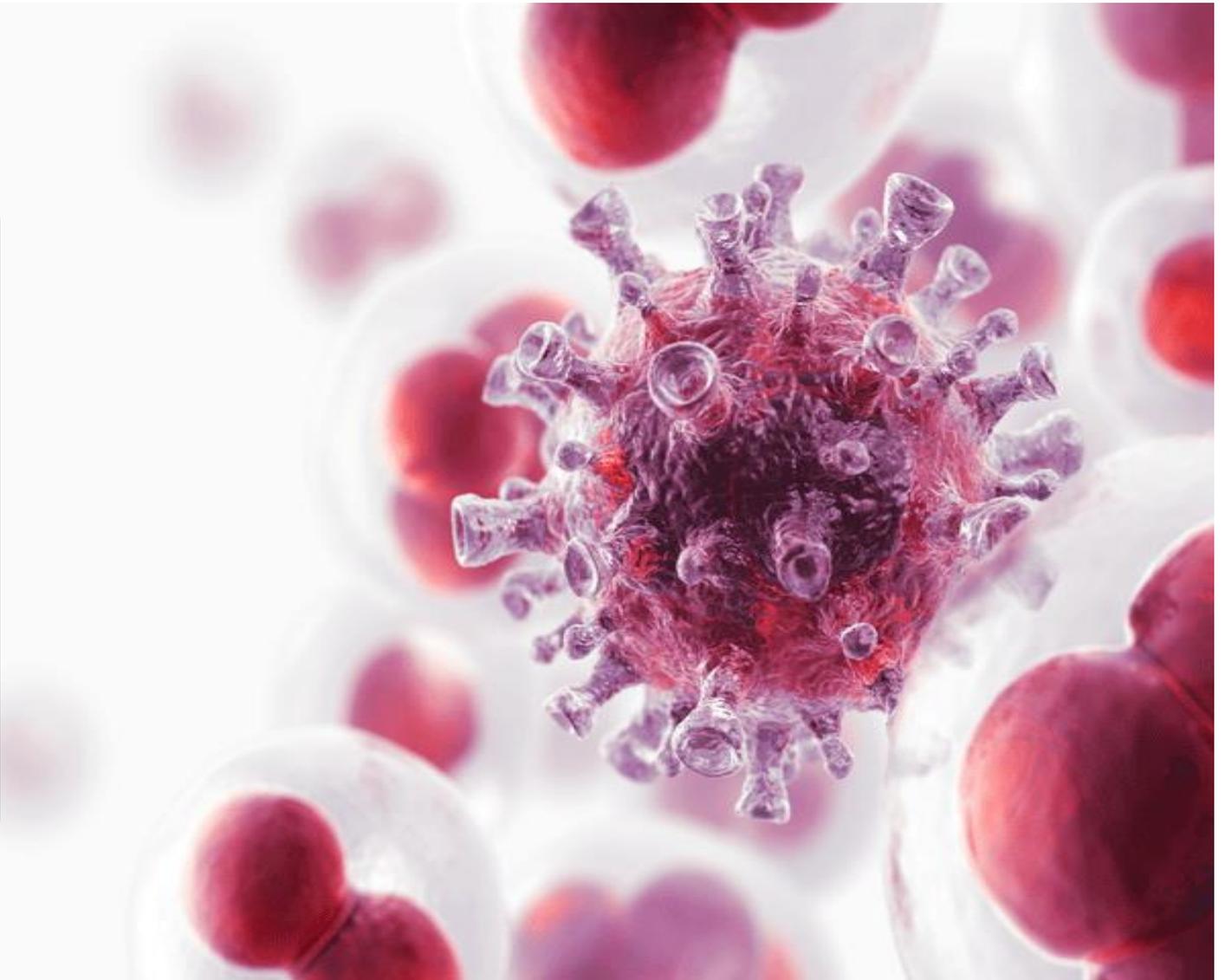
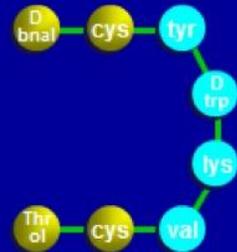
- inhibit multitude of hormones
- T<sub>1/2</sub> 3 minutes
- binds all 5 receptor sub-types

### Octreotide



- more specific
- T<sub>1/2</sub> 100 min

### Lanreotide



# 生物製劑- Octreotide 體抑素

- 肌肉注射給與長效型 octreotide 注射劑可以達到長期釋放的效果，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。一般治療一周後症狀會改善。

## 長效型體抑素 Octreotide 使用經驗

- 可有效改善因內分泌賀爾蒙所引起的不適症狀 (針對於有內分泌賀爾蒙的功能性腫瘤)。
- 較高劑量有治療腫瘤的效果。
- 副作用極輕微。



# 大型臨床試驗 PROMID 的結果

## Octreotide的腫瘤抑制效果

- 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。
- 細項分析，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。

# 長效型 Octreotide (Sandostatin LAR 善得定)

## 全民藥物健保給付規定

5.4.4. Octreotide長效型注射劑 (如Sandostatin LAR Microspheres for Injection)：  
(89/7/1、102/1/1、104/4/1)

1. 對手術、放射線療法或dopamine作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。
2. 治療患有**功能性症狀之胃、腸、胰內分泌腫瘤**的患者。(102/1/1)
3. 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)
4. 需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。  
(104/4/1)
5. 用於治療上述第1、2項患者時，每次注射以20 mg為原則，每次注射需間隔四週；用於治療上述第3項患者時，每次注射以30 mg為原則，每次注射需間隔四週。若因病情需要超過使用量，應於病歷詳細紀錄以備查核。(104/4/1)

。

# 長效型 Octreotide (Lanreotide, 舒得寧)

## 全民藥物健保給付規定

5.4.6. Lanreotide (如Somatuline) : (88/6/1、89/5/1、93/12/1、98/1/1、106/8/1)

1. 限使用於對手術、放射線療法或dopamine作用劑療法控制無效的肢端肥大症病患。
2. 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。
3. 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。
  - (3) 每月限用 lanreotide 120mg 長效注射劑一針，每次注射間隔4週。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。

# 干擾素(interferon alpha)

- 有調控免疫細胞抗癌及抑制腫瘤細胞分泌內分泌賀爾蒙的效果。
- 常用劑量: 每周3次，每次3-9百萬單位皮下注射。  
(目前短效干擾素已停產)
- 效果: 40-50%內分泌症狀改善，腫瘤穩定率20-40%，腫瘤縮小率低於15%。
- 因副作用稍大，臨床少用。
- 當病患使用 Octreotide 治療中腫瘤仍持續惡化時，可以考慮和 Octreotide 並用。

# 細胞毒性化療藥物 (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
  - 5-FU 或 Capecitabine (Xeloda)
  - Oxaliplatin

# 細胞毒性化療藥物

## (主要用在分化極差的神經內分泌癌)

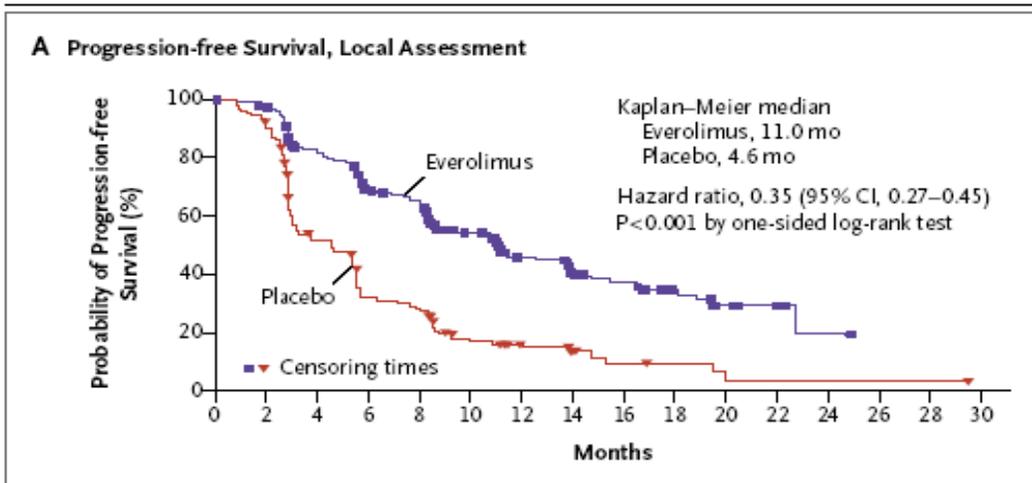
- 順鉑類藥物(cisplatin) 為主，反應效果佳，但持續時間短。
- 生長快速且易全身轉移。
- 預後差。

# 轉移性**胰臟**的神經內分泌瘤的標靶藥物治療

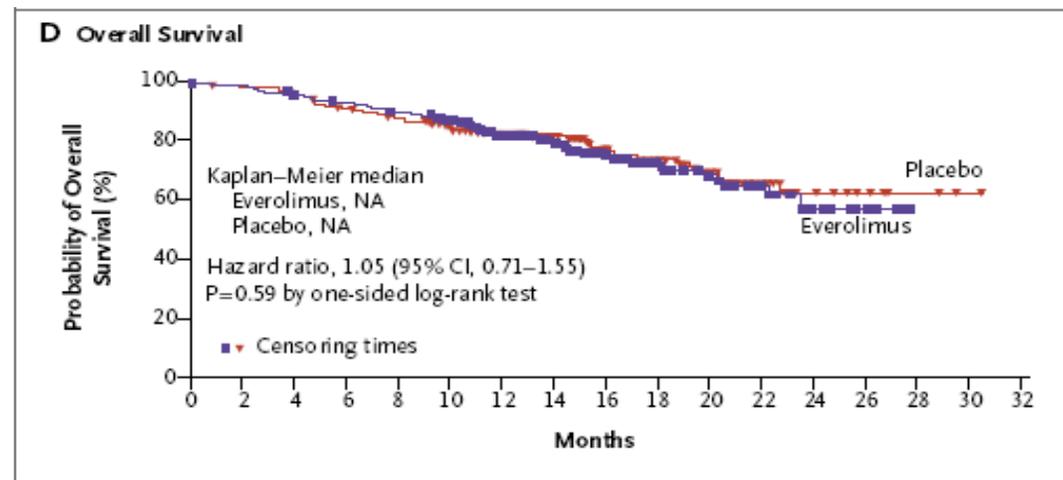
第三期，隨機，雙盲臨床試驗

| 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                        |
|----------------------------|------------|-------------|------------|----------------------------------|------------------------------|
| 癌伏妥<br>(Everolimus)<br>安慰劑 | 204<br>203 | 11.0<br>4.6 | 5%<br>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%)      |
| 舒癌特(Sunitinib)<br>安慰劑      | 83<br>82   | 11.4<br>5.5 | 9.3%<br>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%) |

# 轉移性胰臟的神經內分泌瘤的 標靶藥物治療 - 癌伏妥 (Everolimus)

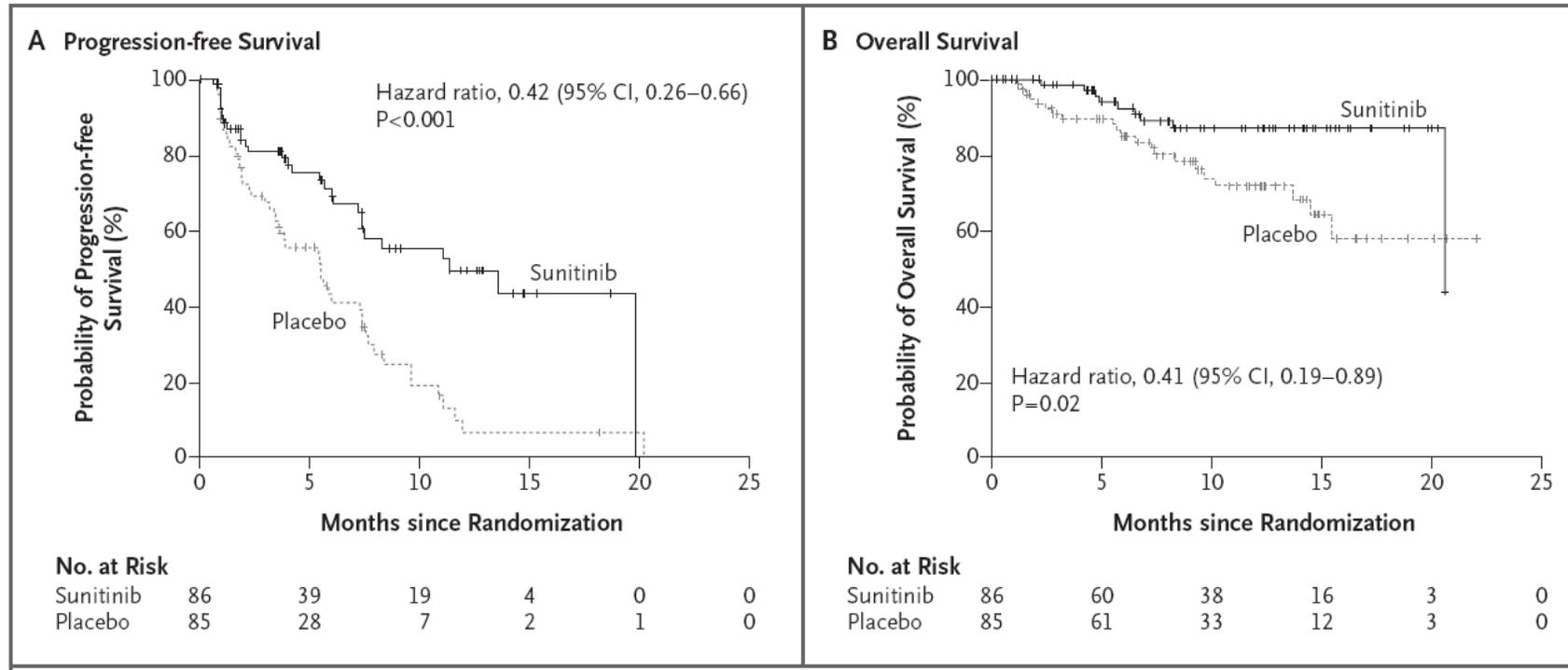


癌伏妥(Everolimus) 比安慰劑  
延長 6.4 個月的無疾病惡化期



# 轉移性胰臟的神經內分泌瘤的 標靶藥物治療 - 舒癌特 (Sunitinib)

舒癌特(Sunitinib)比安慰劑延長5.9個月的無疾病惡化期



# 癌伏妥 Everolimus

## 全民健康保險藥品給付規定

9.36.Everolimus：（100/2/1、102/1/1）附表九之九

9.36.1.Everolimus 5mg及10mg（如Afinitor 5mg及10mg）（100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1）：

1. ....者。
2. 使用於**胰臟神經內分泌腫瘤**成人病患，需同時符合下列條件：（102/1/1）
  - (1) 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。
  - (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。
3. ....
4. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限。  
104/12/1)
5. 送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。(104/12/1)。

# 舒癌特 Sunitinib

## 全民健康保險藥品給付規定

9.31.Sunitinib (如Sutent) : (98/2/1、98/5/1、99/1/1、99/2/1、101/5/1、102/1/1、104/12/1)

1.....

2.....

3. 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)不可合併使用化學治療或相關標靶藥物。(102/1/1)

(4)經事前專案審查核准後使用，且需每3個月評估一次。

## 轉移性腸道的神經內分泌瘤的標靶藥物治療

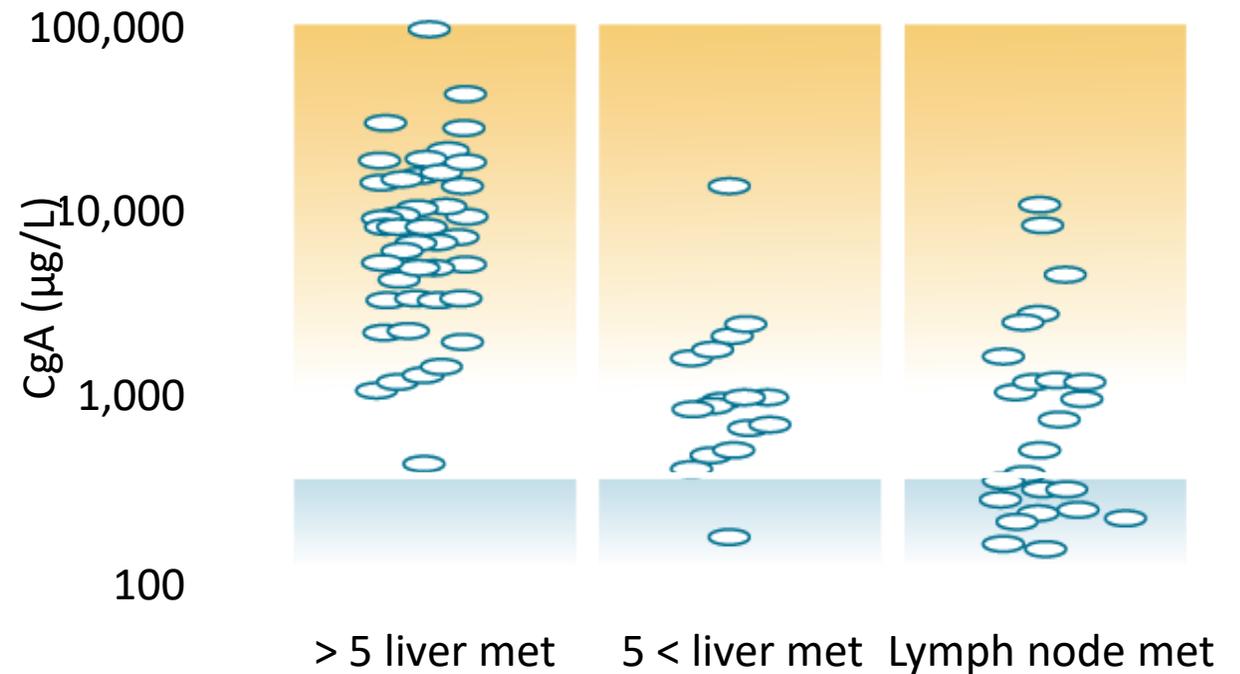
- RADIANT-2 trial。
- 共427 位病人分別接受長效型體抑素 octreotide LAR +/- everolimus治療。
- 疾病無惡化期：16.4個月 (2者併用) 比 11.3個月(單用 octreotide)。

# 神經內分泌瘤的追蹤

- 影像學檢查
  - 腹部超音波
  - 電腦斷層
  - 核磁共振
  - 特定核醫攝影 (如 FDG-PET, Gallium 68 Octreoscan)
  - 組合使用
- 血液檢查
  - 功能性賀爾蒙定量檢測: 胃激素(gastrin)、胰島素、5-HIAA 或其他
  - 血液中嗜鉻粒蛋白-A (Chromogranin-A, CgA)

# 嗜鉻粒蛋白-A (CgA) 在神經內分泌瘤的角色

- 用來輔助診斷臨床症狀或影像學檢查懷疑為神經內分泌瘤病患
- 用來區別有無轉移或術後追蹤
- 用來評估預後
- 用來評估治療效果



Serum CgA可做為體內腫瘤負荷的指標

# 肽受體-放射性核素治療

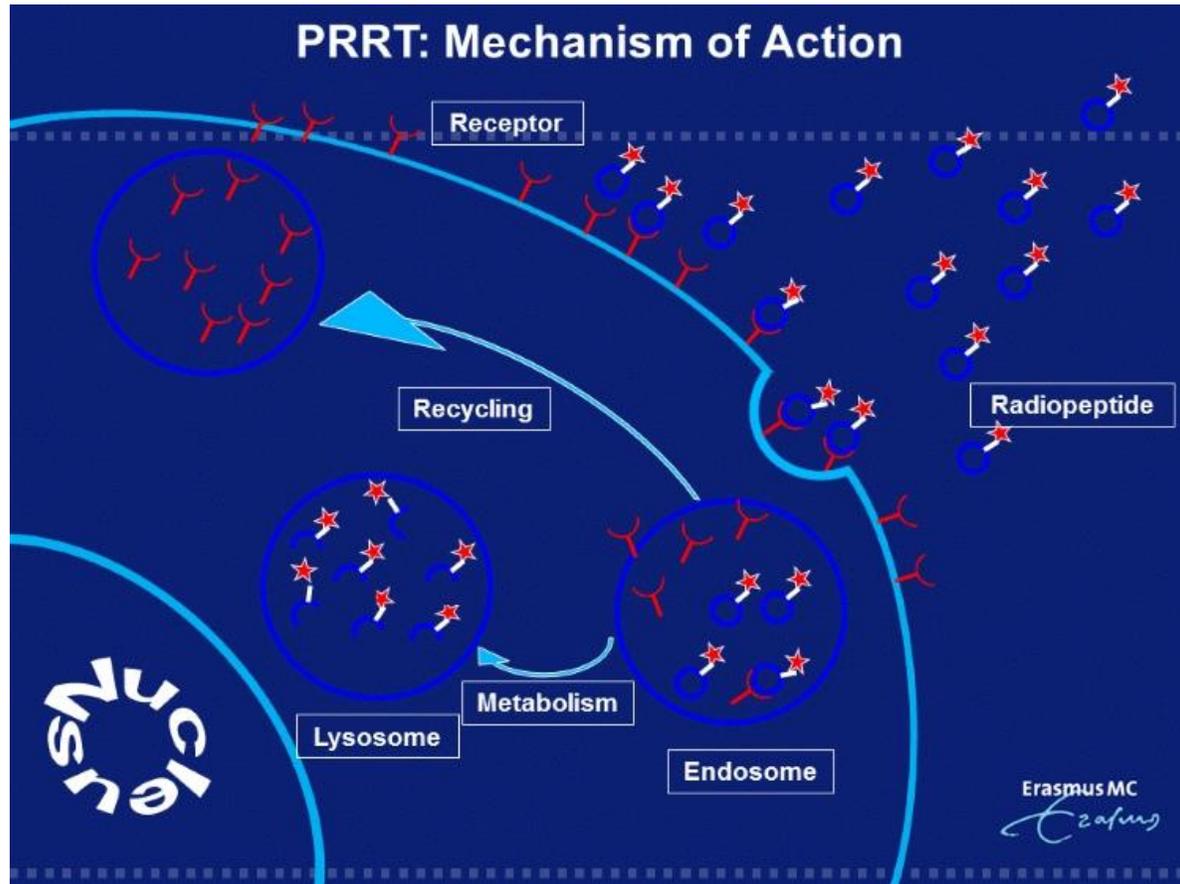
PRRT

# 揭秘神經內分泌腫瘤的 PRRT 治療

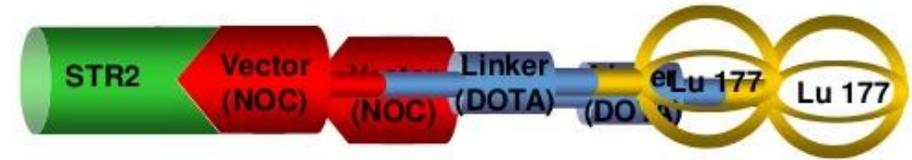
- 目前，神經內分泌瘤的早期治療主要以手術切除為主，其他輔助治療手段包括化學治療，靶向治療，局部射頻消融等。
- 近年來，PRRT療法（肽受體-放射性核素治療）成為不少神經內分泌腫瘤患者關注的「救命稻草」。
- 目前國內暫時沒有醫療機構可以實施該治療手段  
(神經內分泌腫瘤學會積極協助各大醫學中心引進中)
- 目前神經內分泌瘤患者是經由轉介前往醫學已開發國家如德國，荷蘭，瑞士，美國，新加坡，澳大利亞等地接受治療。

# PRRT的治療原理

- 在大多數神經內分泌腫瘤細胞中，表現有大量的特殊類型的表面受體,這種蛋白質分布於細胞表面,附著於體內的一種激素叫做生長激素抑制因子。  
Octreotide 是一種實驗室合成的激素，可以準確的識別「生長抑素受體」並附著在腫瘤細胞上，從而進一步發揮治療作用。
- PRRT治療就是巧妙地利用了這個靶向機制，首先將 Octreotide 和放射性核素 ( $^{111}\text{In}$ ，  $^{90}\text{Y}$ ，  $^{177}\text{Lu}$ ) 相結合，構建成新型複合藥物，注射到患者體內，藉助受體-配體的靶向識別作用，捕捉到腫瘤細胞，繼而將放射性核素導入腫瘤組織，釋放高能量的 $\beta$ 射線，最終殺滅腫瘤細胞，也可以稱之為「靶向內照射治療」。

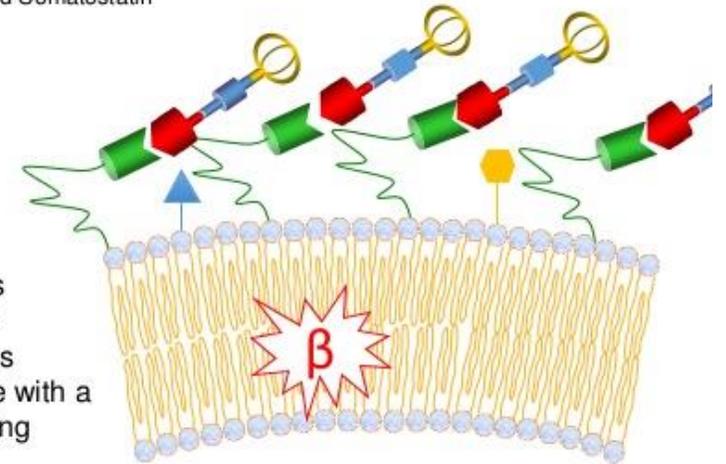


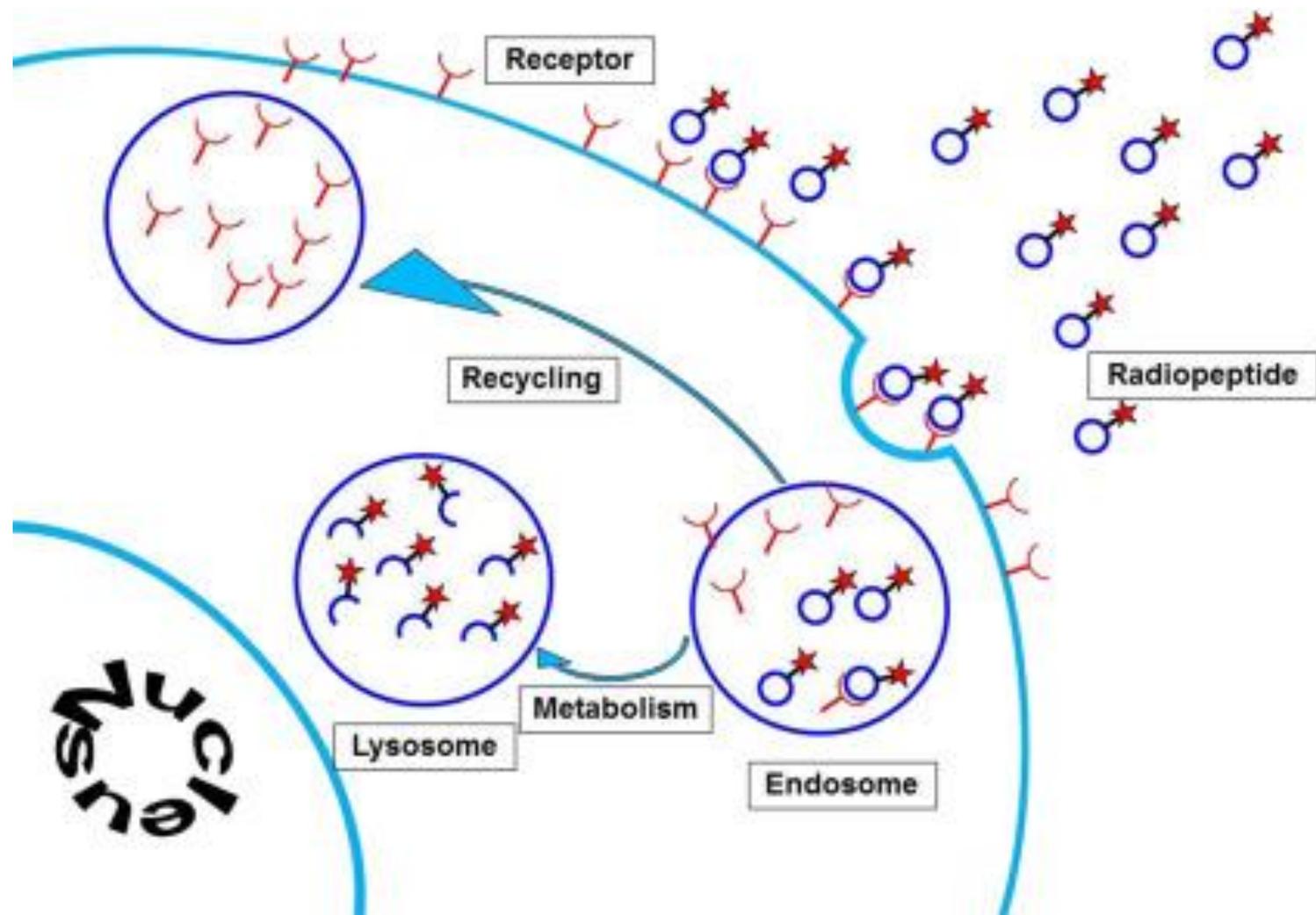
## Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) $^{177}\text{Lu}$ -DOTA,Tyr3]octreotate

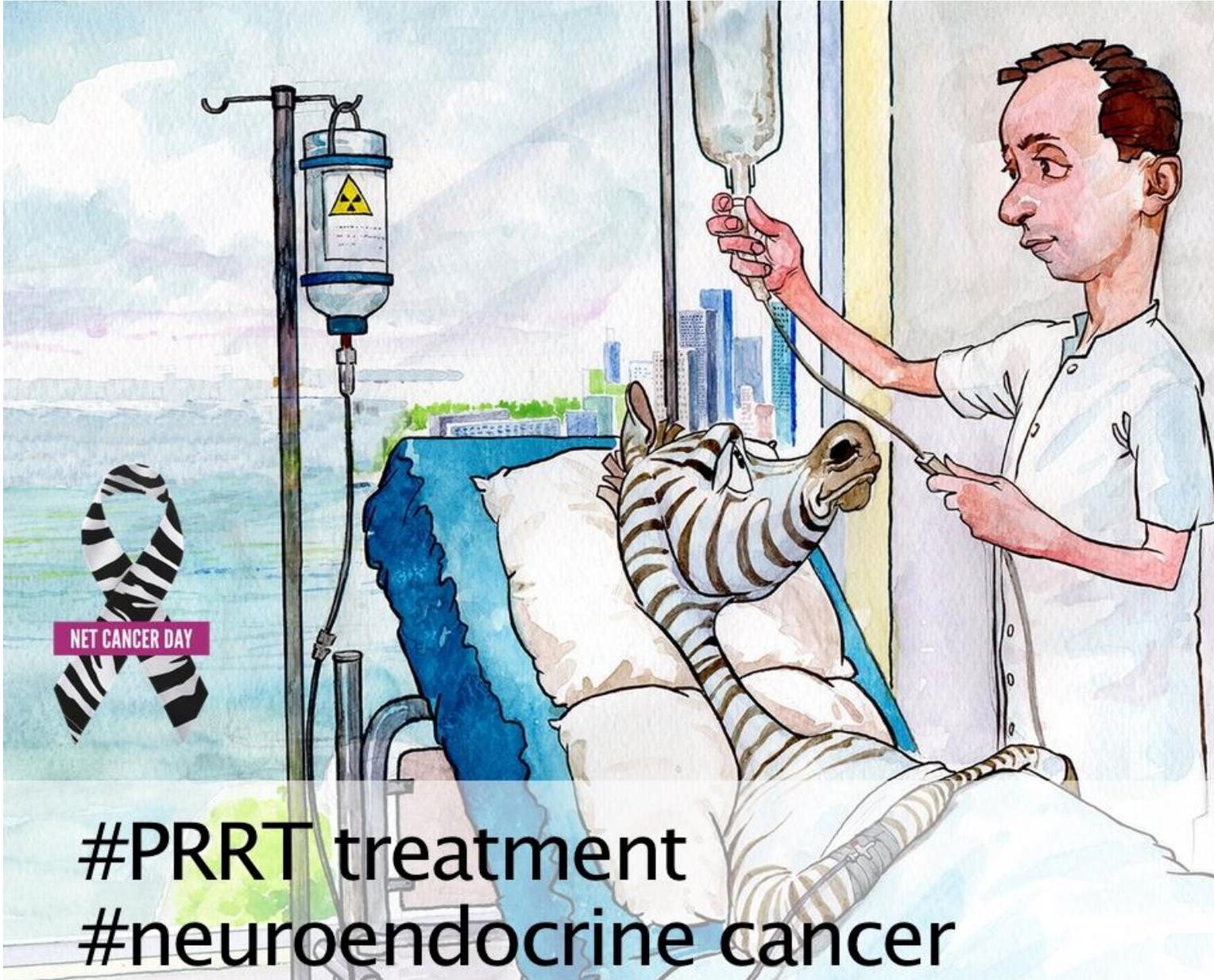


Modified Somatostatin

- ❖ Higher affinity for somatostatin receptors
- ❖ Gamma emission allow post-therapeutic biodistribution studies
- ❖ PR, MR and SD responses are reported in the majority of patients
- ❖ Tumor regression was correlate with a high uptake on Octreoscan imaging

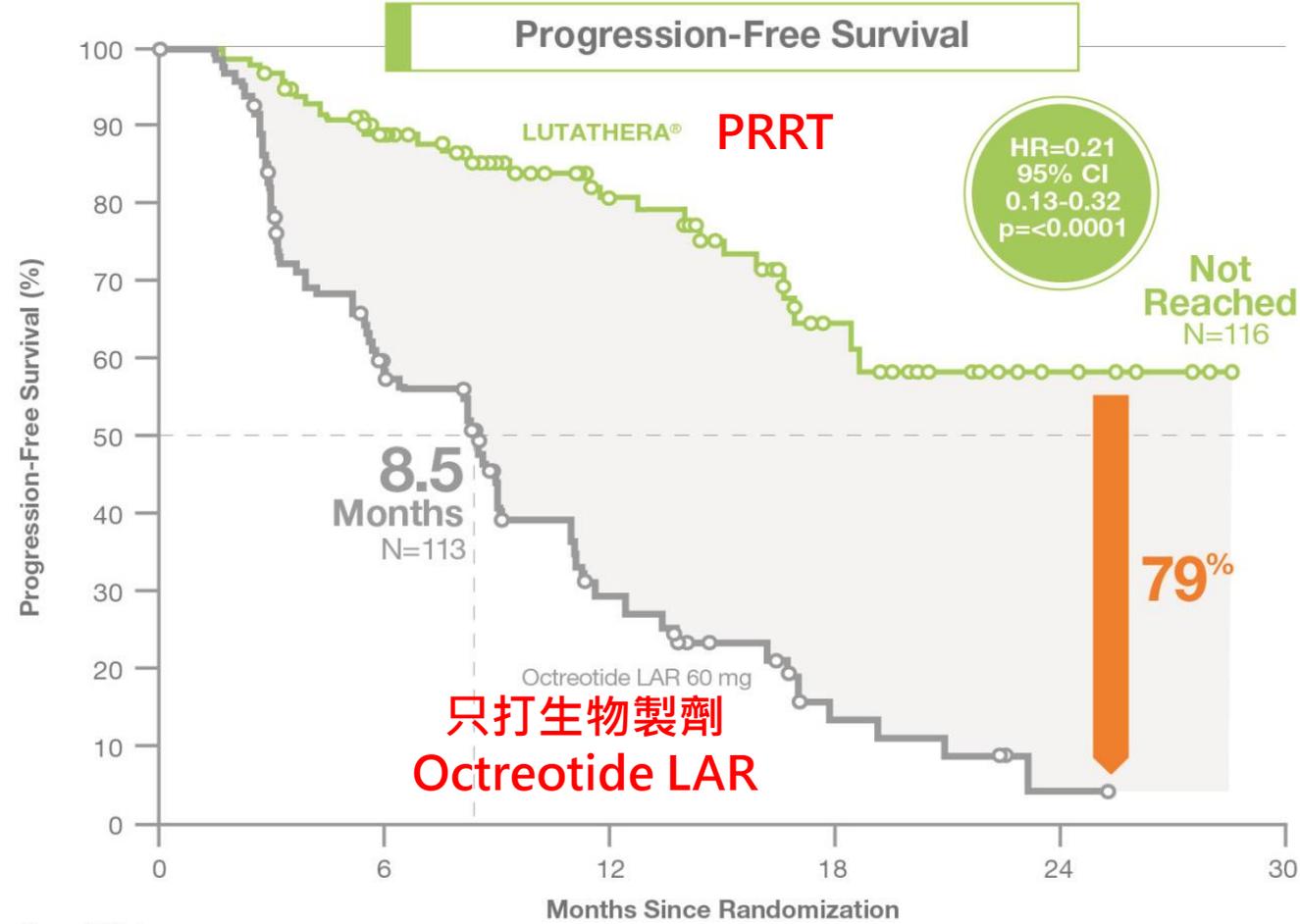






#PRRT treatment  
#neuroendocrine cancer

# LUTATHERA® Provides Longer Progression-Free Survival\*



**No. at Risk**

|                          |    |    |    |   |   |
|--------------------------|----|----|----|---|---|
| <b>LUTATHERA® 116</b>    | 84 | 48 | 22 | 6 | 0 |
| Octreotide LAR 60 mg 113 | 57 | 21 | 6  | 1 | 0 |

\*LUTATHERA® [prescribing information]. Millburn, NJ: Advanced Accelerator Applications USA, Inc.; January 2018.

# PRRT適合治療哪些癌症

- PRRT通常用於治療神經內分泌性腫瘤（NETs），包括類癌瘤，胰腺胰島細胞癌，小細胞肺癌，嗜鉻細胞瘤（形成於腎上腺的一種罕見腫瘤），胃-腸-胰腺（胃部，腸和胰腺）神經內分泌腫瘤，和對於放射性碘治療無效的罕見的甲狀腺癌。
- 條件：
  - 只有表達生長抑素受體的神經內分泌腫瘤才適合PRRT治療。
  - 患者具有晚期和/或進展期神經內分泌腫瘤，對其他藥物治療反應不佳且不適合手術的患者
- 肽受體放射性核素治療（PRRT）的主要目標是幫助緩解症狀，停止或延緩腫瘤進展和提高總生存率。

# 結論

- 神經內分泌腫瘤症狀多樣，診斷不易  
提高警覺，早期診斷
- 治療個人化  
控制症狀也要控制腫瘤
- 若可手術，先考慮切除或減少體積，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:
  - G1 中腸NETs: 長效 Octreotide LAR 30 mg/月
  - G2 中腸NETs:長效 Octreotide LAR + Everolimus
  - G1 與 G2 胰臟NETs:長效 Octreotide LAR 30 mg/m<sup>2</sup>, Sunitinib 或 Everolimus;長效 Octreotide用於症狀控制
  - G3 NETs: 仍需探討，有學者建議比照非小細胞肺癌的治療方式。

# 神經內分泌腫瘤十大警訊

## 沒有警覺就無法察覺

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| 盜汗  | 熱潮紅  | 發熱  | 低血糖嚴重飢餓感  | 心悸  |
|    |    |    |    |    |
| 皮膚炎   | 慢性腹瀉   | 氣喘  | 反覆性胃潰瘍  | 咳嗽  |
|  |  |  |  |  |



謝謝聆聽 歡迎提問!!

