

認識神經內分泌腫瘤

一種會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤



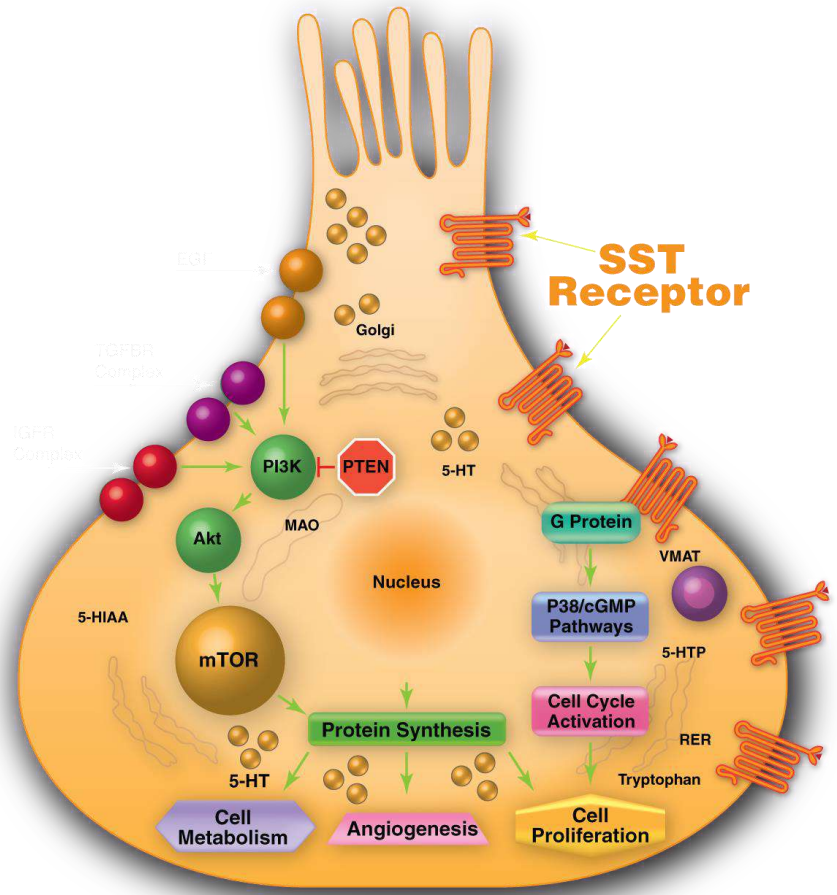
葉俊男 教授
一般外科教授及主任
林口長庚紀念醫院

2019/04/21

神經內分泌腫瘤 (NET)

~ 會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤 ~

- 細胞源自於體內廣泛的神經內分泌系統，而由這些細胞所產生的腫瘤，就被定義為神經內分泌腫瘤 (NET, Neuro-Endocrine Tumor)
- 它是控制荷爾蒙分泌的一種疾病，而這些荷爾蒙分泌過量所產生的病症
- 疾病的確切成因不明，目前只知或許有突變的基因

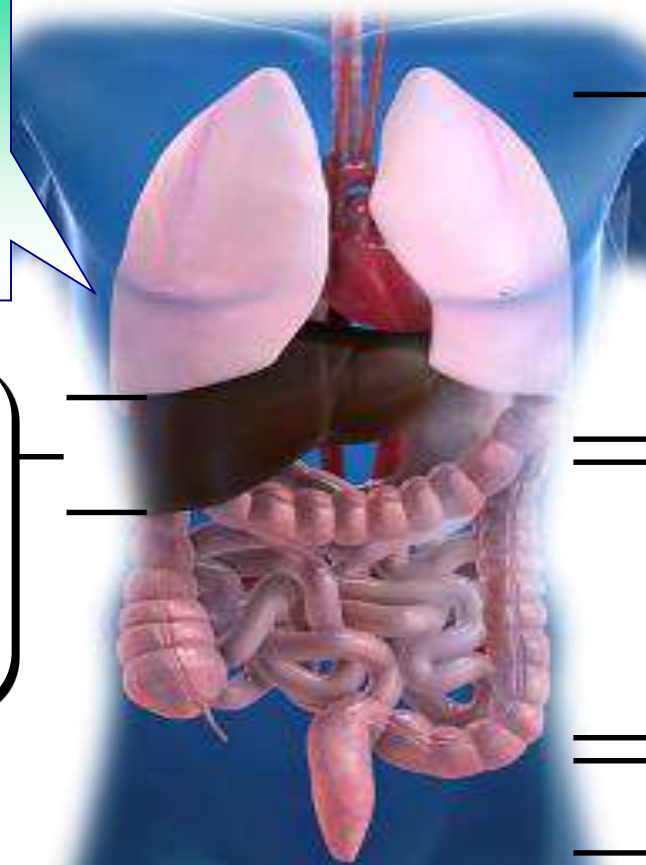


神經內分泌腫瘤原發部位 遍及前腸、中腸、後腸及胰臟

神經內分泌腫瘤
會透過神經內分
泌細胞遍布身體
內的每個器官最
常發生是消化道

Pancreatic NETs

- Insulinoma
- Glucagonoma
- VIPoma
- Pancreatic polypeptidoma



Foregut (前腸)

- Thymus
- Esophagus
- Lung
- Stomach
- Pancreas
- Duodenum

Midgut (中腸)

- Appendix
- Ileum
- Cecum
- Ascending colon

Hindgut (後腸)

- Distal large bowel
- Rectum

神經內分泌腫瘤的發生率

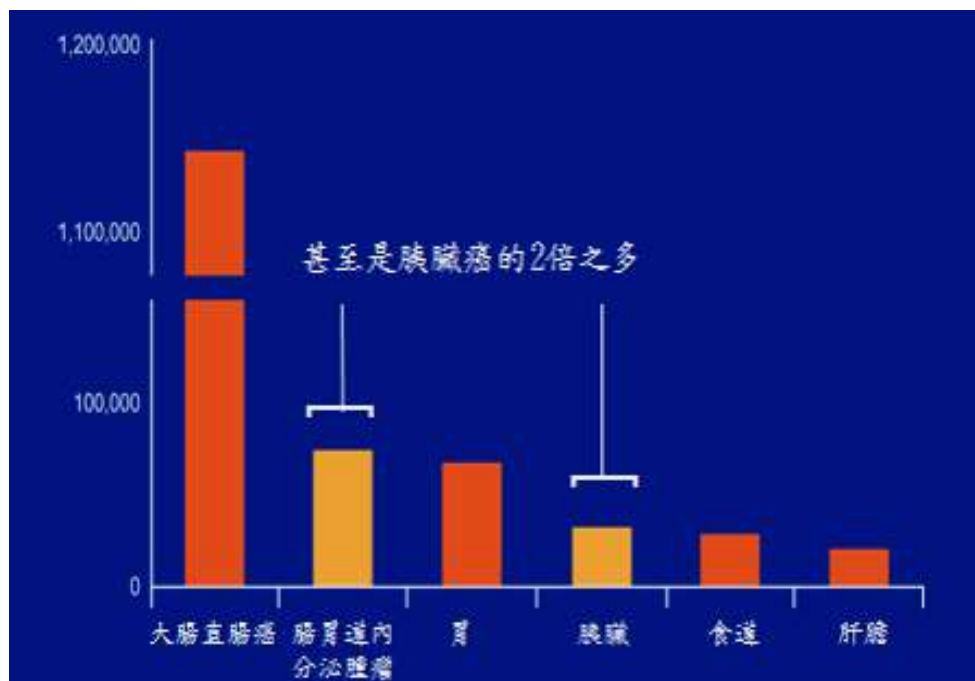
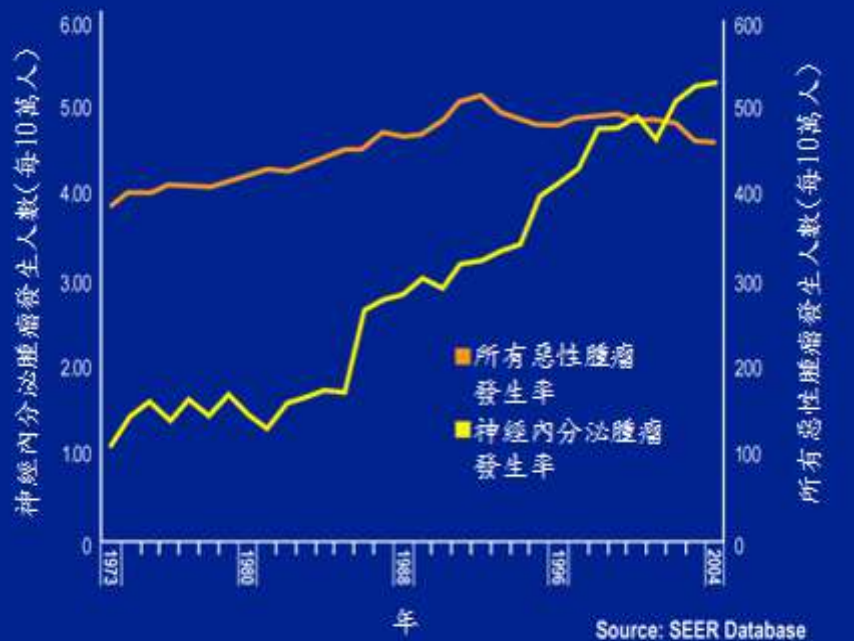
神經內分泌腫瘤的發生率正急遽的增加！

- 依據美國臨床腫瘤醫學雜誌報導，過去29年來，神經內分泌腫瘤的疾病發生率在美國急劇上升5倍，由1973年的每10萬人口有1.09人患病，上升至2004年的每10萬口有5人患病。發生率增加超過5倍！
- 依國衛院研究，在台灣每年的新增病患由1996年的每10萬人口有0.3人患病，上升至2008年的每10萬口有1.51人患病約**347位**。

神經內分泌腫瘤的發生率與盛行率被低估

神經內分泌腫瘤發生率較
其他惡性腫瘤上升得更快

在腸胃道惡性腫瘤中，神經內分泌腫瘤
盛行率排名第二，僅次於大腸直腸癌

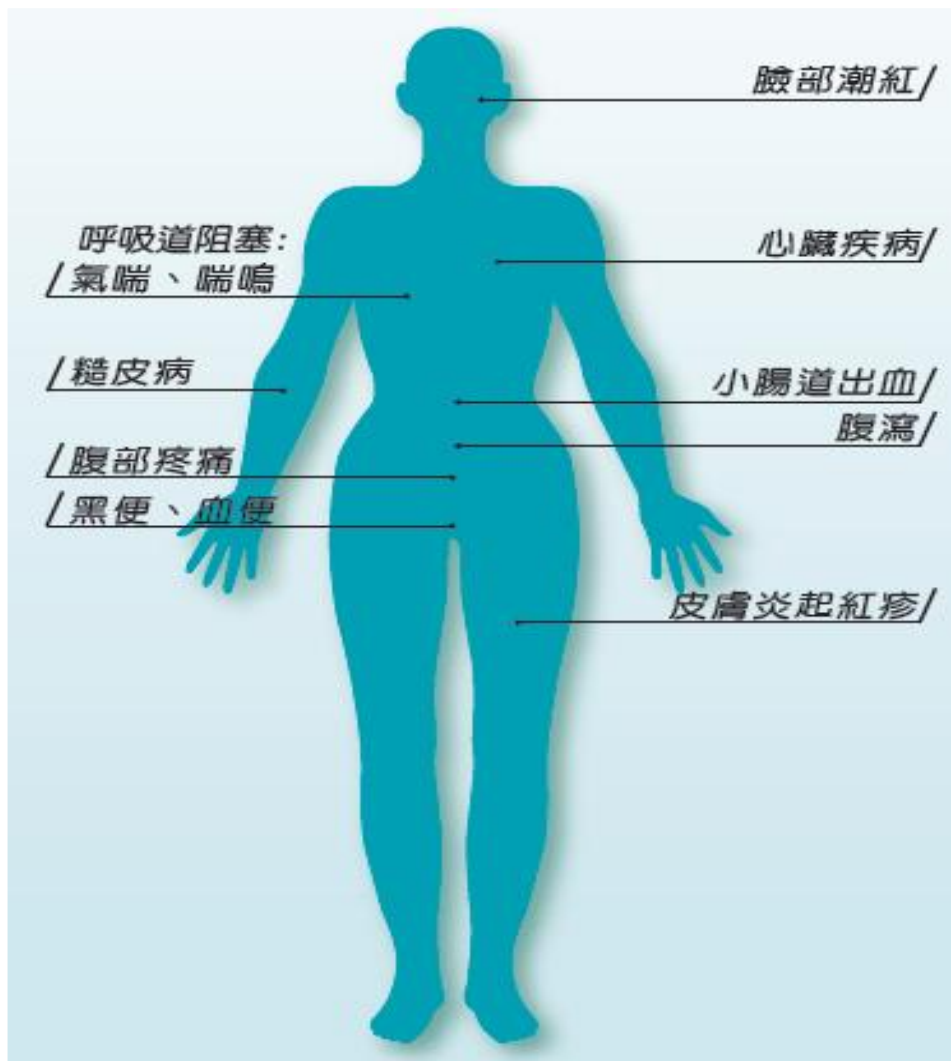


神經內分泌腫瘤的症狀

- 神經內分泌腫瘤全部是惡性的，病患的病徵依腫瘤分泌的荷爾蒙特性而有不同的表現，包括咳嗽、腹瀉、盜汗、低血糖、腹痛及臉紅等，有50%至95%患者會發生肝臟或遠處轉移。
- 有許多的神經內分泌腫瘤包括類癌、胰島素瘤、胃泌素瘤以及血管活性腸胜肽腫瘤等，因為在腫瘤早期的時候，這些症狀通常是輕微的或者沒有症狀，所以腫瘤診斷常常拖到晚期的時候才得以被確立。



神經內分泌腫瘤因原發生部位不同 分泌不同的荷爾蒙而產生不同的臨床症狀



症狀不易分辨常導致病人需花 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
distant metastases

23%

局部
regional spread

未轉移

轉移

Source: SEER Database

6年確診

Time
time

功能性神經內分泌腫瘤的診斷

1. 間歇性的低血糖現象，例如心悸、盜汗、饑餓感或頭昏等。
2. 持續性腹瀉並臉部潮紅。
3. 覆發性且難治的十二指腸潰瘍。

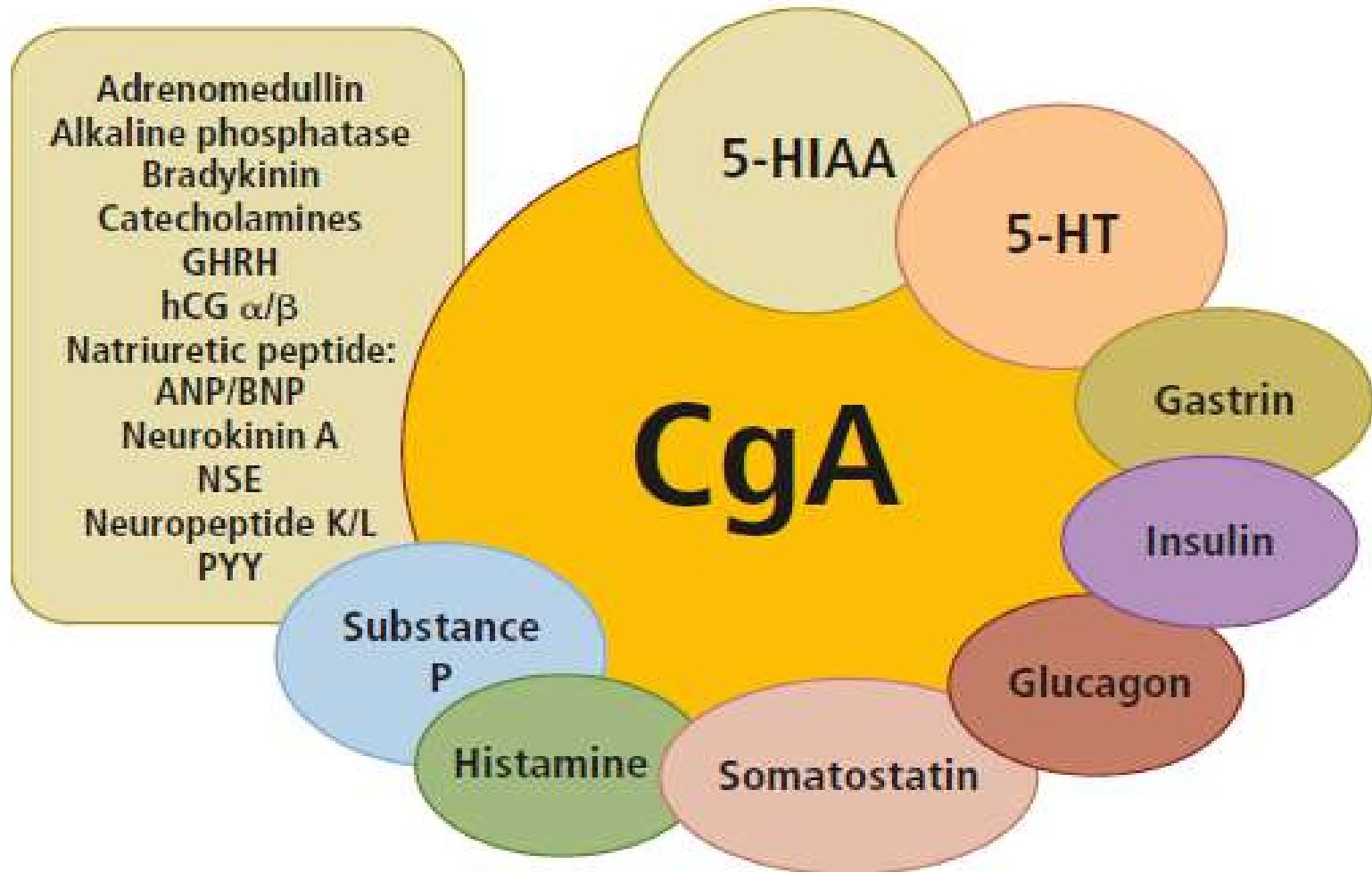


神經內分泌腫瘤的診斷

- 對於懷疑罹患神經內分泌腫瘤的病人，可用的診斷方法包括：
 - 血液測定可能相關的荷爾蒙，如胰島素、胃泌素、昇糖素、**VIP**、**5-HIAA**、**Chromogranin-A** 及 **B** (嗜鉻粒蛋白-A/B)等
 - 以及施行內視鏡檢(超音波)、腹部電腦斷層攝影、核磁共振、核醫檢查等。
- 有超過百分之五十的病人診斷的時候已經出現腫瘤轉移的現象。因此對於神經內分泌腫瘤的診斷迫切需要多科整合的團隊治療



神經內分泌腫瘤的特殊血液檢驗



多發性內分泌腫瘤 (MEN)

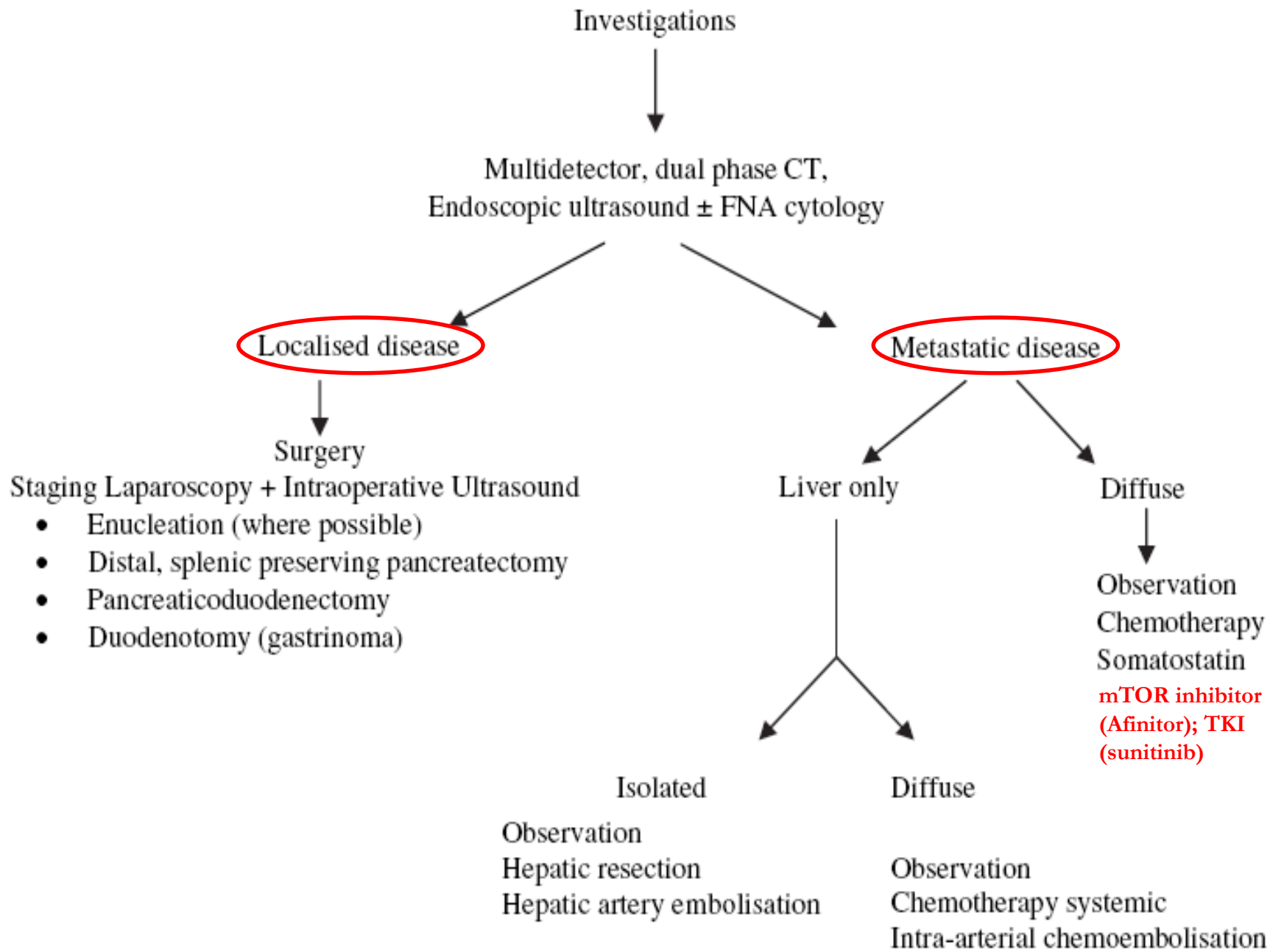
- 屬於家族性的多發內分泌腫瘤，分為第一型及第二型。
 - **第一型**：影響腺體包括腦下腺、副甲狀腺、胰臟
 - **第二型**：影響腺體包括甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺



外科手術治療的原則

- 儘量手術切除。
- 如果不能完全切除，也可儘量減少腫瘤的體積。
- 如果有單邊的肝臟轉移，可考慮施行肝葉切除。
- 如果有雙葉的肝臟轉移，可考慮施行肝切除甚至肝臟移植。





(O'Grady HL and Conlon KC 2008;34: 324-332 EJSO)

Investigations

Multidetector, dual phase CT,
Endoscopic ultrasound ± FNA cytology

Localised disease

Metastatic disease

Surgery

Staging Laparoscopy + Intraoperative Ultrasound

- Enucleation (where possible)
- Distal, splenic preserving pancreatectomy
- Pancreaticoduodenectomy
- Duodenotomy (gastrinoma)

Liver only

Diffuse

Observation
Chemotherapy
Somatostatin

mTOR inhibitor
(Afinitor); TKI
(sunitinib)

Isolated

Diffuse

Observation

Hepatic resection

Hepatic artery embolisation

Observation

Chemotherapy systemic

Intra-arterial chemoembolisation

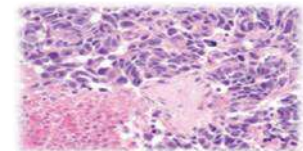
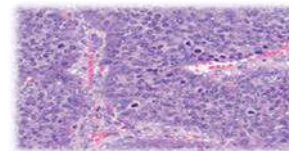
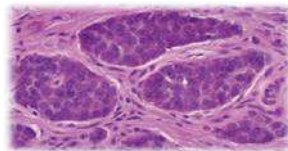
(O'Grady HL and Conlon KC 2008;34: 324-332 EJSO)

WHO Classification 2000: NET Grouped By Prognostic Factors

Prognosis of Patients With NET

Good

Poor



	Well-differentiated neuroendocrine tumour ^{1,2}	Well-differentiated neuroendocrine carcinoma ^{1,2}	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma ²
Biological behavior	Benign or uncertain malignancy	Low malignancy	High malignancy
Metastases	–	+	+
Ki-67 index (%)	< 2	> 2	>20
Infiltration, angioinvasion, necrosis	–	+	+
Tumour size	≤ 2 cm > 2 cm ^a	> 2 cm > 3 cm ^a	Any size

^apancreatic NET

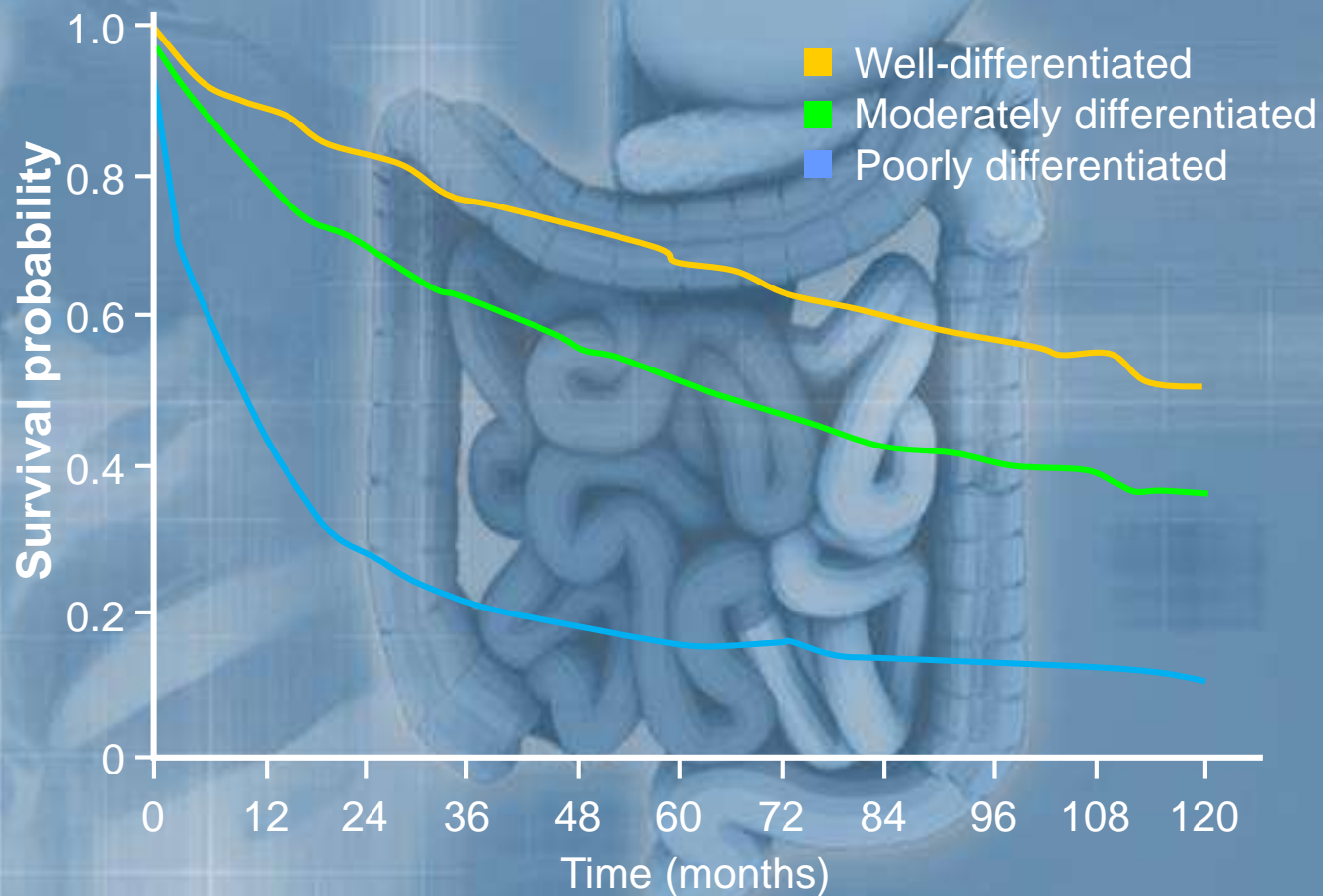
Neuroendocrine Neoplasms: NENs of the Gastroenteropancreatic (GEP) System

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET)* 2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)*	1. NET G1 (carcinoid) 2. NET G2*
	3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/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.		

Comparison of the WHO classifications of pancreatic neuroendocrine neoplasms

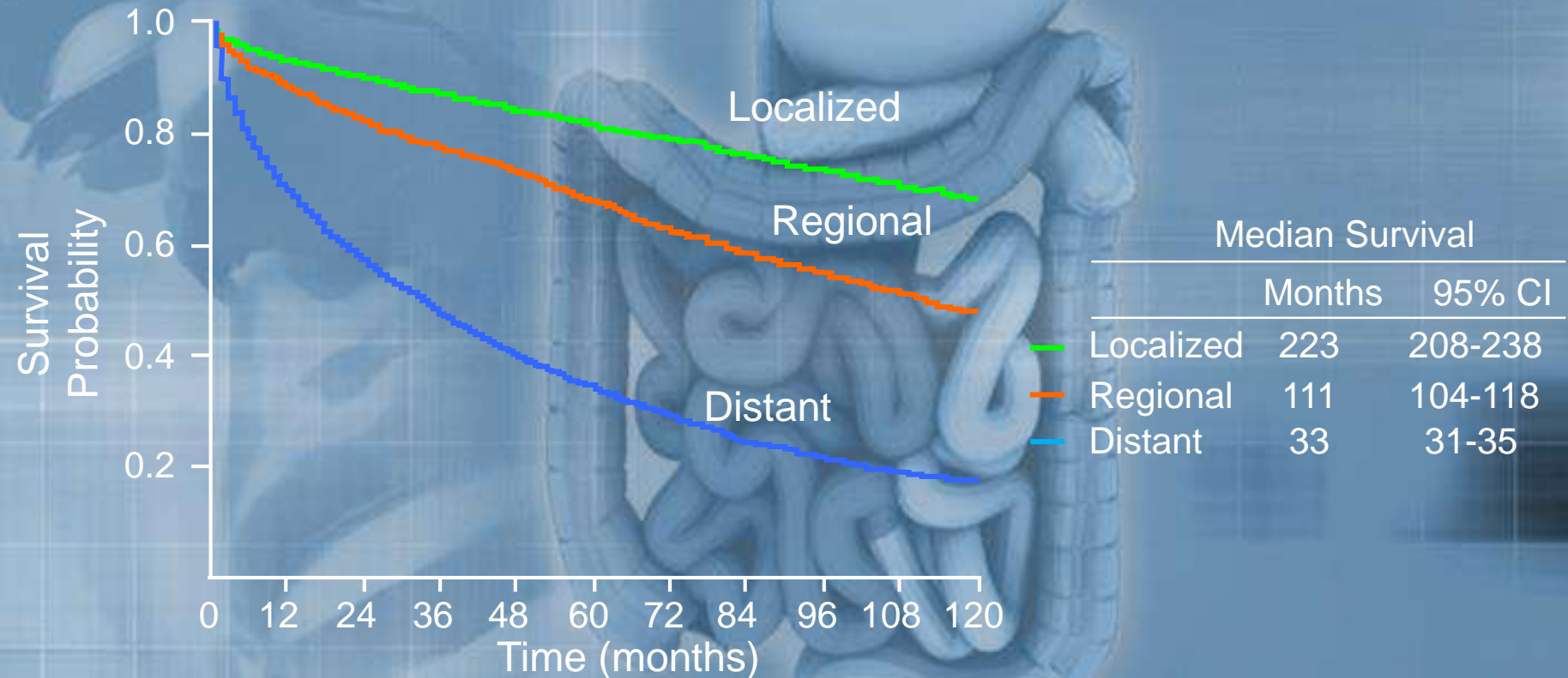
WHO 1980	WHO 2000/2004	WHO 2010	WHO 2017
Islet cell tumour (adenoma/ carcinoma)	Well-differentiated endocrine tumour/carcinoma (WDET; WDEC)	Neuroendocrine tumour NET G1/G2	Neuroendocrine tumour NET G1/G2/G3 (Well differentiated neuroendocrine neoplasm)
Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	Neuroendocrine carcinoma NEC G3 large or small cell type	Neuroendocrine carcinoma NEC G3 (Poorly differentiated neuroendocrine neoplasm), large or small cell type
	Mixed exocrine-endocrine carcinoma MEEC	Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma MANEC	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm MINEN
Pseudotumour lesions	Tumour-like lesions (TLL)	Hyperplastic and preneoplastic lesions	

GEP NET Survival by Tumour Differentiation



Moderately differentiated is not defined by WHO, only defined in the US

Survival of Patients with Well and Moderately Differentiated NET



Data from an analysis of 35,825 cases of NET identified in the SEER registries

Grading ENET and AJCC

ENET/AJCC		
Grade	Mitotic count (10 HPF)*	Ki-67 index (%)**
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

*10 HPF: high power field = 2 mm², at least 40 fields (at 40 × magnification) evaluated in areas of highest mitotic density.

**MIB1 antibody; % of 2,000 tumour cells in areas of highest nuclear labeling.

Correlation Between Tumour Grade and Survival



Grading proposal for NET*		
Grade	Mitotic count (10 HPF)	Ki67 index (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

* ENET and AJCC grading system

Rindi G, et al. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401.
 Rindi G, et al. *Virchows Arch.* 2007;451:757-762.
 Pape UF, et al. *Cancer.* 2008;113:256-265.

長庚醫院的手術經驗統計 (n=101)

- **Enucleation: 24**
- **Spleen-preserving distal pancreatectomy: 24**
- **Distal pancreatectomy + splenectomy: 17**
- **Whipple's operation: 10**
- **Subtotal pancreatectomy: 5**
- **Nearly total pancreatectomy + splenectomy: 1**

Others: Biopsy: 19

EUS-guided aspiration/cytology: 1

Pancreatic NETs (n=101)

局部性腫瘤

(n=68, 67.3%)

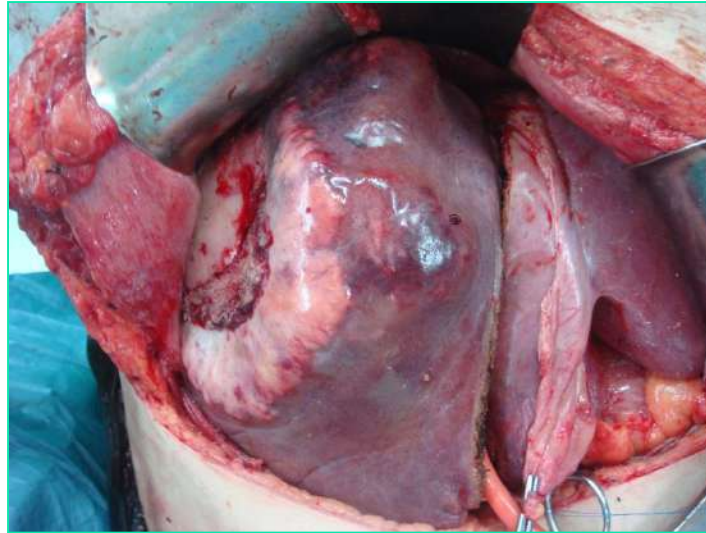
- Functional (n=40)
 - insulinoma : 40
- Nonfunctional (n=28)

轉移性腫瘤

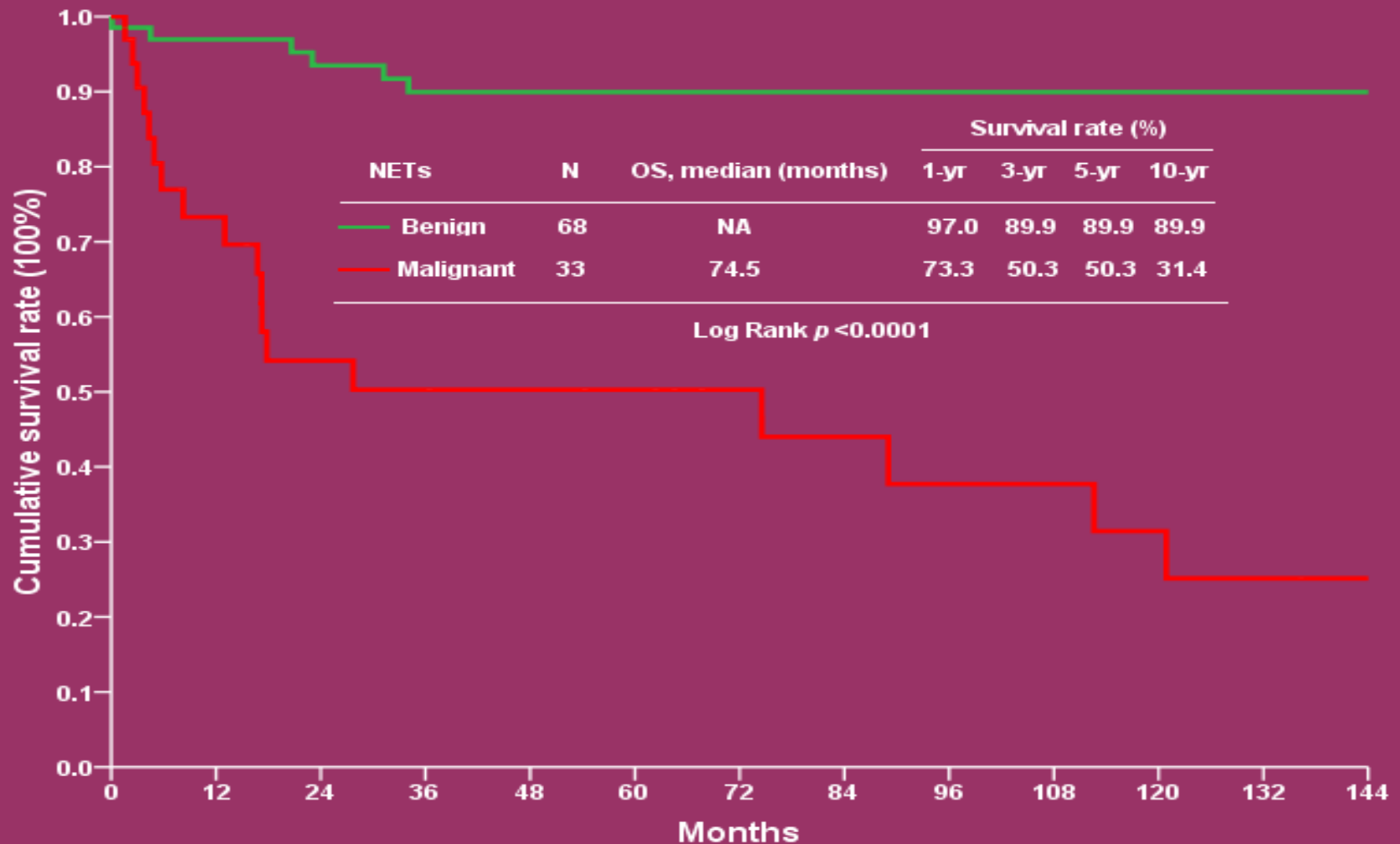
(n=33, 32.7%)

- Functional (n=7)
 - gastrinoma: 2
 - VIPoma: 4
 - insulinoma :1
- Nonfunctional (n=26)

巨大胃神經內分泌腫瘤病右肝轉移 的手術治療案例



Kaplan-Meier overall Survival curves of 101 pts. with Loco-regional / Malignant P-NET



- Median follow-up time: 78.0 m (0.1 -243.4)
- Last follow-up date: Dec. 31, 2012
- Loco-regional: died 6* (8.8%); Alive 62 (91.2%) * mortality:1 ; expired of other reasons:4; expired of disease:1
- Carcinoma: died 19 (57.6%); Alive 14 (42.4%)

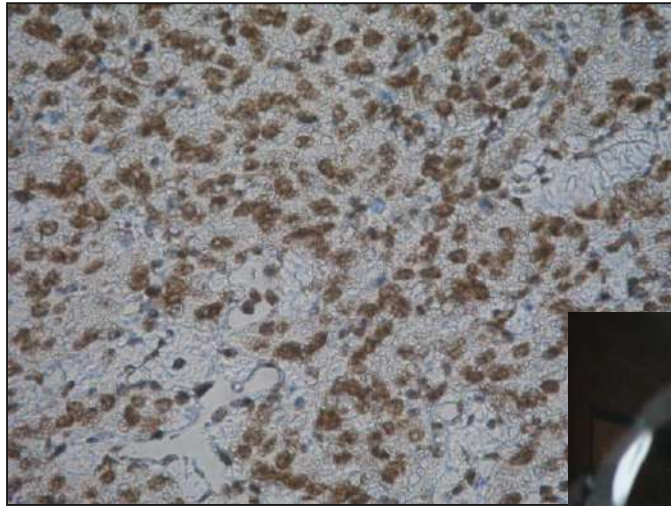
神經內分泌腫瘤的治療：跨領域團隊

- 雖然手術可以幫助病患症狀的緩解，但是很少能夠達到治療疾病痊癒的目的，然而**手術切除合併體泌素類似物的藥物治療**，是目前國際治療的標準方針之一
- 這也成為了目前治療神經內分泌腫瘤的標準方式，因為可能延緩腫瘤的進展以及改善症狀，而**長效型體泌素類似物**更是劃時代的進步
- 此外，血管內皮生長因子的小分子**標靶治療藥物與mTOR的抑制劑藥物**也佔了重要的一席之地

特別提醒，傳統放療、化療，對90%的惡性神經內分泌腫瘤並無效果，非治療首選



以標靶藥物治療轉移性神經內分泌瘤



2012/09: Chest CT
CgA: 483



2013/02: Chest CT
CgA: 112



Case 1: M/42 Improved

神經內分泌腫瘤的預後

- 超過**百分之五十**的病人診斷時已出現腫瘤轉移的現象平均存活期僅**2.5年**
- **惡性腫瘤**具有再發或轉移的特性，因此病人五年的存活比率大約只有**55%**
- 惡性患者會漸變成局部腫瘤擴散或遠方器官轉移，**原位腫瘤**的五年存活率近五成，發生在胰臟約有八成；若發生**遠端轉移**，生存機會則只有一至二成



神經內分泌腫瘤 世界覺醒日

鑒於民眾對神經內分泌腫瘤普遍陌生與輕忽，世界神經內分泌腫瘤 (NET) 協會2010年宣佈11月10日為神經內分泌腫瘤世界覺醒日，提醒加強對NET的認識，以期及早發現

沒有警覺
就無法察覺

神經內分泌腫瘤 十大警訊




咳嗽



反覆性胃潰瘍



皮膚炎



心悸



氣喘



發熱



低血糖
嚴重飢餓感



盜汗



熱潮紅



慢性腹瀉



Worldwide NET Cancer Awareness Day

November 10, 2010

If you don't suspect it, you can't detect it.



美國...



新加坡...

國內醫界也串連11家醫學中心，針對自我評估高風險者
免費提供神經內分泌腫瘤專屬生物標記檢測

11家醫療院所響應第四屆神經內分泌腫瘤 世界覺醒日 提醒民眾及早發現 適切治療

洽詢科別：

腸胃道外科醫師

腸胃道腫瘤科醫師

林口長庚

中榮, 中國附醫

嘉義長庚

成大

基隆長庚

台大, 馬偕, 北榮

高雄長庚, 高醫

