

神經內分泌瘤之內科治療

THINK ZEBRA

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



林口長庚醫院腫瘤科 謝佳訓

20/Apr/2019

2019年度神經內分泌瘤病友座談會

不以開刀為治癒手段的神經內分泌瘤內科治療

細胞分化差 (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

功能性

非功能

化學治療

症狀治療

賀爾蒙治療
Lanreotide
Octreotide +/-
標靶治療
Everolimus
(腸道、胰臟)
Sunitinib
(胰臟)
或DTIC為主的
化學治療

標靶治療
Everolimus
(腸道、胰臟)
Sunitinib
(胰臟)
賀爾蒙治療
Octreotide
(小腸)
或DTIC為主的
化學治療

緩解性手術、經肝動脈栓塞 (TACE)
超音波高頻燒灼 (RFA)

化療 (Streptozocin)

Drug/Study	No. patients	Response rate	Stable disease	Survival endpoint
PNETs				
Broder, 1973 (phase II)* [31]				
Streptozocin	52	37%		
Moertel, 1980 (phase III)* [32]	84			
Streptozocin	42	36%		Med OS = 16.5 mo(s)
Streptozocin/5-FU	42	63%		Med OS = 26 mo(s)
		$p < .01$		$p = NS$
Moertel, 1992 (phase III)* ^a [33]	105			
Streptozocin/5-FU	34	45%		Med OS = 1.4 years, 6.9 mo(s)
Streptozocin/doxorubicin	38	69%		Med OS = 2.2 years, TTP = 20 mo(s)
		$p = .05$		$p = .004, .001, respectively$
Moertel, 1991 (phase II)* [37]				
Cisplatin/etoposide	14	0%		
Turner, 2010 (phase II) [38]				
Cisplatin/5-FU/streptozocin	47	38%		
Ramanathan, 2001 (phase II)* [39]				
Dacarbazine	50	34%		
Kulke, 2006 (phase II) [40]				
Temozolomide/thalidomide	11	45%		
Kulke, 2006 (phase II) [42]				
Temozolomide/bevacizumab	18	24%		
Saltz, 1994 (phase II)* [50]				
Alpha-interferon/5-FU	7	14%	57%	

單用有36-37%有效
率, 合用可到45-69%

其他藥物還有DTIC,
doxorubicin,
Etoposide, TMZ,
Thalidomide, avastin,
IFN, 5FU, mTORi
(Phase II而已)



- 2011年以前, streptozocin 是唯一被世界各國認可的化療藥物

Questionable Efficacy in Non-pancreatic NETs

Drug/Study	No. patients	Response rate	Stable disease	Survival endpoint
Duran, 2006 (phase II) [20]				
Temsirolimus	15	6.7%	58.3%	TTP = 6 mo(s)
Carcinoids				
Engstrom, 1984 (phase II/III)* [45]	172			
Streptozocin/5-FU	86	22%		Med OS = 64 wk(s)
Doxorubicin	86	21%		Med OS = 48 wk(s) <i>p</i> = NS
Sun, 2005 (phase II/III)* ^d [46]	176			
Streptozocin/5-FU	88	16%		Med OS = 24.3 mo(s)
Streptozocin/doxorubicin	88	15.9%		Med OS = 15.7 mo(s) <i>p</i> = NS
Moertel, 1991 (phase II)* [37]				
Cisplatin/etoposide	13	15%		
Turner, 2010 (phase II) [38]				
Cisplatin/5-FU/streptozocin	32	25%		
Bukowski, 1994 (phase II)* [47]				
Dacarbazine	56	16%		Med OS = 20 mo(s)
Kulke, 2006 (phase II) [40]				
Temozolomide/thalidomide	15	7%	68% ^b	2-year OS = 61% ^c
Kulke, 2006 (phase II)* [42]				
Temozolomide/bevacizumab	16	0	92%	
Bajetta, 1993 (phase II)* [49]				
Recombinant interferon-alpha 2a	49	10%		
Saltz, 1994 (phase II)* [50]				
Alpha-interferon/5-FU	14	7%	57%	
Andreyev, 1995 (phase II)* [51]				
Interferon-alfa 2b/5-FU	15	47%	33%	

- 對於胰臟以外的神經內分泌瘤，療效不確定；
- 毒性大。

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%。
- 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。
- 預後不佳。

干擾素(Interferon)

- 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。

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
Sunitinib 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, bevacizumab

全民健康保險藥品給付規定 -Sunitinib (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：(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, Afinitor)

- 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。

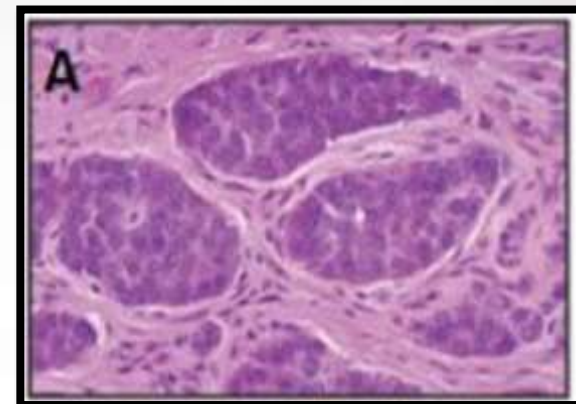
功能性神經內分泌瘤的常見疾病特色



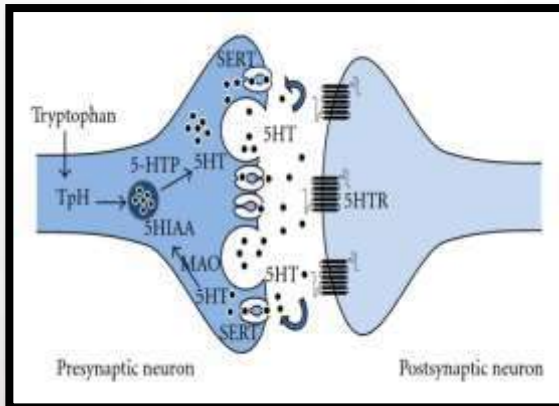
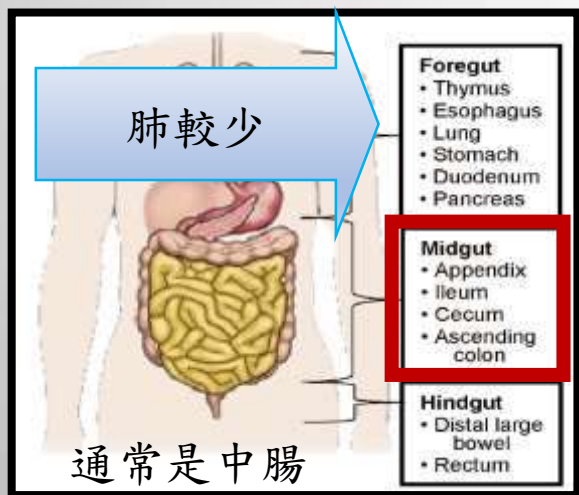
根據美國全國大資料庫



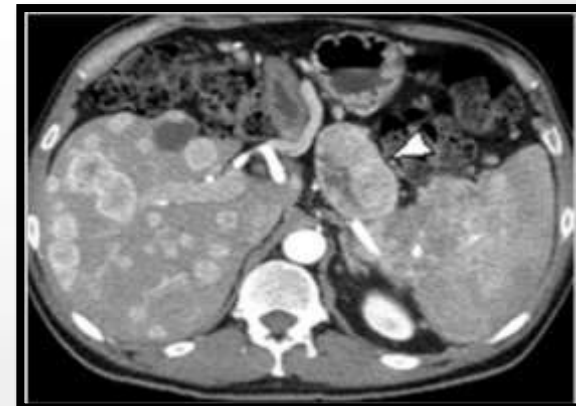
是一種副腫瘤症狀



通常分化良好



跟神經突觸有關的分泌



同時存在肝轉移時，會強化功能性症狀

功能性神經內分泌瘤的常見症狀



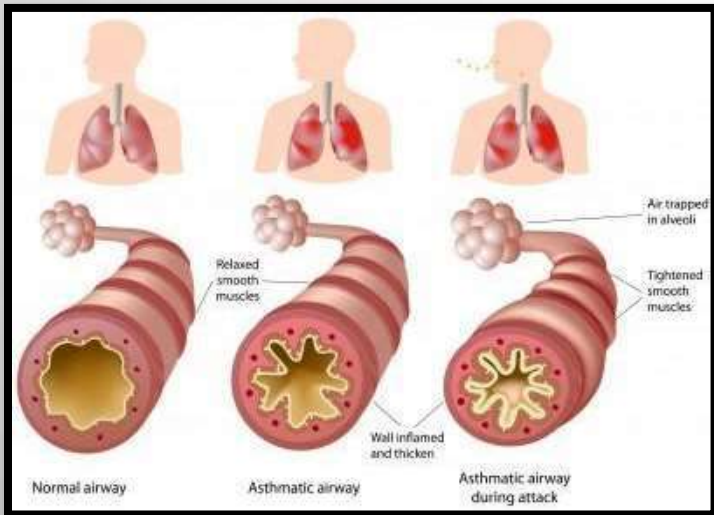
皮膚陣發性紅疹、潮熱



低血壓



腹絞痛



支氣管痙攣

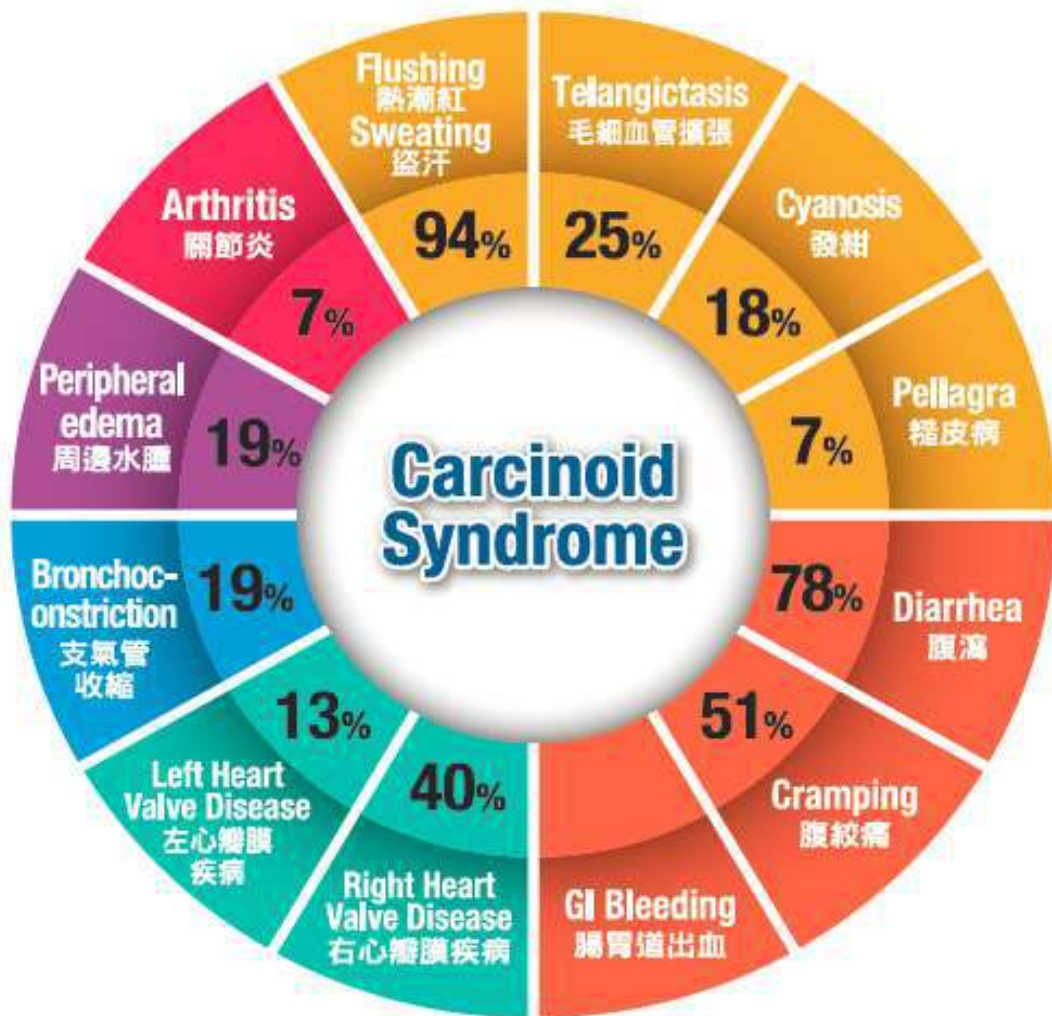


腹瀉

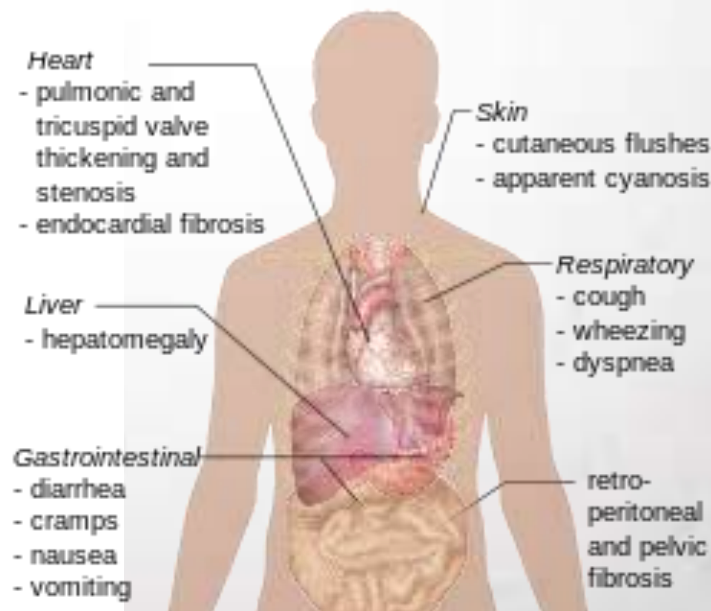


其他奇怪的症狀

功能性神經內分泌瘤的常見症狀



有時候會有情緒、思路障礙

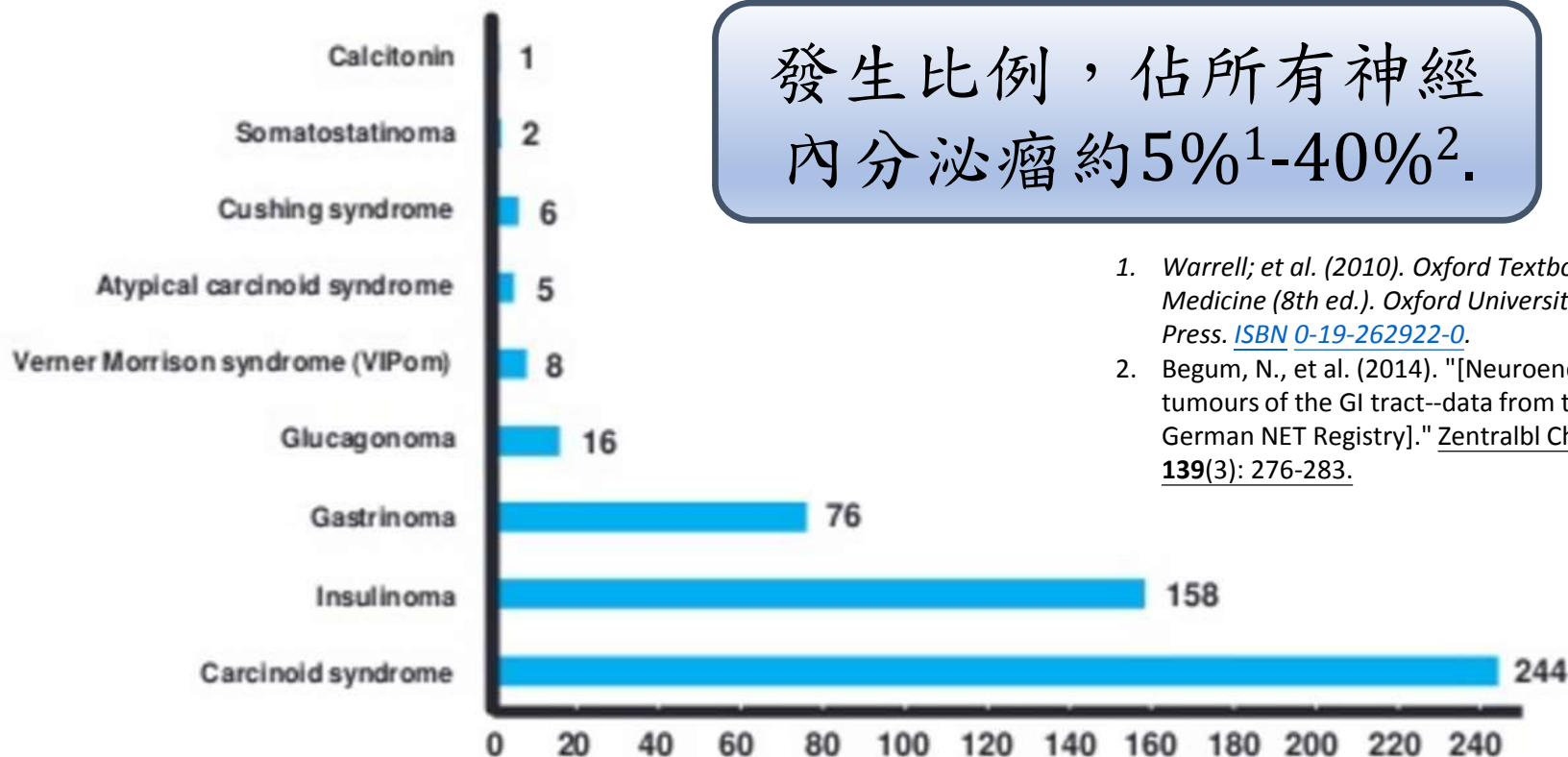


Hormone Hypersecretion Syndromes (= Functioning NET)

Functioning: 39.5% (553)

Non-functioning: 60.0% (836)

Unclear: 0.5% (11)

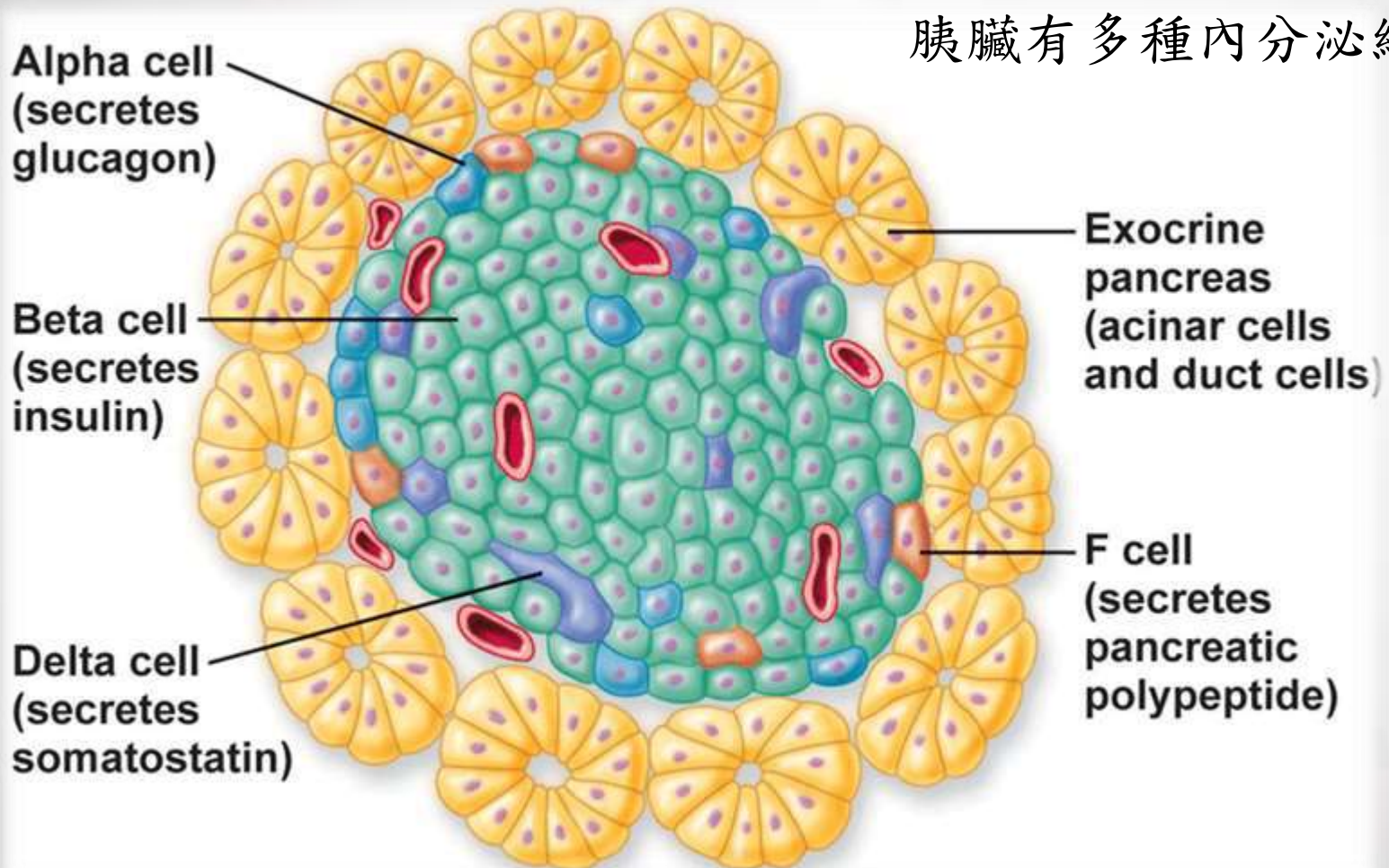


發生比例，佔所有神經內分泌瘤約5%¹-40%²。

1. Warrell; et al. (2010). *Oxford Textbook of Medicine (8th ed.)*. Oxford University Press. ISBN 0-19-262922-0.
2. Begum, N., et al. (2014). "[Neuroendocrine tumours of the GI tract--data from the German NET Registry]." *Zentralbl Chir* 139(3): 276-283.

另外一種理解方式： 根據分泌的細胞來源區分

胰臟有多種內分泌細胞

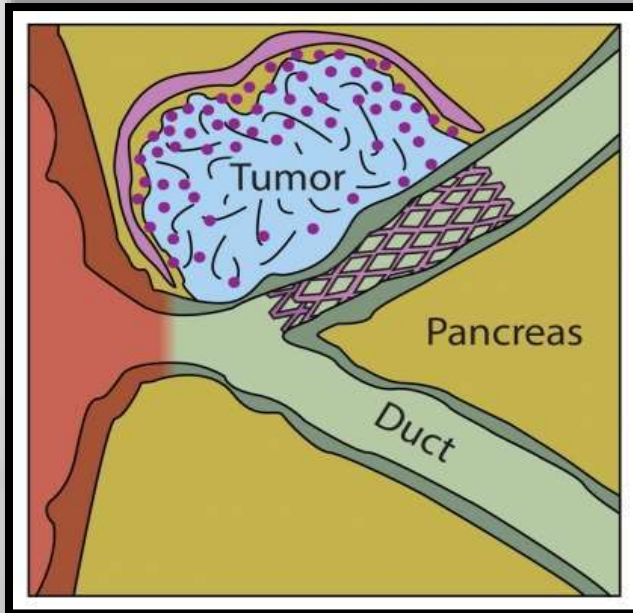


最早的功能性內分泌瘤 就是根據細胞來源分類

Tumor	Likelihood of Malignancy	Secreted Hormone	Clinical Syndrome(s)
Glucagonoma	Very high 升糖激素	Glucagon α cells	Diabetes, dermatitis
Insulinoma	Usually benign 胰泌素	Insulin β cells	Hypoglycemia
Somatostatinoma	Very high 生長抑泌素	Somatostatin δ cells	Mild diabetes
Gastrinoma	Very high 胃泌素	Gastrin G cells	Peptic ulcer disease
Carcinoid 類癌素	Enterochromaffin cells	Serotonin	Most are clinically silent
VIPoma	High 活性腸胜肽素	Vasoactive intestinal peptide δ cells	Verner-Morrison syndrome; characterized by watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria
胰多胜肽素			
PPoma	Very high PP cells	Pancreatic polypeptide	None known

From the National Cancer Institute^[3]; National Comprehensive Cancer Network^[4]; Marini F, et al^[5]; Öberg K, et al.^[6,7]

功能性神經內分泌瘤之內科治療原則



治療功能性神經內分泌瘤的 內科考慮因素

▶ 病人情況

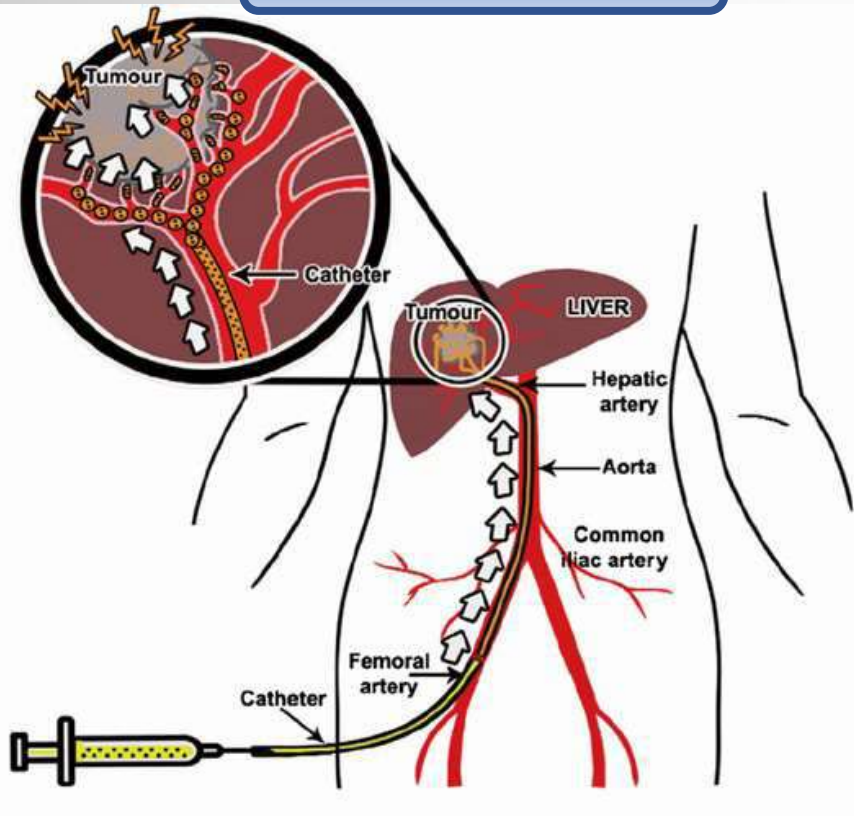


▶ 腫瘤情況

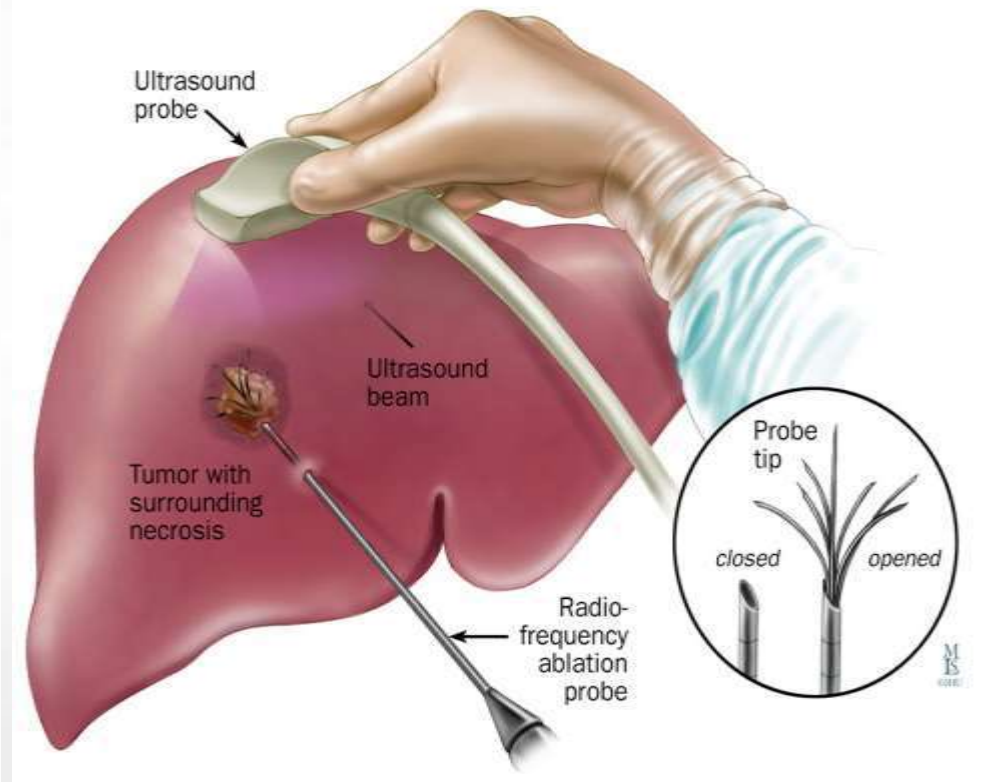


內科治療合併局部治療

肝動脈栓塞



局部超音波燒灼



內科治療的選擇種類-全身藥物

(一)功能性控制之藥物



短效，一天三次



長效，一個月一次

- 由8個胺基酸所組成的環狀胜肽，類似人類內生性荷爾蒙-somatostatin。
- 有效抑制生長激素及胃、腸、胰內分泌系統中胜肽的分泌（甚至包括胰島素及升糖激素）。
- 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**。

Octreotide可達成的功能性控制

84%
reduction
in flushing
(70%-90%;
n=92)

降低臉潮紅

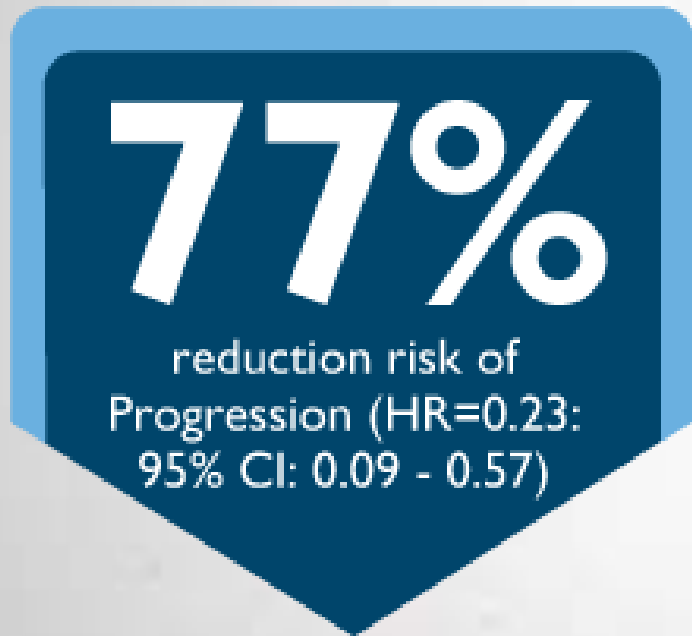
42%
reduction
in diarrhea
(30%-48%;
n=92)

降低腹瀉

1. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17:600-606.
2. Sandostatin® LAR® Depot [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2014.

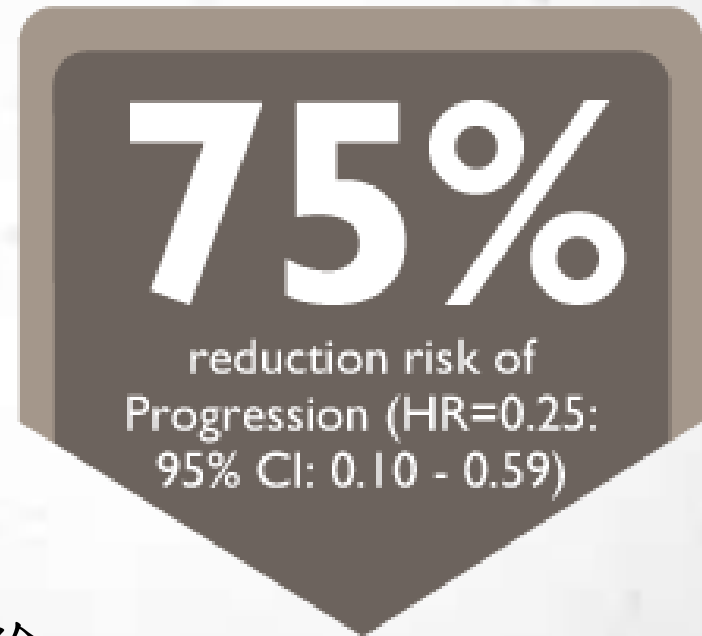
Octreotide也可協助抑制腫瘤

Functioning NET



功能性腫瘤可減少77%惡化風險

Nonfunctioning NET

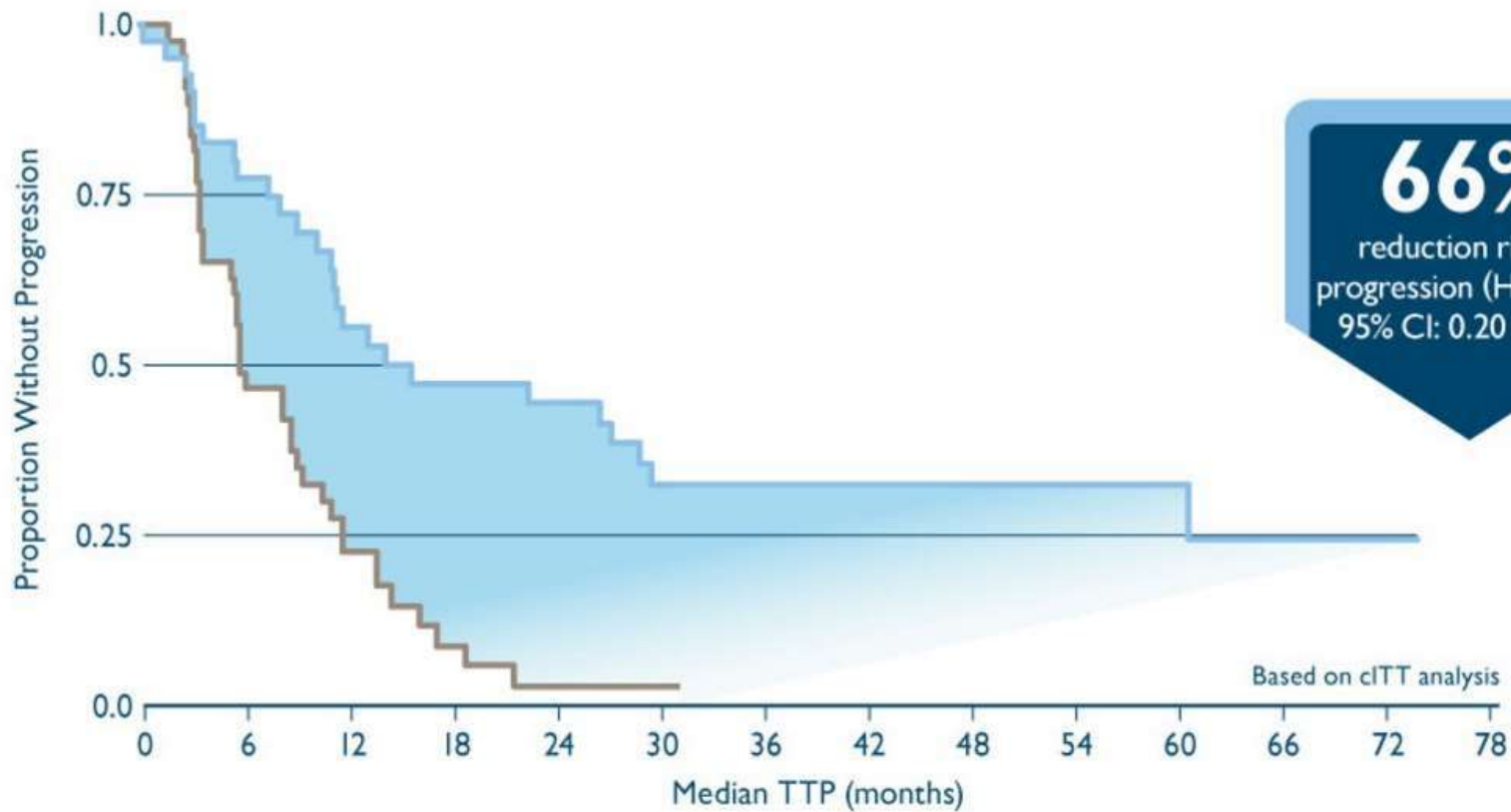


非功能性腫瘤也可

- Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-4663.

Octreotide LAR可延長惡化時間(PROMID)

Sandostatin® LAR® more than doubled TTP vs placebo²

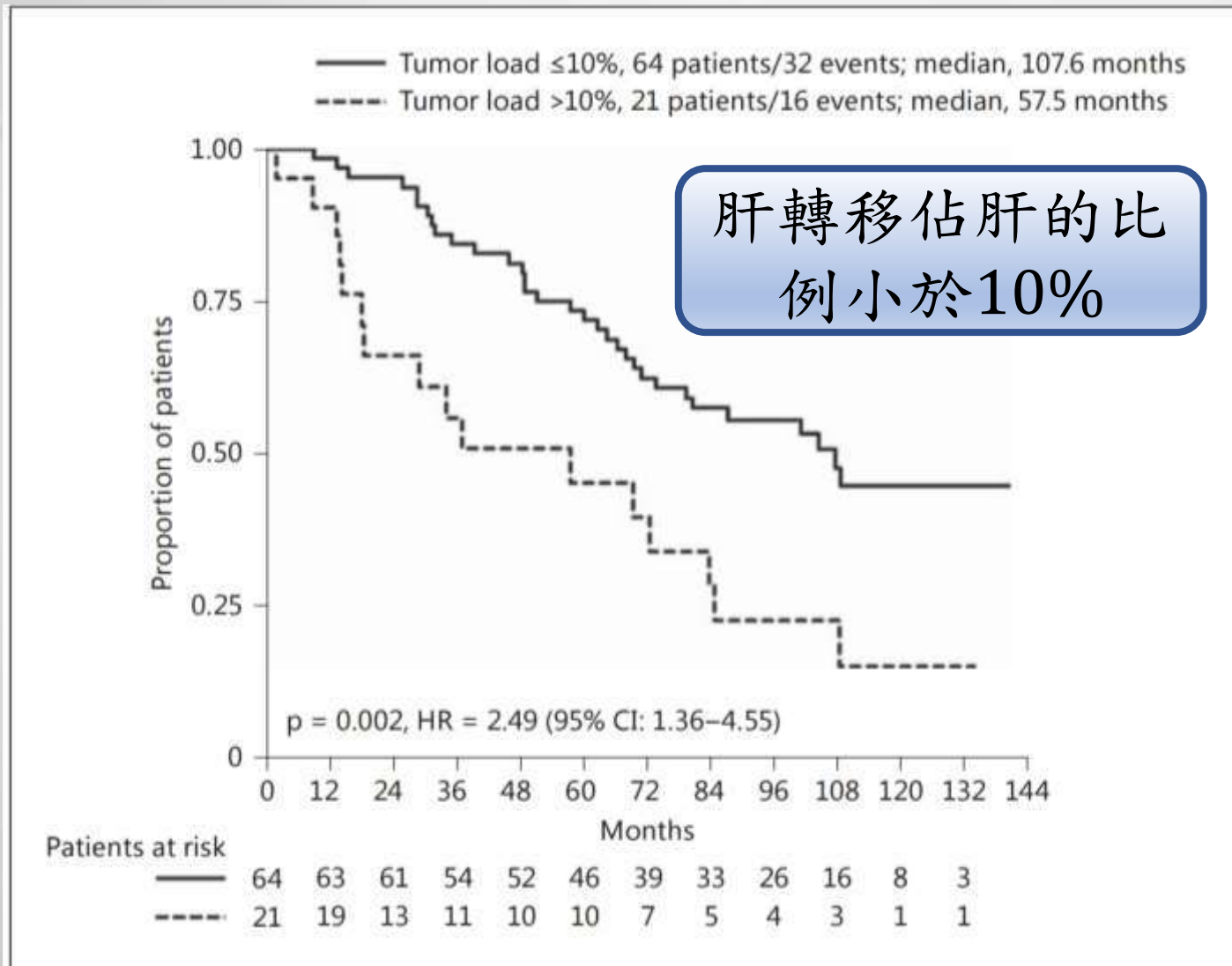


66%
reduction risk of
progression (HR=0.34;
95% CI: 0.20 - 0.59)

Sandostatin® LAR® 30 mg (n=42)
Median TTP=14.3 months [95% CI: 11.0-28.8]

Placebo (n=43)
Median TTP=6.0 months [95% CI: 3.7-9.4]

肝臟的轉移佔肝比例是重要預後因子



Octreotide (善得定)長效可能副作用

副作用

- 注射部位刺痛或灼熱感，發紅、腫脹，
- 胃腸道副作用包括厭食、噁心、嘔吐、痙攣性腹痛、腹脹、胃腸脹氣、下痢。

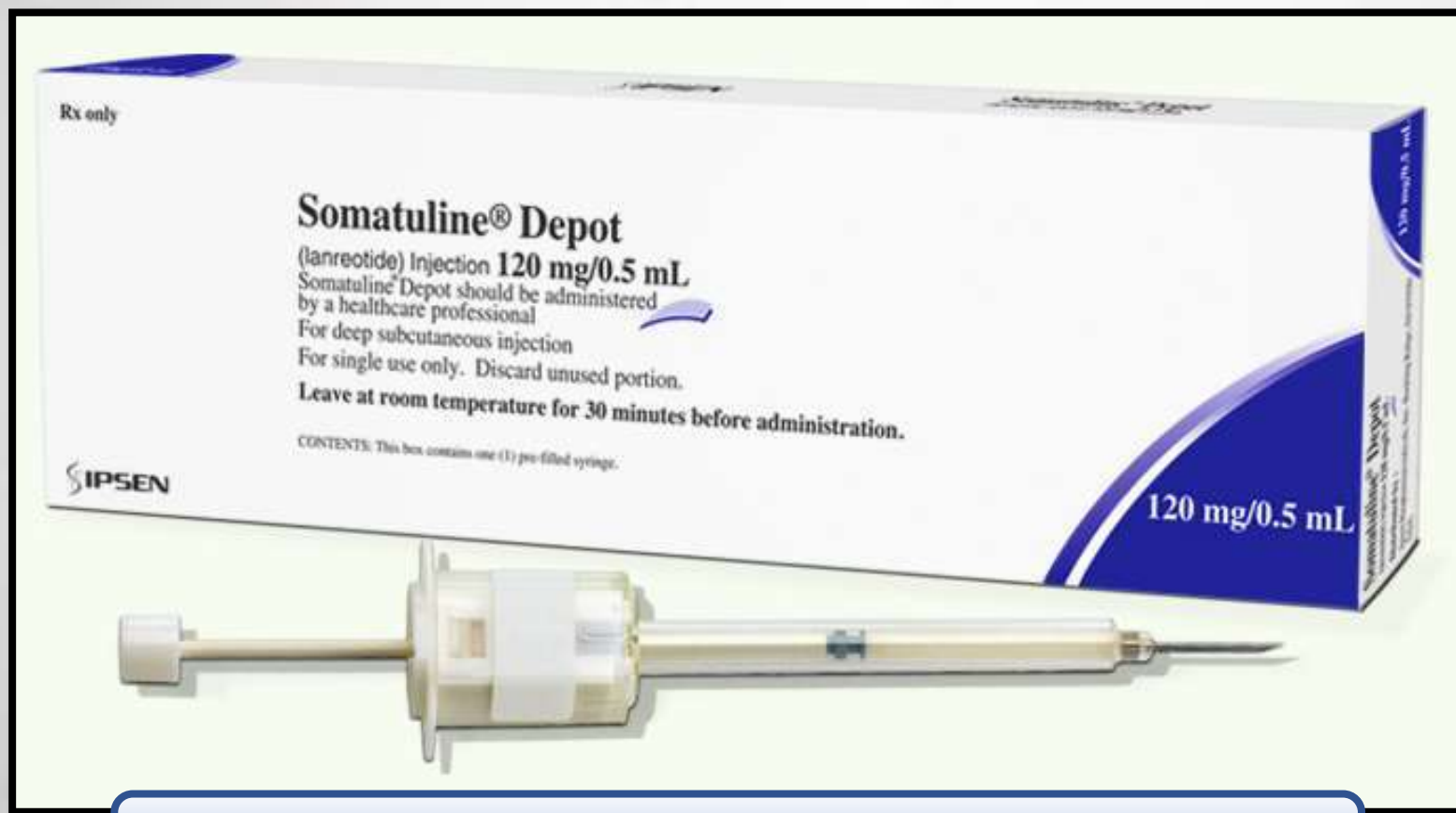
交互作用

- (心律控制藥物, Beta-blockers)與心律藥物一起使用有可能會增加心率降低的機會
- (巴金森氏症藥物, Bromocriptine)可能會增加吸收效率
- (與免疫調節藥物, Cyclosporine)可能會增加此藥物的血中濃度
- (與胰島素, insulin)可能會降低血中的insulin與glucagon分泌，可能需要調節抗血糖藥物的劑量
- (與靜脈營養品不相容, Parenteral nutrition solutions.)

長效型Octreotide(善得定)健保給付規定

- 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)

內科治療的選擇種類-全身藥物 (一)功能性控制之藥物



舒得寧長效型注射凝膠劑，一個月一次

Lanreotide適用性

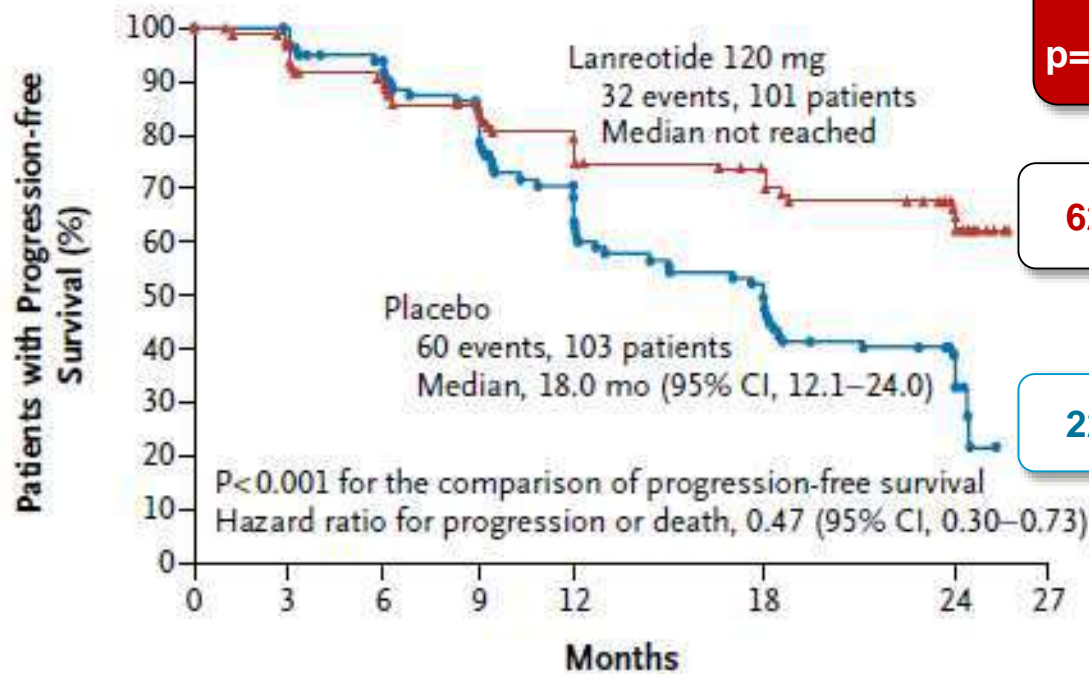
Tumor origin (%)		Tumor grade (%)		Hepatic tumor load (HTL) (%)	
Pancreas	45%	Grade 1	69%	0	16%
Midgut	36%	Grade 2	30%	>0% - ≤10%	35%
Hindgut	7%	(Ki-67 up to 10%)		>10% - ≤25%	15%
Unknown /other	13%	Unknown	1%	>25% - ≤50%	17%
				>50%	17%

舒得寧長效型注射凝膠劑適用於過去沒有快速惡化的神經內分泌腫瘤，原發部位適用性較廣

▶▶ 患者進入試驗時前三到六個月腫瘤都沒有惡化

Lanreotide AG比上沒有給這個藥物(CLARINET)

Primärer Endpunkt: PFS (ITT, n=204)



Lanreotide Autogel vs. placebo
 $p=0.0002$ HR=0.47 [95% CI: 0.30, 0.73]

62%

22%

Overall survival
19 vs. 17 deaths
(n.s.)

No. at Risk

	0	3	6	9	12	18	24	27
Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

Lanreotide健保使用條文

- 5.4.6.Lanreotide (如 Somatuline)
- (88/6/1、89/5/1、93/12/1、98/1/1、106/8/1)
- 1. (略)
- **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。



Summary

- 神經內分泌瘤的內科治療有：
 - (1) 化學治療
 - (2) 標靶治療
 - (3) 賀爾蒙治療
 - (4) 內科合併局部治療(TACE, RFA, 肝轉移開刀)
 - (5) 其他: PRRT(也算一種標靶核醫治療)、Y90(一種放射栓塞)

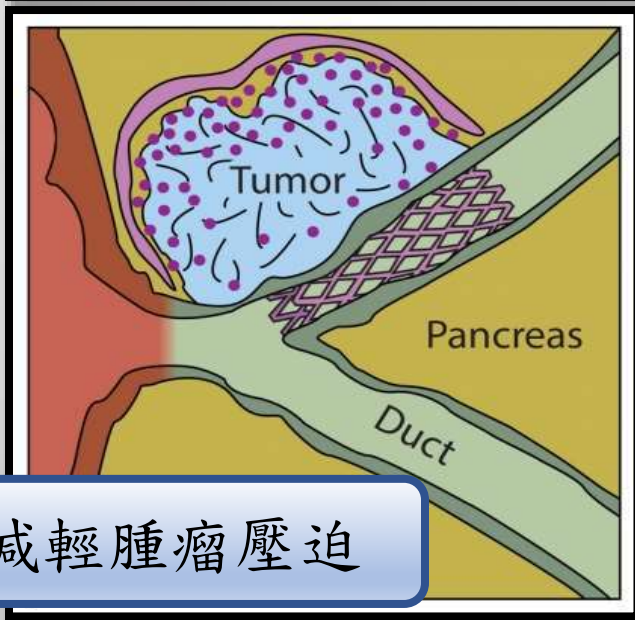
功能性神經內分泌瘤之內科治療原則



功能性控制



縮小腫瘤延緩惡化



減輕腫瘤壓迫



賀爾蒙治療

延長與癌症共存之時間，
找尋更好的治療之道

不以開刀為治癒手段的神經內分泌瘤內科治療

細胞分化差 (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

功能性

非功能

化學治療

症狀治療

賀爾蒙治療
Lanreotide
Octreotide +/-
標靶治療
Everolimus
(腸道、胰臟)
Sunitinib
(胰臟)
或DTIC為主的
化學治療

標靶治療
Everolimus
(腸道、胰臟)
Sunitinib
(胰臟)
賀爾蒙治療
Octreotide
(小腸)
或DTIC為主的
化學治療

緩解性手術、經肝動脈栓塞 (TACE)
超音波高頻燒灼 (RFA)

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.

未來進展-免疫治療 (Atezo in SCLC)

A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified October 2016 by Fox Chase Cancer Center

Sponsor:

Namrata Vijayvergia

Collaborators:

Fox Chase Cancer Center
Merck Sharp & Dohme Corp.

Information provided by (Responsible Party):

Namrata Vijayvergia, Fox Chase Cancer Center

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02939651

First received: October 3, 2016

Last updated: October 18, 2016

Last verified: October 2016

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

IMPORTANT: Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

[Find Studies](#)

[About Clinical Studies](#)

[Submit Studies](#)

[Resources](#)

[About This Site](#)

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

[Text Size](#) ▼

A Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Rare Cancers

This study is not yet open for participant recruitment. (see [Contacts and Locations](#))

Verified April 2017 by Olivia Newton-John Cancer Research Institute

Sponsor:

Olivia Newton-John Cancer Research Institute

Collaborator:

Bristol-Myers Squibb

Information provided by (Responsible Party):

Olivia Newton-John Cancer Research Institute

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02923934

First received: October 2, 2016

Last updated: April 4, 2017

Last verified: April 2017

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

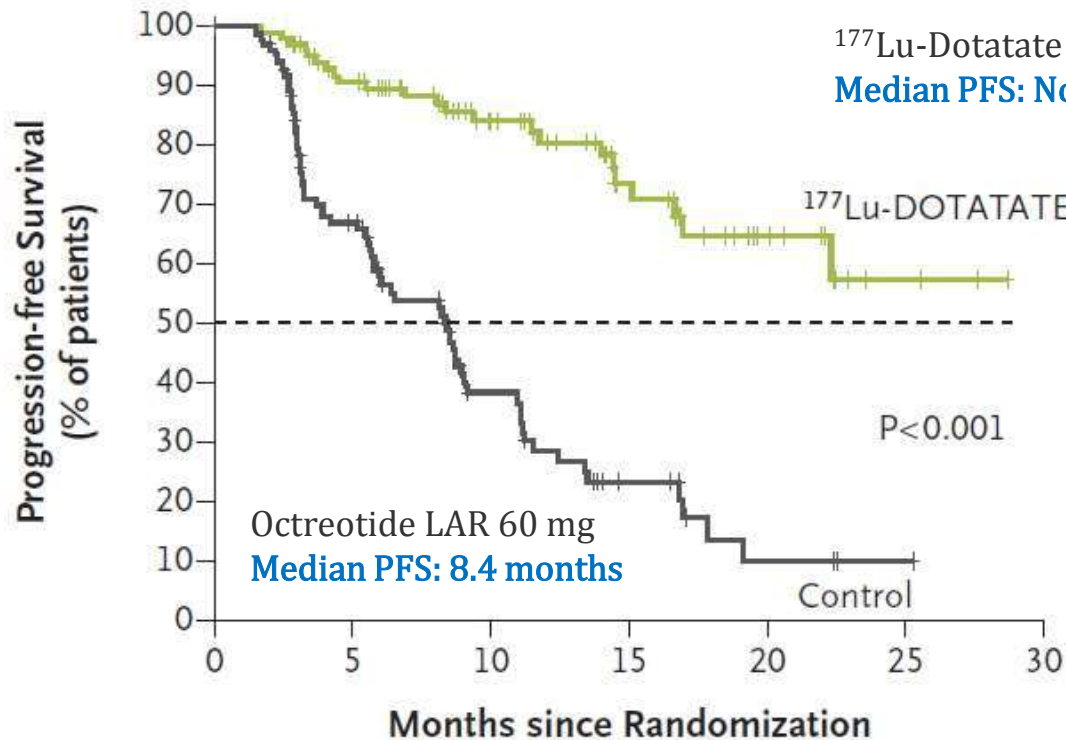
[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

¹⁷⁷Lu-DOTATATE Improves PFS

New in 2019

A Progression-free Survival



Hazard Ratio [95% CI] 0.21;
95% CI, 0.13 to 0.33
Risk reduction: 79%

No. at Risk

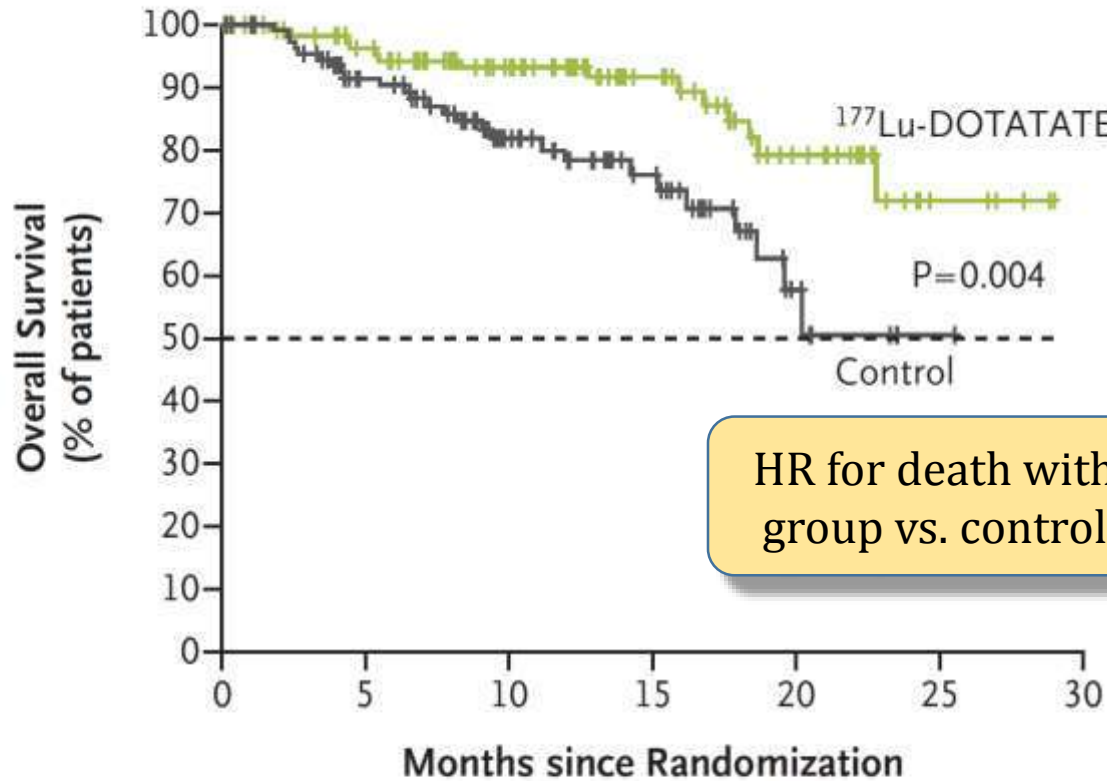
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

All progressions centrally confirmed and independently reviewed for eligibility (SAP)

^{177}Lu -DOTATATE Improves OS

New in 2019

B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk

^{177}Lu -DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0



Thank You
== For Your Attention ==