

Side Effect Management of NET therapy

臺北榮民總醫院

腫瘤個案管理師 陳淑慧

2019.04.13

神經內分泌瘤症狀

- 依據原發生部位不同、分泌不同的荷爾蒙，而會產生不同的臨床症狀。包括**咳嗽、氣喘、腹瀉、腹痛、低血糖、盜汗及臉潮紅**等，與其他疾病的症狀類似，不容易區分，因此常被誤認為其他疾病。例如長期腹瀉常被誤以為是大腸急躁症。**少數病人初期可能不會有任何症狀**，會因為腫瘤變大壓迫到腸胃、骨頭、神經而造成疼痛、腹瀉、便秘等症狀。



神經內分泌腫瘤的分級(GRADE)

Differentiation	Grade	Gastrointestinal NET (excluding pancreas)	Pancreatic NET ^b	Lung and Thymus
Well-differentiated	Low Grade (G1)	<2 mitoses/10 HPF AND/OR <3% Ki-67 index	<2 mitoses/10 HPF AND <3% Ki-67 index	<2 mitoses/10 HPF AND no necrosis
	Intermediate Grade (G2)	2-20 mitoses/10 HPF AND/OR 3-20% Ki-67 index	2-20 mitoses/10 HPF OR 3%-20% Ki-67 index	2-10 mitoses/10 HPF AND/OR foci of necrosis
	High Grade (G3)		>20 mitoses/10 HPF OR >20% Ki-67 index	
Poorly differentiated	High Grade (G3)	>20 mitoses/10 HPF AND/OR >20% Ki-67 index	>20 mitoses/10 HPF OR >20% Ki-67 index	>10 mitoses/10 HPF

AJCC TNM system 期別

依據**原發生部位不同**有各自的分期準則

腫瘤的大小、位置

淋巴

與遠端器官是否轉移



神經內分泌腫瘤給予治療的考慮因素？

腫瘤的分級
與是否轉移

腫瘤的
位置、大小

病人整體的
健康狀況



神經內分泌腫瘤的治療方式



手術--外科切除手術是**唯一**治癒神經內分泌腫瘤的方式

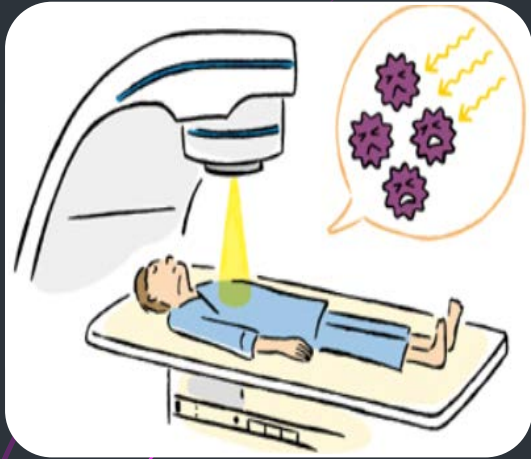
- **電燒**:有些位在直腸的腫瘤可用電燒燒除即可
- **局部切除**：切除腫瘤及周圍部份正常組織，可能採取腹腔鏡或內視鏡的方式切除
- **廣泛性切除**：腫瘤超過2公分及視腫瘤生長位置



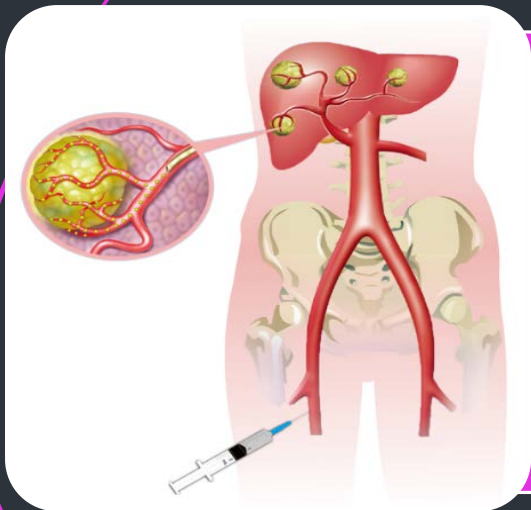
藥物治療--

- **標靶藥物**:用來抑制癌細胞的存活、生長、複製、代謝以及腫瘤附近的血管新生
- **長效型體抑素類似物治療**:可抑制神經內分泌腫瘤分泌過量的荷爾蒙減低因疾病帶來的不適
- **化學藥物**:利用藥物阻擋細胞生長與分化的能力，進而導致癌細胞的死亡

神經內分泌腫瘤的治療方式

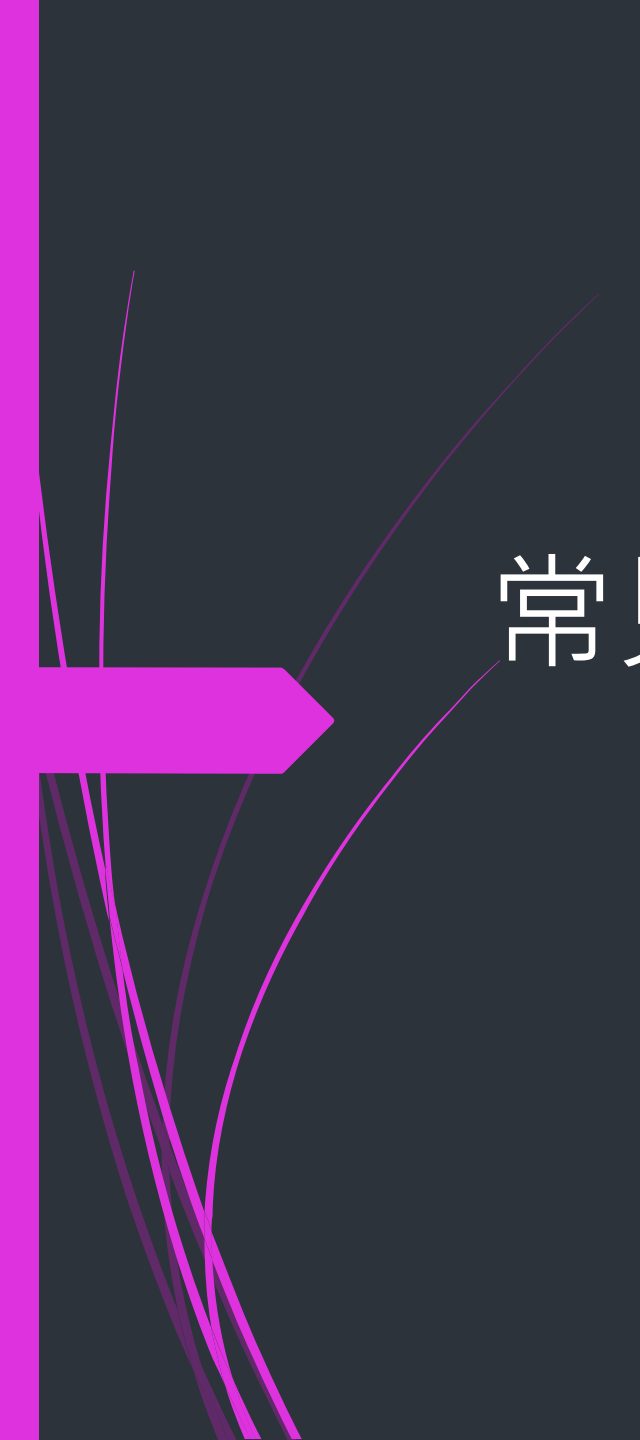


放射性治療--通常用在已轉移或位在無法手術的神經內分泌腫瘤上，目的偏重在**症狀處理**，如骨轉移造成的疼痛



其它治療—著重在局部治療與症狀處理，包括冷凍治療、熱射頻治療、動脈栓塞治療等。

- **選擇性體內放射線治療(鈾90微球體)**：可將更高的輻射劑量傳送到肝腫瘤，將傷害健康肝細胞的程度降到最低，且不受限肝腫瘤的大小及數目。
- **肽受體放射性核素治療**(peptide receptor radionuclide therapy; PRRT)：是用於晚期或進展性腫瘤，不適合手術或功能性症狀無法以藥物控制的病人，但**目前台灣沒有**



常見藥物治療出現副作用，
怎麼處理？

標靶藥物治療

Afinitor(癌伏妥)

- ▶ 針對細胞內的mTOR路徑加以抑制，降低腫瘤細胞增生及腫瘤血管新生
- ▶ 副作用：
口腔炎、腹瀉、骨髓抑制、高血糖、高血脂、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。

Sutent(紓癌特)

- ▶ 酪胺酸激酶抑制劑(TKI)，抑制腫瘤細胞生長並阻斷血管新生作用，達到治療效果
- ▶ 副作用：
口腔炎、腹瀉、噁心、嘔吐、味覺障礙、白血球及血小板降低、高血壓、手足皮膚反應及伴隨甲狀腺功能低下或異常等。

標靶藥物使用需知



標靶治療相關副作用的處理

口腔炎



- 建議定期口腔檢查。
- 使用溫和的牙膏清潔口腔。
- 避免食用辛辣、過酸、太硬、太燙等刺激性食物。盡量選擇清淡、容易咀嚼及吞嚥的食物或將食物切成小塊食用。
- 症狀輕微者，可以用**不含酒精或過氧化氫的漱口水**，或**食鹽水**漱口，**一天多次**。
- 症狀較嚴重時，可適當的給予口腔局部止痛治療。並回診由醫師視狀況**調整標靶藥物劑量**。

味覺障礙

- **菸鹼酸(niacin)**及**vitamin A**有助於減輕味覺異常的症狀。

標靶治療相關副作用的處理

腹瀉



- 避免食用辛辣、咖啡因、高脂肪及高纖維食物。
- 儘量清淡飲食，少量多餐，可攝取容易消化食物，如：米湯、果汁、去油肉湯、蘋果泥及土司等。
- 充足的水分補充，但每次量不應過多，避免用餐時及餐後一小時內喝過多的湯水。
- 可服用醫師預先開立備用的**止瀉藥**。
- 若每日排便次數較平常**多7次以上**，**請先停藥並回診**。醫師可能會視狀況調整標靶藥物的劑量。

厭食

- **重質不重量**(選易消化、高蛋白飲食)、餐前不要喝太多水、嘗試新的食譜及食物、餐前散步，改變用餐氣氛或和朋友及家人一起用餐。
- 必要時依醫囑使用**促進食慾的藥物**。

噁心嘔吐

- 少量多餐，可攝取容易消化食物。
- 必要時依醫囑使用止吐劑緩和病人症狀。

標靶治療相關副作用的處理

感染

- 留意個人及居住環境衛生清潔，減少出入公共場所機會。
- 隨時觀察有否感染的症狀出現，如發燒等。
- 治療期間避免接種疫苗。

出血風險

- 觀察有否出血症狀，如：牙齦出血、皮膚紅點、血尿、血便等。
- 避免服用阿斯匹靈及抗血栓藥物。

高血糖 高血脂

- 使用**癌伏妥**治療可能會有血糖(57%)及血脂(77%)濃度升高。
- 糖尿病患者應特別注意留意血糖變化，建議治療前應先將血糖及血脂控制在最佳狀態。
- 定期抽血檢測，必要時依醫囑藥物治療及配合調整飲食。

標靶治療相關副作用的處理

手足皮膚反應



- 使用TKI類藥物的手足皮膚反應。症狀包括手掌與腳掌會出現**邊界明顯的紅疹**、壓痛、水腫，伴隨刺痛、燒灼或麻木感，甚至脫皮的現象，嚴重時會出現水泡、過度角質化、龜裂，或皮膚對溫度敏感而無法忍受太高或太低的溫度。
- 使用凡士林或含**維他命A**、**尿素**的保濕乳液。
- 避免皮膚摩擦刺激，可戴棉質手套及厚棉襪保護手足。
- **避免過度運動**或患部壓迫，可穿合適的氣墊運動鞋保護減輕足部壓力。
- 避免接觸熱水太久，避免暴露在太陽下或待在室外太久。

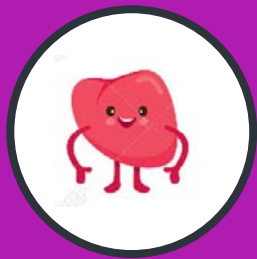
標靶治療相關副作用的處理

皮疹



- 保持皮膚完整性，避免抓傷、破皮，降低感染風險。
- 發生皮疹、搔癢、乾燥或痊瘡時，依醫囑可使用藥膏治療。
- 應注意防曬及皮膚保護，可使用防曬乳液。
- 使用中性的肥皂、沐浴乳及洗髮精，並避免使用太熱的水洗太久。
- 每天使用低敏性的潤膚霜保濕或含尿素的乳液。

高血壓



- 使用**sutent**有29%病人可能會有高血壓。
- 需偵測血壓變化，必要時開始使用降血壓藥物或增加其他的降血壓藥物。
- 較佳的降血壓藥物有: dihydropyridine 類的鈣離子阻斷劑，如**Norvasc** (脈優)；血管收縮轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors)，如 **carpopril**(卡普特)、**Ramipril** (心舒達)；血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin-receptor blockers)，如**Blopress** (博脈舒)，**Diovan**(得安穩)等。

標靶治療相關副作用的處理

呼吸問題



- 觀察有否呼吸急促、呼吸困難、咳嗽或發燒等，宜請病人提早返診告知醫師安排檢查。
- 少數使用**癌伏妥(Afinitor)**病人會有可能發生非發炎性肺炎，需即早警覺與處理。

肝臟方面



- 使用**癌伏妥**治療可能會有肝功能指數升高(23-89%)，或B型肝炎病毒再活化。
- 治療前及期間應監測肝功能指數、肝炎標記或肝炎病毒量。
- 觀察有否皮膚變黃、皮膚搔癢、疲倦、食慾不振、糞便顏色變淡、小便顏色變深及右上腹疼痛等症狀。
- 必要時可轉介腸胃科使用抗B肝病毒藥物。

長效型體抑素類似物治療

Octreotide:

Sandostatin Lar 善得定長效緩釋注射劑

- ▶ 臀部深層肌肉注射
- ▶ 副作用:

腹瀉、腹痛、噁心、胃腸脹氣、頭痛、膽石症、高血糖和便秘，及暈眩、局部性疼痛等。



Lanreotide:

Somatuline 舒德寧長效型注射凝膠

- ▶ 臀部深部皮下注射
- ▶ 副作用:

腹瀉、腹痛、脂肪便、食慾不振、嗜睡、注射部位疼痛、血糖異常、體重減輕、頭痛、膽結石等。



長效型體抑素類似物治療—健保給付規定

Octreotide:

Sandostatin Lar 善得定長效緩釋注射劑

- ▶ 治療患有功能性症狀之胃、腸、胰內分泌腫瘤的患者。(102/1/1)
- ▶ 需個案事前報准後使用，每次注射以20 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。

Lanreotide:

Somatuline 舒德寧長效型注射凝膠

- ▶ **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。
- ▶ **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。

長效型體抑素類似物治療

主要的副作用

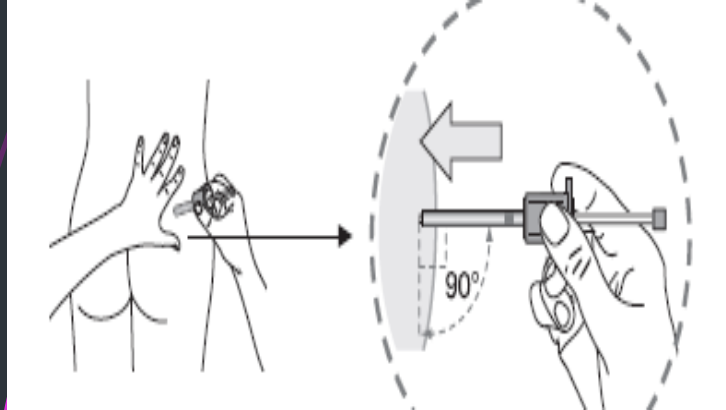
1. 注射部位
2. 腸胃道副作用



長效型體抑素類似物相關副作用處置

注射部位

- 局部副作用包括注射部位刺痛或灼熱感，發紅腫脹
- 注射部位疼痛(少數情況有腫脹和紅疹)，通常是暫時且輕微的。



- 使用前**30分鐘**由冰箱取出，讓溶液回復到**室溫**後再注射。
- 注射部位需左右臀部輪流，**避免同一部位**連續注射。
- 注射部位不可按摩。
- 若有紅腫，觀察有無感染現象。

長效型體抑素類似物相關副作用處置

腸胃道副作用

食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛、腹脹、腹瀉

選擇易消化食物
避免高纖或粗纖維
少量多餐
水份電解質補充

長效型體抑素類似物相關副作用處置

高血糖
低血糖

監測血糖值變化，依醫囑調整血糖藥物劑量。

膽結石

1. 建議治療前及治療後每6個月腹部超音波檢查。
2. 觀察黃疸症狀及應定期監測lab data。

長效型體抑素類似物相關副作用處置

脂溶性
維生素吸收
(vit A ,D,E,K)

可能影響脂質吸收，應注意可能造成脂質及脂溶性維他命吸收不良。

選擇富含vit A ,D,E,K的食物

選擇富含vit A ,D,E,K的食物



➤ 維他命 A:

- 動物肝臟、蛋、乳製品、黃綠色蔬菜及水果（如甜瓜、紅白蘿蔔、花椰菜、蘆筍、南瓜、木瓜、芒果等）、魚肝油、鰻魚

➤ 維他命 D:

- 乳製品、魚肝油、蛋黃、牛油、魚類（鮭魚、沙丁魚等）、肝臟、乾香菇

➤ 維他命 E:

- 胚芽米、糙米、鰻魚、鮭魚罐頭、豆類、乳製品、蛋、核果類（杏仁、核桃、葵花子等）。

➤ 維他命 K:

- 綠葉蔬菜如菠菜、萵苣、豌豆...等，蛋黃、肝臟、乳製品、優酪乳。

化學藥物治療

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 + Capecitabine
5-FU

分化極差的神經內分泌腫瘤

- ▶ 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。
- ▶ 預後極差。
- ▶ 常用藥物
Cisplatin
Carboplatin
Etoposide (VP-16)
Anthracycline (俗稱小紅莓)
Taxanes(紫杉醇類)
其他

化學治療藥物常見副作用

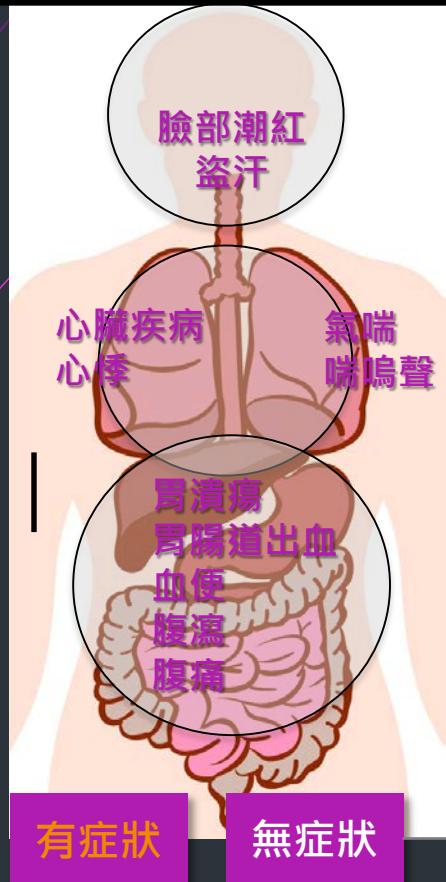




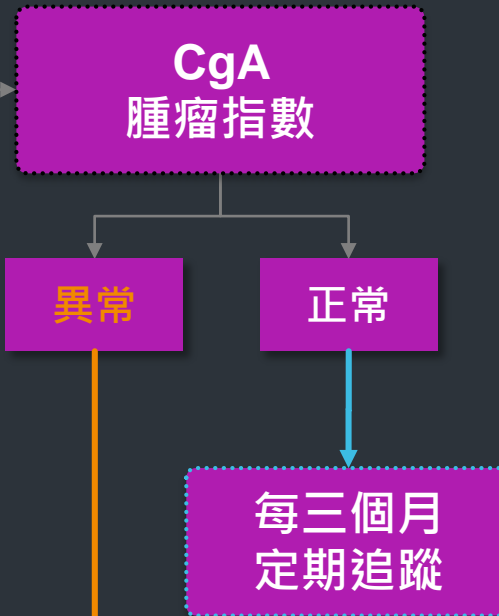
神經內分泌腫瘤的 追蹤檢查注意事項？

神經內分泌腫瘤的追蹤

有無神經內分泌腫瘤的症狀?



CgA 腫瘤指數追蹤



影像學檢查



CgA 做為神經內分泌腫瘤的持續追蹤與預後

CgA 的表現程度

- ✓ 腫瘤負荷
- ✓ 存活率
- ✓ 健康相關的生活品質

- ✓ 可作為**切除**神經內分泌細胞患者**復發**時，**首要的參考標記**
- ✓ 較放射學影像所顯示的腫瘤體積**更早一步偵測腫瘤狀態**

什麼是 CgA ?

▶ CgA是一種醣蛋白(glycoprotein) ,
由神經內分泌細胞產生並釋放到血液中

為何可當成
診斷的生物標記 ?

- ✓ **90%** 神經內分泌腫瘤 , CgA 會過度表現
- ✓ CgA 的**高專一性** (68% - 100%)
與**高靈敏度** (60% - 90%)
- ✓ 最能幫助診斷所有神經內分泌腫瘤的生物標記

哪些神經內分泌腫瘤的
CgA 檢測 ,
會呈陽性反應?

- ✓ 胃腸胰神經內分泌腫瘤
- ✓ 腦下垂體前頁腫瘤
- ✓ 副甲狀腺腫瘤
- ✓ 髓樣甲狀腺瘤
- ✓ Merkel細胞瘤
- ✓ 異位促腎上腺皮質荷爾蒙生產腫瘤
- ✓ 神經節細胞瘤、神經母細胞瘤
- ✓ 嗜鉻細胞瘤
- ✓ 小細胞肺癌
- ✓ 攝護腺癌

可幫助診斷與追蹤的生物標記

50-100%
神經內分泌
腫瘤患者CgA
指數會升高

CgA

嗜鉻粒蛋白 A

幫助
診斷與追蹤

胃泌素
gastrin

胰島素
insulin

升糖素
glucagon

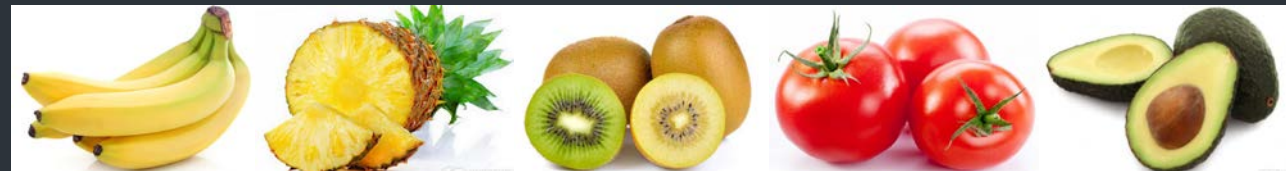
組織胺
histamine

5-HIAA

CgA = Chromogranin A; 5-HIAA = 5-hydroxy-3-indoleacetic acid

尿液檢查：5-HIAA (5- 氫氧靛基醋酸，5-hydroxyindoleacetic acid)：

- ✓ 神經內分泌腫瘤會產生過多的血清素，血清素分解的代謝物就是5-HIAA。因此可藉由檢測尿液中5-HIAA 的量來作為神經內分泌腫瘤的診斷參考工具。
- ✓ 正常範圍約 2-9mg/24 小時（每家醫院檢驗標準不同，請先了解檢驗單位的參考值）。
- ✓ 由於某些食物本身就含血清素，有可能造成檢驗呈假陽性的結果，所以在進行5-HIAA尿液檢查前24小時內避免吃香蕉、鳳梨、奇異果、核桃果仁、蕃茄、胡桃、酪梨等食物，並且禁止服用止痛劑如泰諾、含水楊酸的阿斯匹林，含有Guaifenesin 成份的一些咳嗽藥(如咳酚糖漿)和治療帕金森氏症的左旋多巴(L-dopa) 藥物等。



謝謝您的聆聽



台灣神經內分泌腫瘤學會

Taiwan NeuroEndocrine Tumor Society

<https://www.tnets.tw/>



沒有警覺就無法察覺



神經內分泌腫瘤資訊網

www.net.org.tw

