

多變的疾病

# 神經內分泌腫瘤(NET)面面觀



楊陽生 醫師  
台中榮民總醫院  
血液腫瘤科



Aug 10, 2019



# 今天的內容

名人與神經內分泌腫瘤

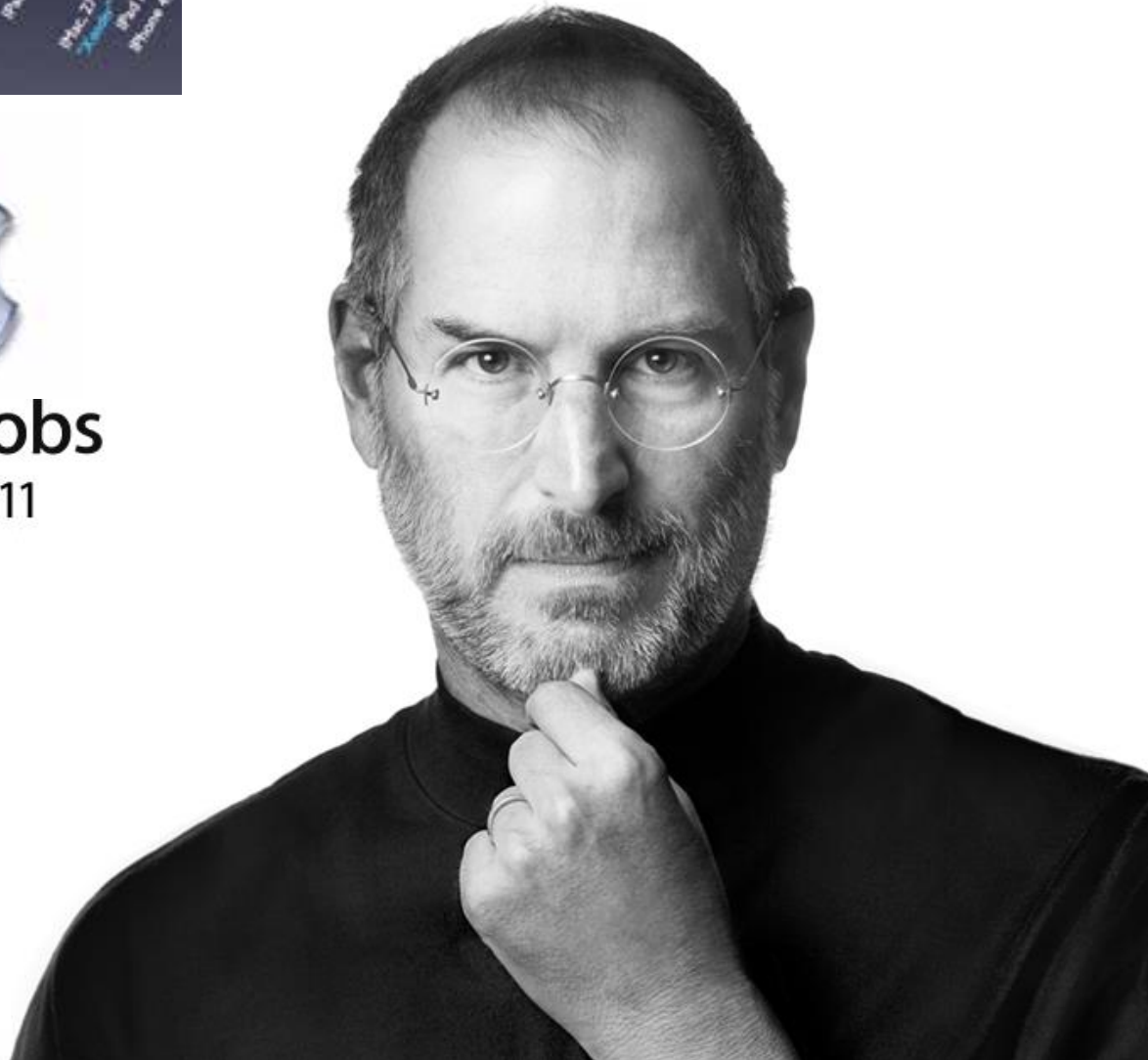
神經內分泌腫瘤的簡介

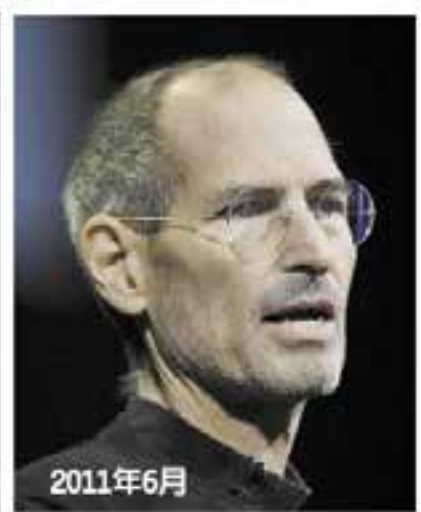
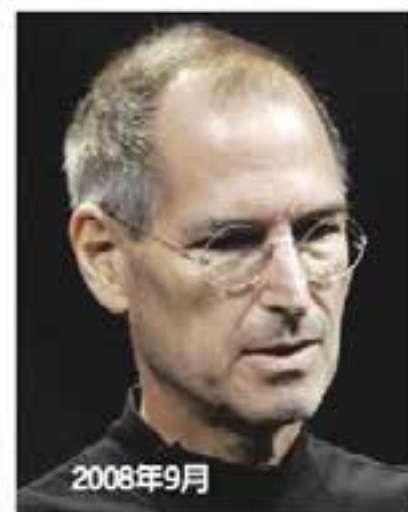
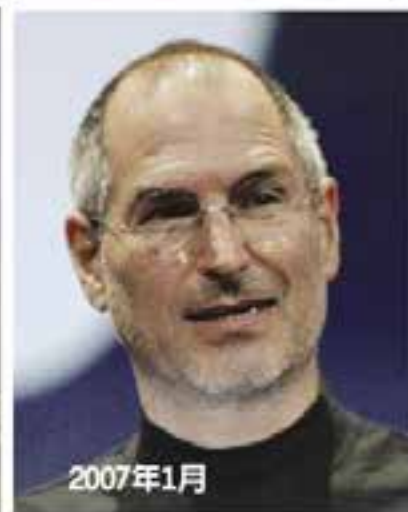
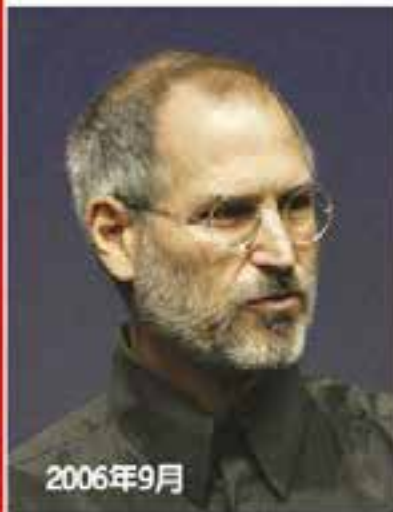
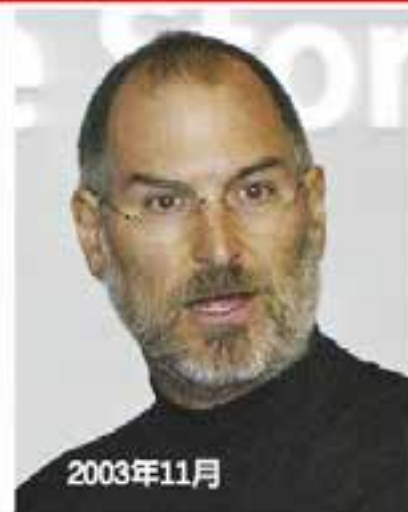
神經內分泌瘤的診斷與治療

神經內分泌瘤的新進展 (肺部的神經內分泌腫瘤)



**Steve Jobs**  
1955-2011





●英挺帥氣的賈伯斯，2004年發現罹患胰臟癌，2009年動肝臟移植手術後爆瘦，2011年6月最後一次公開現身為蘋果產品站台，2011年8月將執行長職務交棒給營運長庫克，10月5日終不敵病魔逝世，享年56歲。

圖／路透、美聯社

## 什麼疾病擊倒了賈伯斯？

- 2004年中，賈伯斯向員工宣布他的胰臟內有惡性腫瘤，開啟他的抗癌路。
- 賈伯斯在2004年7月接受相當複雜的「胰臟十二指腸切除手術」，切除膽囊與總膽管、十二指腸全部、胰臟頭部與胃的下半部，這項手術極為困難、死亡率高達12~21%，五年存活率也僅5~7%。
- 術後賈伯斯的癌細胞仍持續擴散，因此在2009年接受肝移植手術。
- 接受肝移植後的賈伯斯，一邊面對肝移植相關問題、一邊抗癌，宛如風中殘燭的他，終於走到生命尾聲。

## 不同於一般的胰臟癌

- 賈伯斯罹患的是罕見的「胰臟神經內分泌腫瘤」，僅占胰臟癌種類 1.3%。
- 跟一般常見的胰臟腺癌不同，罹病平均年齡少十歲，但存活率較高，讓他得以抗癌七年仍存活。



## 馬如龍真正死因不是肺癌？兒曝遺願，淚訴：這病惹禍！

2019-06-10 新聞中心吳慧禎

讚 527 分享

標籤：保健新聞 | 神經內分泌腫瘤 | 化療

736.1 K 收藏0

早安健康

### 馬如龍真正死因不是肺癌？ 兒曝遺願，淚訴：這病惹禍

【早安健康 / 吳慧禎報導】資深藝人馬如龍昨（9日）病逝，享壽80歲，新光醫院月初證實，馬如龍因腸穿孔釀嚴重感染，在加護病房以葉克膜救治。原先傳出馬如龍敗血症惡化，最後因肺腺癌逝，小兒子黃士廷今天（10日）則出面澄清馬如龍的真正死因！



馬如龍兒子黃士庭表示父親5月初確診罹患神經內分泌瘤。

資深藝人馬如龍（黃政雄）昨（9日）病逝於新光醫院，享壽80歲，昨晚移靈板橋殯儀館，他的兒子黃士庭今（10日）下午出面接受媒體聯訪，他表示父親並非外傳因為肺癌病逝，而是在5月時發現罹患神經內分泌腫瘤，有擴散到脊椎、肝，接著又腸破裂引發敗血病，導致病情急轉直下。

# 馬如龍不是罹患肺腺癌 其實是這腫瘤



2019-06-10 18:50 聯合報 記者劉嘉韻/即時報導

讚 704 分享

資深演員馬如龍因癌症病逝，外傳他是因肺腺癌惡化，但馬如龍兒子黃士庭受訪時表示，父親不是肺腺癌，而是罹患是神經內分泌腫瘤，癌細胞擴散到脊椎和肝。腫瘤科專家表示，神經內分泌腫瘤是在神經或內分泌器官上長出，這類腫瘤較少見，依照惡性程度分成三等級，惡性最大的第三級致死率較高，須比照癌症腫瘤採化療，惡性程度較輕的第一、第二級，則有標靶藥物治療。

新光醫院腫瘤科主任季匡華表示，神經內分泌腫瘤主要是長在神經或是內分泌器官，這類腫瘤生長較慢，患者會出現的症狀很多都是與消化道疾病類似，例如拉肚子、胃酸過多等腸胃道症狀，或是有些臉紅、盜汗等症狀，這是因為腫瘤生長的位置，會影響內分泌荷爾蒙分泌有關。



## 馬如龍罹神經內分泌腫瘤逝世 這腫瘤過去曾遭拒賠 如今大不同！

文/許伊婷 | 《現代保險》雜誌 | 2019.06.11 (新聞)



**【本文重點】**台灣資深影星馬如龍9日離世，外傳他罹患肺腺癌，昨(10)日兒子黃士庭澄清爸爸罹患的是「神經內分泌腫瘤」，這個鮮為人知的病症，過去常不被視為癌症，被稱「類癌」，也發生過癌症險拒賠的狀況，不過現在的癌症險，類癌只要符合狀況，癌症險就會賠付。

台灣資深影星馬如龍今(2019)年6月神經內分泌腫瘤擴散到脊椎、肝，後來因腸破裂引發敗血症而過世，因為化療使身體缺乏白血球，馬如龍與癌魔奮戰一個多禮拜後逝世，享壽80歲。



神經內分泌腫瘤對大部分的人非常陌生，是一種罕見的特殊腫瘤，蘋果電腦創辦人賈伯斯就是罹患胰臟神經內分泌腫瘤逝世，神經內分泌腫瘤病症會出現10大警訊，包括咳嗽、氣喘、慢性腹瀉、反覆性胃潰瘍、低血糖嚴重飢餓感、盜汗、熱潮紅、發熱、心悸及皮膚炎等，若莫名出現上述症狀並有疑慮，應儘早就醫檢查，把握治療黃金期。

神經內分泌腫瘤通常會被歸為「類癌」，癌細胞增長速度比較溫和，腫瘤小於1公分的時候是良性，被認為幾乎無轉移特性，但變大顆(大於1公分)的時候就會是惡性。

過去發生不少癌症險拒賠惡性「類癌」的案例，醫療險理賠部主管解釋，癌症險條款上的癌症定義為：因組織細胞異常增生且有轉移特性的惡性腫瘤或惡性白血球過多症，經病理檢驗確定並符合行政院衛生署刊印之「國際疾病傷害及死因分類標準」，而類癌的癌細胞增生速度緩慢，看似無轉移特性，僅需切除即可，保險公司認為非癌細胞異常增生，不是癌症，因此早期常發生「類癌」癌症險不賠的案例。

雖然類癌的細胞增長速度不快，但不代表完全無轉移的可能，舉例來說，如果癌症細胞一天一顆變兩顆，第二天兩顆變四顆，以2的平方成長，第30天就會變成2的60次方(2x30)顆，若類癌細胞一個月一顆變兩顆，第二個月兩顆變四顆，那5年後也會變成2的60次方(12x5)顆，都是同樣結果，同樣有轉移的機會。

而類癌常好發於腸胃，初期不會痛，多半在開腸胃手術或做內視鏡檢查時才會發現，若等到會痛時才發現，通常已在很後期，致死率也較高。

據了解，針對特殊腫瘤，醫師及理賠人員等專業人士曾討論類癌爭議，後來業界達到共識，只要經診斷符合契約範圍的惡性類癌，就予以理賠，國際疾病分類標準(ICD-10)也新增類癌相關的特殊腫瘤病症，台灣在105年開始使用，之後針對惡性類癌拒賠的狀況也改善許多。

# 什麼是神經內分泌腫瘤？

## 一種會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤

- 神經內分泌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。
- 過去曾被稱做「類癌」，後來正式由WHO提出命名為「神經內分泌腫瘤」(NeuroEndocrine Tumor, NET)
- 腫瘤分泌過量的荷爾蒙，導致病人產生症狀。
- 腫瘤可出現在很多器官：胃腸道、胰臟、甲狀腺、肺等。(胰臟及胃腸道器官占了約 80%。)

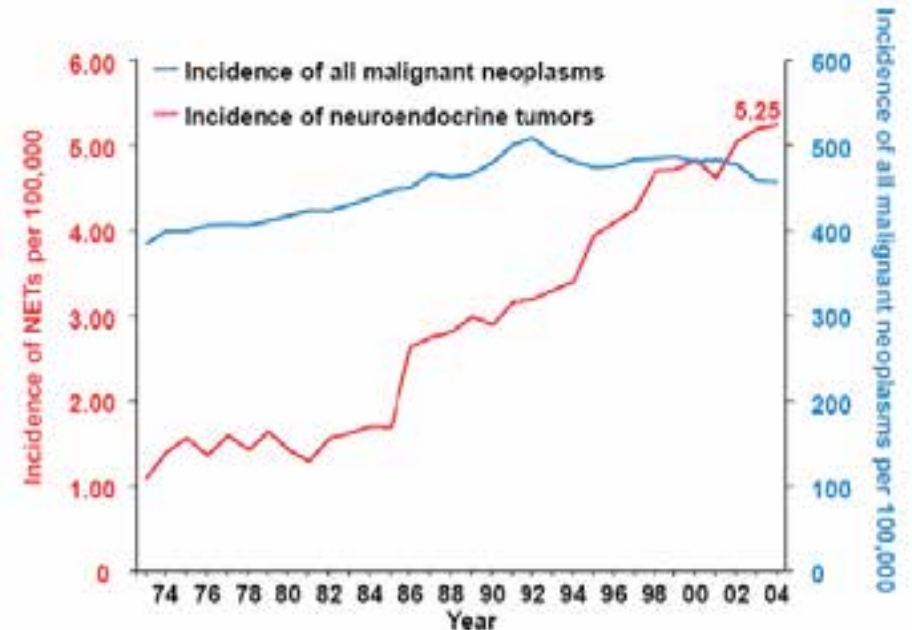
# 神經內分泌腫瘤

發生率正急遽的增加！

- 依據美國臨床腫瘤醫學雜誌報導，神經內分泌腫瘤的發生率在美國急劇上升，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5.25人患病。

發生率增加超過5倍！

- 估計台灣每年的**新增病患約1400位**，如不包括類癌腫瘤則新增約50位至100位。



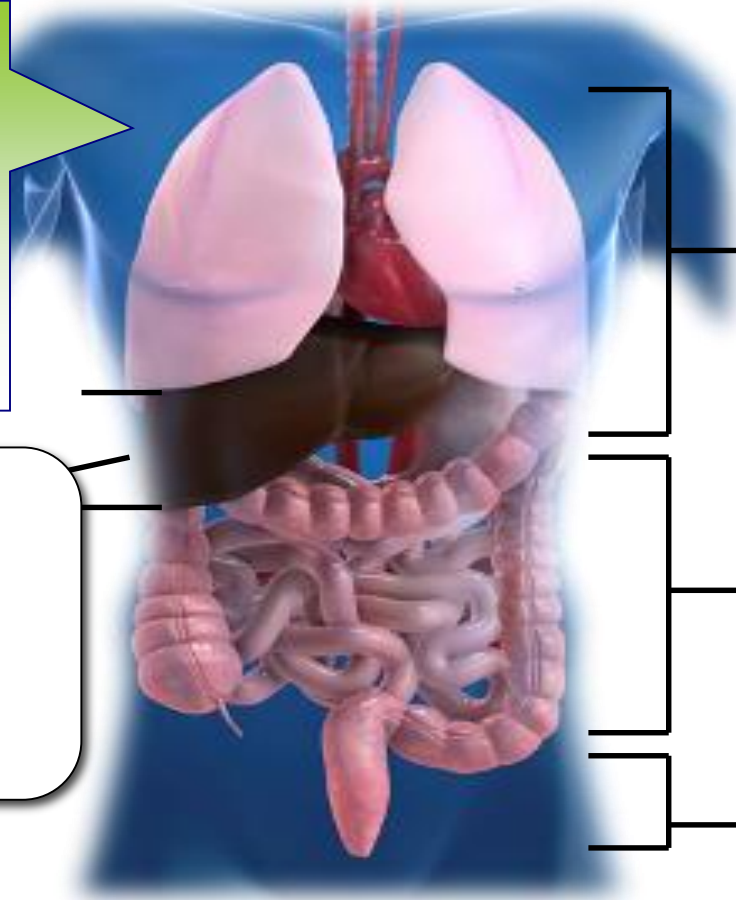
# 神經內分泌腫瘤原發生部位

遍及前腸、中腸、下腸及胰臟

廣泛發生於各處器官：**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**

## 胰臟 NETs

- 胰島素瘤
- 升糖素瘤
- VIPoma
- 多胜肽瘤



## 前腸 Foregut

- 胸腺
- 食道
- 肺
- 胃
- 胰臟
- 十二指腸

## 中腸 Midgut

- 空腸
- 迴腸
- 盲腸
- 升結腸

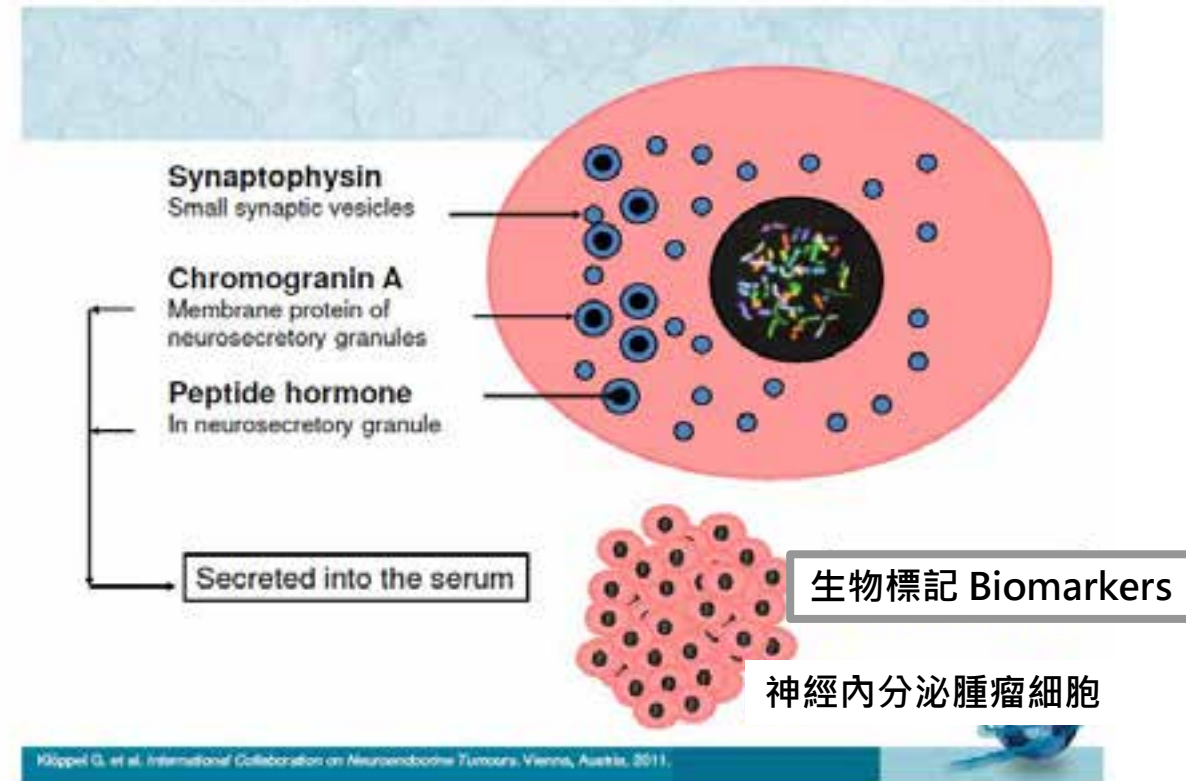
## Hindgut

- 遠端大腸
- 直腸



# 神經內分泌腫瘤的特性

- 細胞內充滿分泌顆粒,可分泌具生物活性的激素。
- 神經內分泌瘤都應視為
- 臨床表現從緩慢到具高度侵犯性都有, 疾病進展可能是局部侵犯, 也可能轉移到遠處器官。
- 神經內分泌腫瘤可分類為「**功能性**」(會製造內分泌的腫瘤細胞) 和「**非功能性**」



## 神經內分泌腫瘤症狀



## 功能性神經內分泌腫瘤的症狀

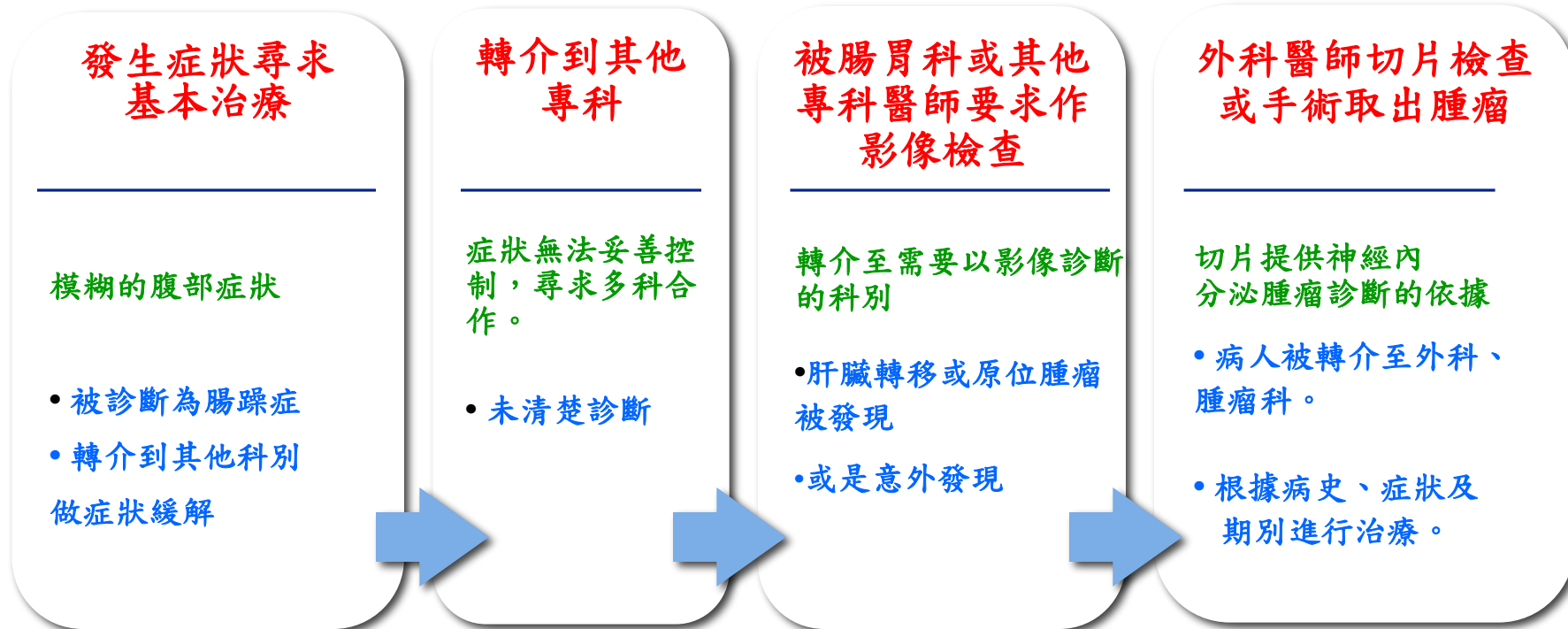
- 神經內分泌腫瘤的病徵依原發腫瘤分泌的荷爾蒙而有不同的表現。
- 特別是胰腸胃道腫瘤，時常以熱潮紅、腹痛、腹瀉、低血糖、盜汗等症狀表現
- 常被誤認為其他疾病，如長期腹瀉被誤為大腸急躁症。
- 50%至95%患者會發生肝臟或遠處轉移。
- 在腫瘤早期，這些症狀通常輕微或沒有症狀，所以常拖到晚期的時候才被診斷。

# 非功能性神經內分泌腫瘤的症狀

- 非功能性神經內分泌腫瘤分泌的荷爾蒙不足以產生內分泌異常的症狀  
因此往往直到腫瘤因變大而壓迫附近器官，產生如腹悶、腹痛等症狀才被發現。
- 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

經常誤診而延遲治療



預估平均被診斷時間：5 ~ 7 年



# 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



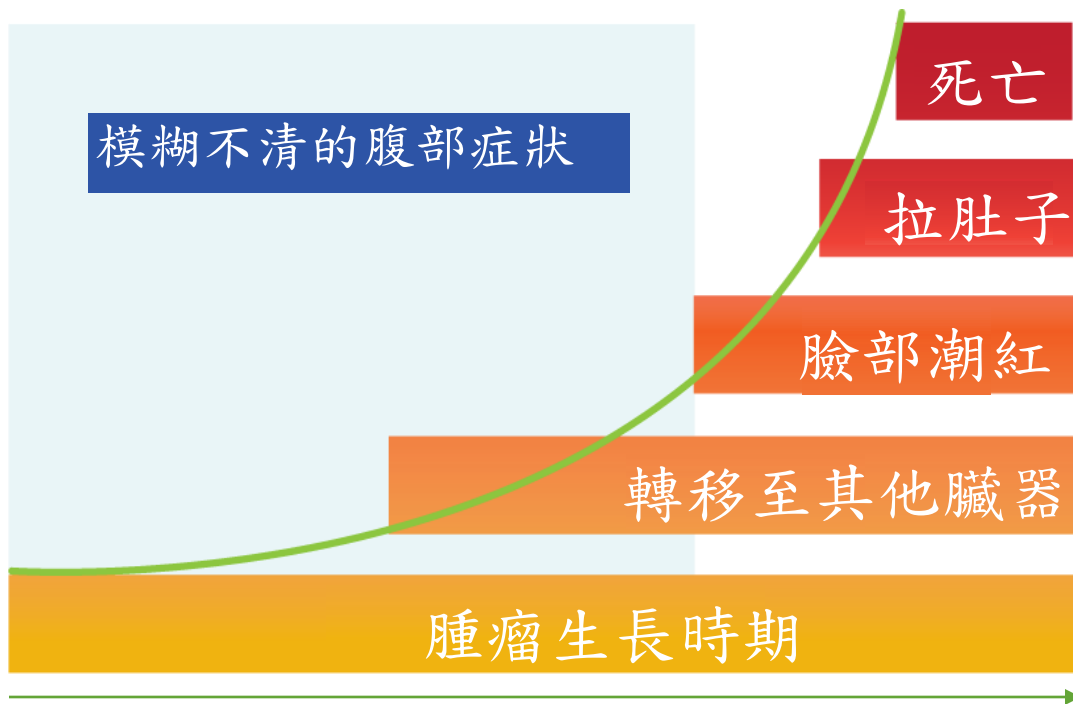
會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤

極罕見神經內分泌腫瘤



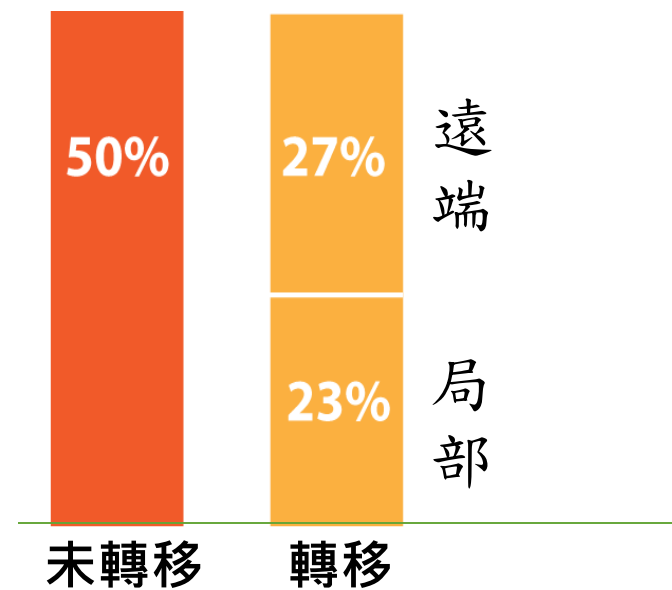
# 早期症狀不明顯不易發現

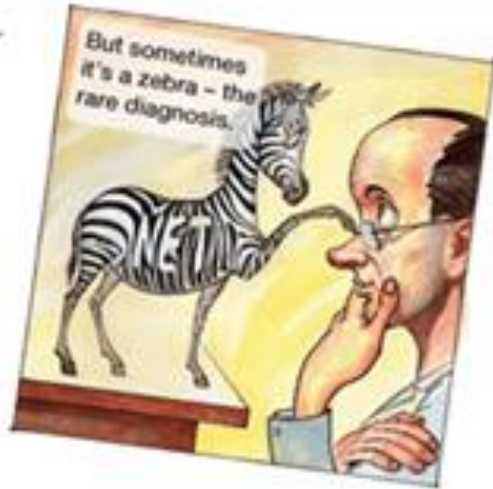
確診時，50%已發生腫瘤轉移



經6年方確診

50%  
已轉移





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

# 如何診斷神經內分泌腫瘤

1. 臨床症狀：間歇性的低血糖現象、持續性腹瀉並臉部潮紅、覆發性且難治的十二指腸潰瘍...等
2. 抽血檢查：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 (CgA) 等
3. 影像學判讀：內視鏡檢、胸部X光、腹部超音波、電腦斷層攝影、核磁共振、核醫檢查(Octreoscan)、體抑素受體閃爍造影 SRS,I-131 MIBG、骨頭掃描等
4. 切片檢查：病理免疫染色，確診必要



# 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	皮膚癢
				
皮膚炎	慢性腹瀉	氣喘	反覆性胃潰瘍	咳嗽
				

# 神經內分泌腫瘤的病理學

## Neuroendocrine Tumors (NETs) of the (G/P) System

2010 年世界衛生組織公布:  
 依照腫瘤分化, 將神經內分泌瘤  
 分為 G1→G2→G3  
 G2/G3 即視為神經內分泌癌

		WHO 2010
I. Carcinoid		1. NET G1 (carcinoid) 2. NET G2*
	5. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	3. NEC G3 large-cell or small-cell type
II. Mucocarcinoid	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
III. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma		
IV. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

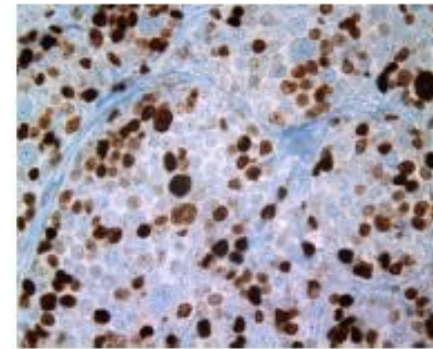
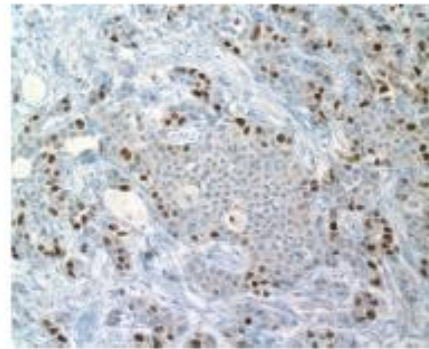
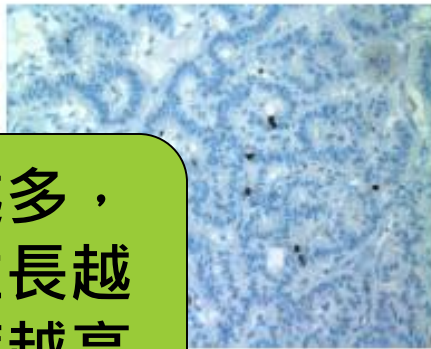
NET, neuroendocrine tumor–well differentiated; NEC, neuroendocrine carcinoma–poorly differentiated; G, Grade

\*If the Ki67 index exceeds 20%, this NET may be labeled G3.

# 神經內分泌腫瘤的病理學

## Grading of GEP-NENs According to ENETS

細胞分裂越多，  
代表細胞生長越  
快，惡性度越高



**G1**

**G2**

**G3**

Ki67 index

<2

2–20

>20

(% of positive cells per 100 counted cells<sup>§</sup>)

Mitotic count

<2

2–20

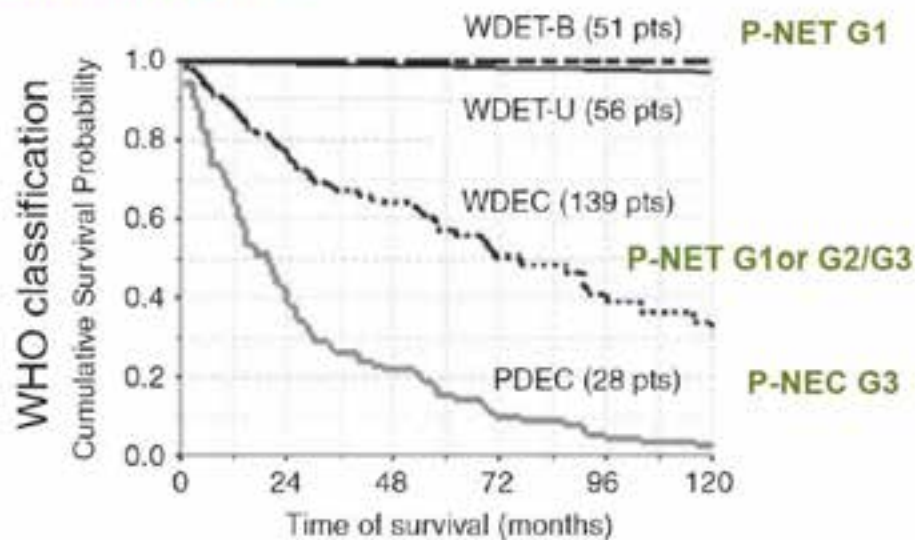
>20

(10 HPF)

# 神經內分泌腫瘤的預後

- 神經內分泌腫瘤的預後也和腫瘤大小、是否遠端轉移、細胞分化程度有關

Comparison of WHO Classifications  
2000 and 2010



分化程度越差，  
五年存活率越低，  
預後越差



# 神經內分泌腫瘤組織切片分化程度與預後相關

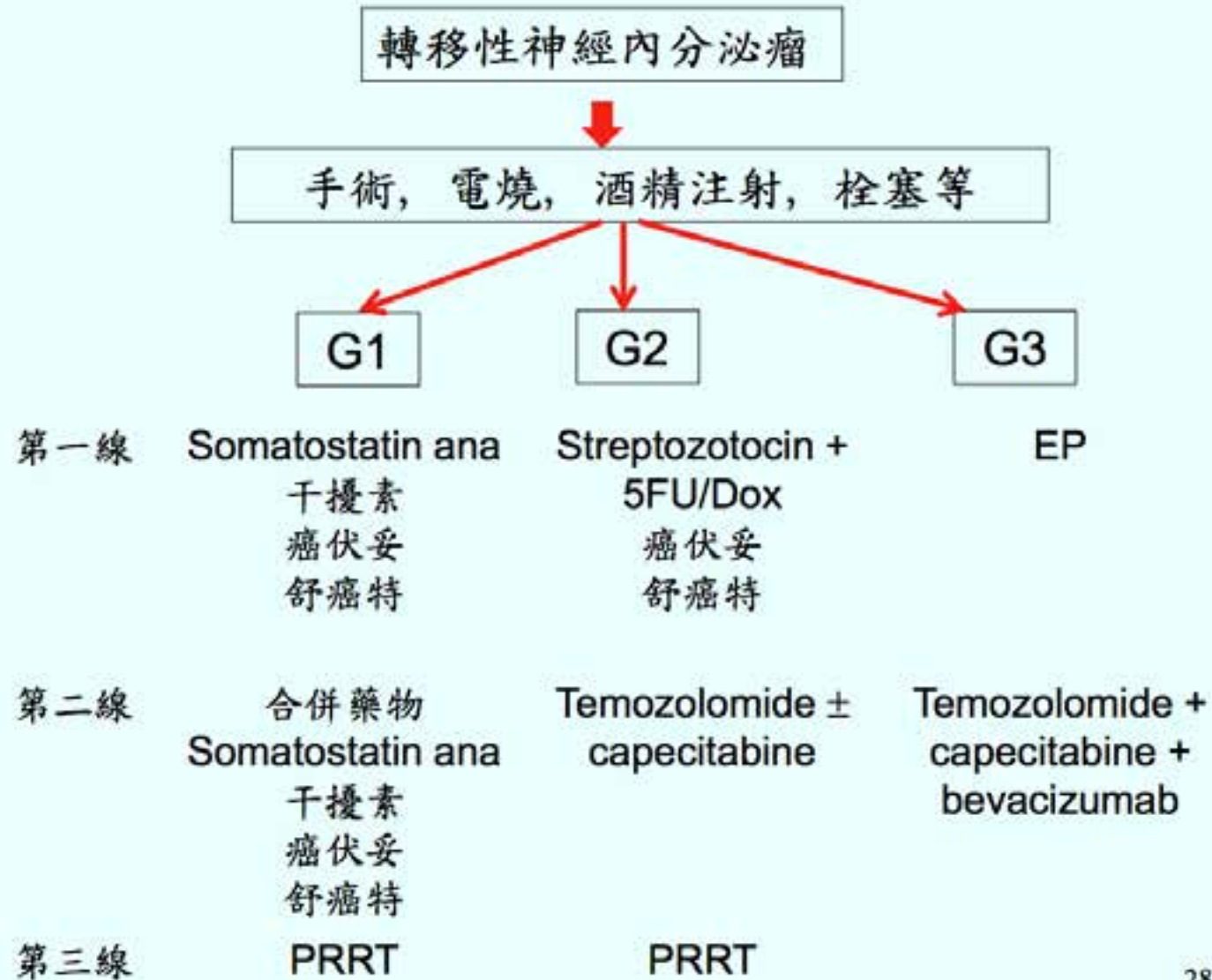
- 若組織切片為分化良好 ( G1 ) 或是分化中度 ( G2 ) ，通常會建議病人手術或合併長效型體抑素治療，以有效控制腫瘤惡化並兼顧病人生活品質。
- 目前健保給付已通過新型長效型體抑素，可針對神經內分泌瘤之症狀進行控制，提升無症狀存活期可能性。
- 但若為分化不良期別 ( G3 ) ，因惡性度高，則必需考慮化學治療或標靶治療 (但 G3 療效不明顯)。

# 神經內分泌瘤**治療**基本原則

- **手術切除**是唯一治癒的方式
- 若無法手術切除或已轉移考慮內科藥物治療
  - 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)



# 神經內分泌瘤治療的治療流程



# 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

## 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

- 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(Radioisotop 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(99-Yttrium) 經肝動脈栓塞治療

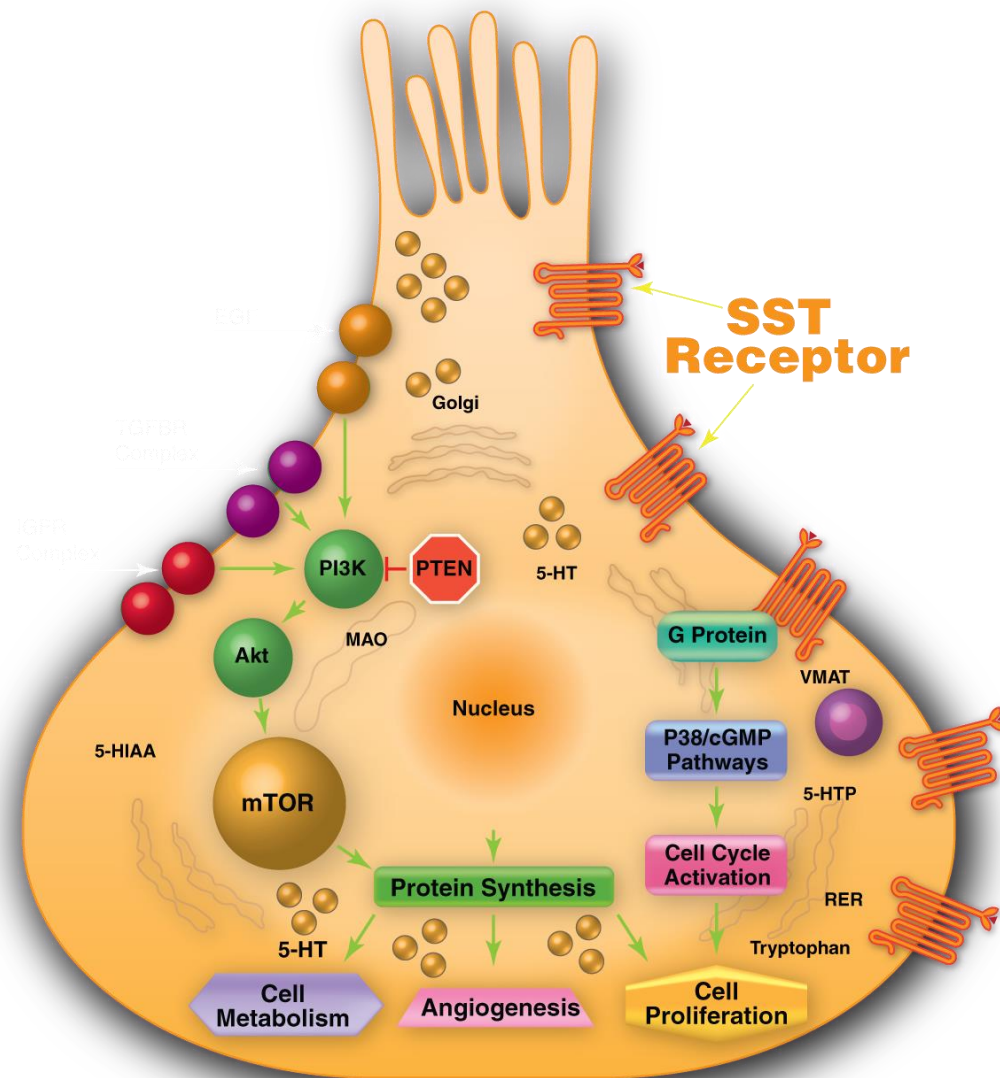
- 經肝動脈栓塞治療方式，尚無大規模及長期的臨床經驗報告。
- 148 位病患接受治療，有66.5%病人出現腫瘤縮小，平均病人存活期達70個月。
- 常見副作用輕微，只有疲倦較常見約7%。

# 長效型體抑素



# 生物製劑- Octreotide

- Octreotide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。



# 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。

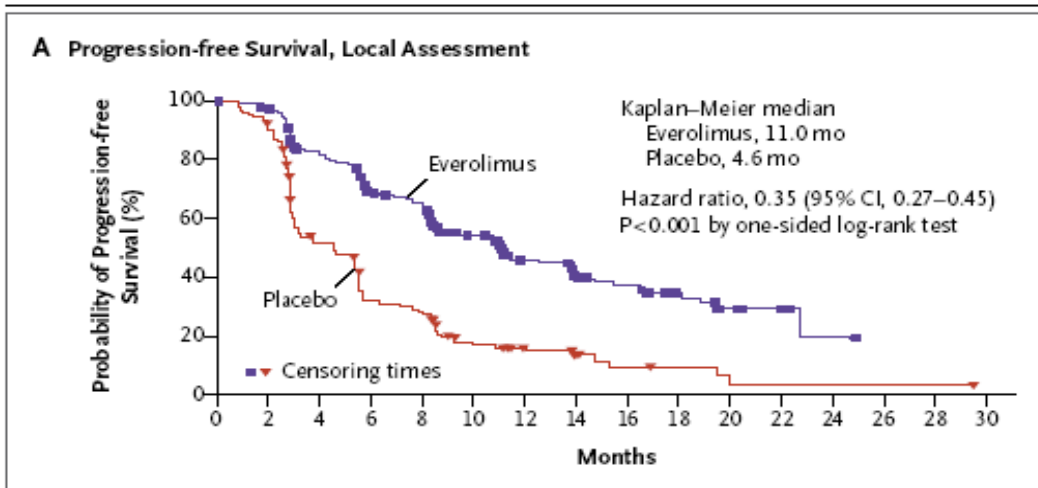
# 轉移性**胰臟**的神經內分泌瘤的標靶藥物治療

第三期，隨機，雙盲臨床試驗

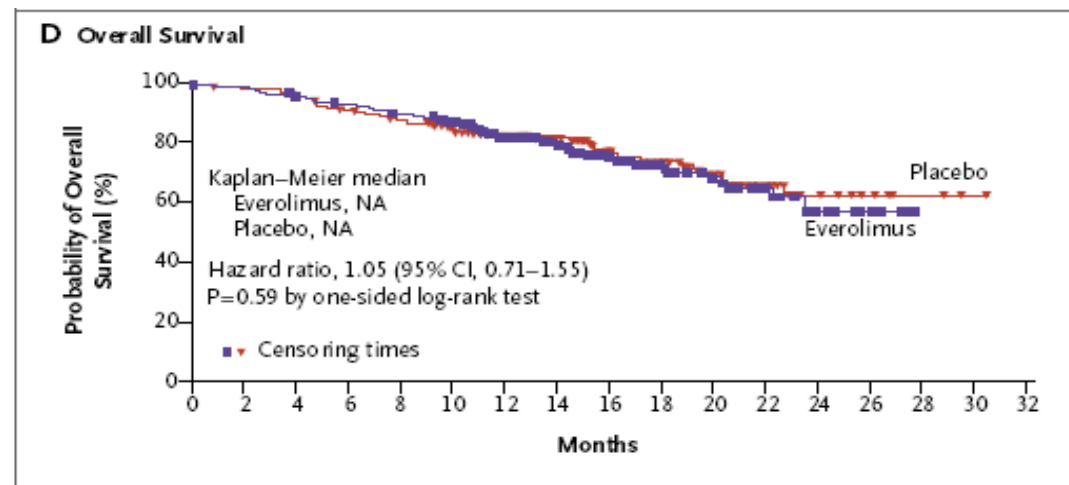
藥物	病人數	疾病惡化期(月)	腫瘤縮小率(%)	常見藥物副作用	嚴重副作用
癌伏妥(Everolimus) 安慰劑	204 203	11.0 4.6	5% 2%	口腔炎(64%)、皮疹(49%)、腹瀉(34%)、疲倦(31%)	口腔炎(64%)、貧血(6%)、高血糖(5%)
舒癌特(Sunitinib) 安慰劑	83 82	11.4 5.5	9.3% 0%	腹瀉(59%)、噁心(45%)、疲倦(34%)	白血球減少(12%)、高血壓(10%)、手足反應(6%)



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

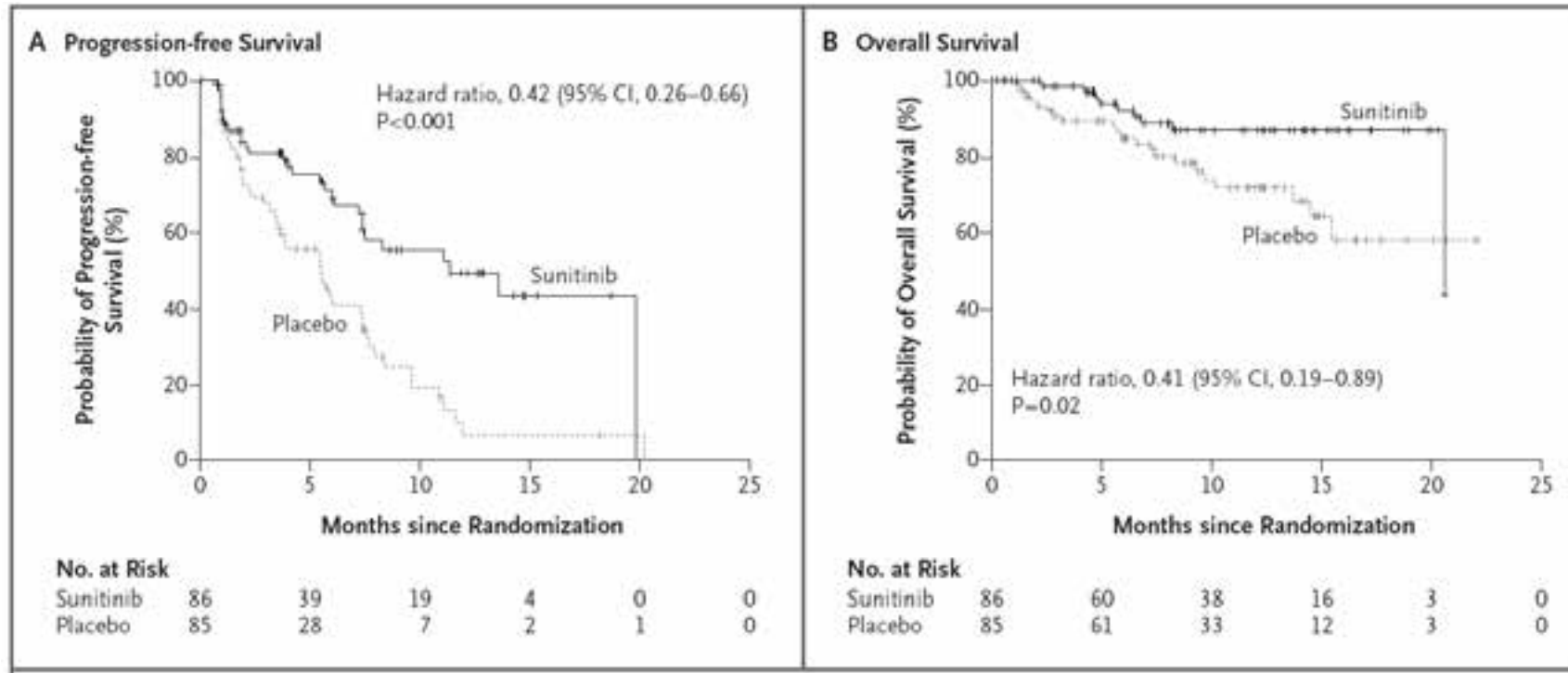


癌伏妥(Everolimus) 比安慰劑  
延長 6.4 個月的無疾病惡化期



# 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 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, G68 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)



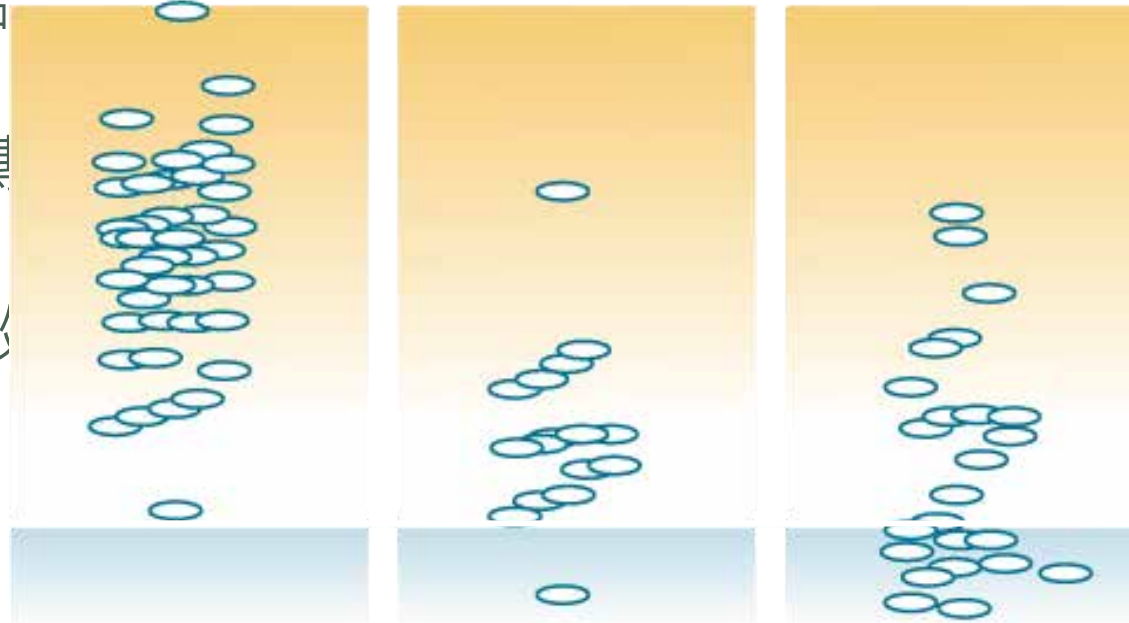
# 嗜鉻粒蛋白-A (CgA) 在神經內分泌瘤的角色

- 用來 100,000 斷臨  
泌瘤病患
- 用來區別有無轉
- 用 10,000 計口只後
- 用 評估治療效

CgA (μg/L)

1,000

100



> 5 liver met

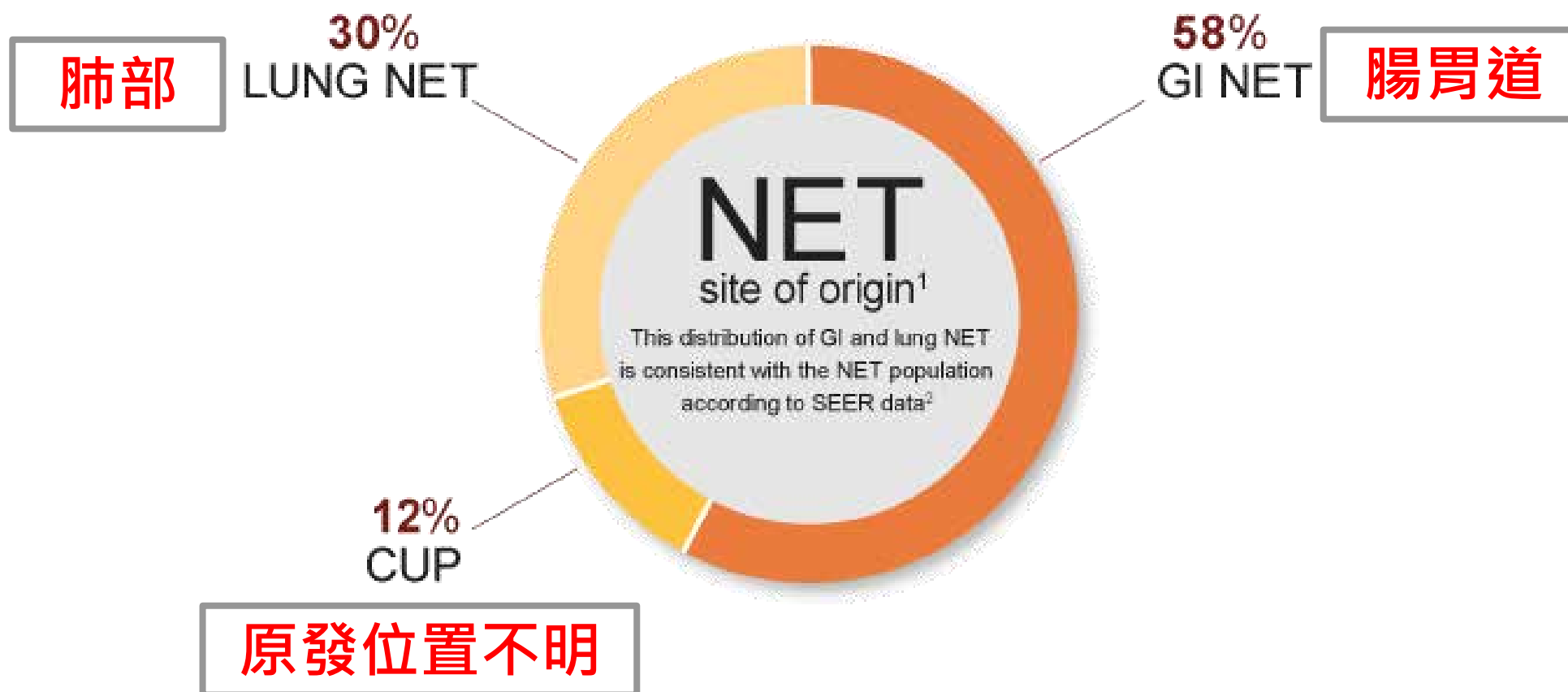
5 < liver met

Lymph node met

Serum CgA可做為體內腫瘤負荷的指標

# 肺部神經內分泌腫瘤

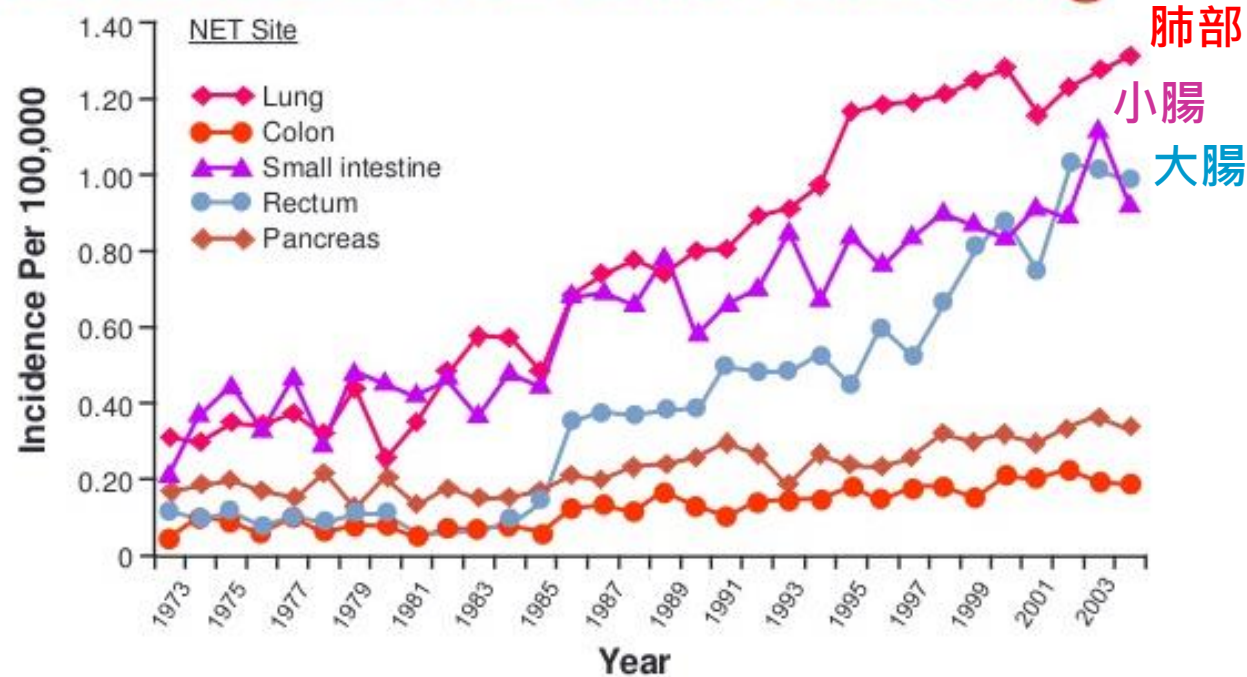
# 肺部神經內分泌癌



# 美國癌症登記SEER數據顯示

## 神經內分泌腫瘤發生率持續上升

### Incidence of NETs Is Increasing\*







\*Approximate 5-fold increase between 1975 and 2004

Approximate 7-fold increase also evident in Norwegian registry

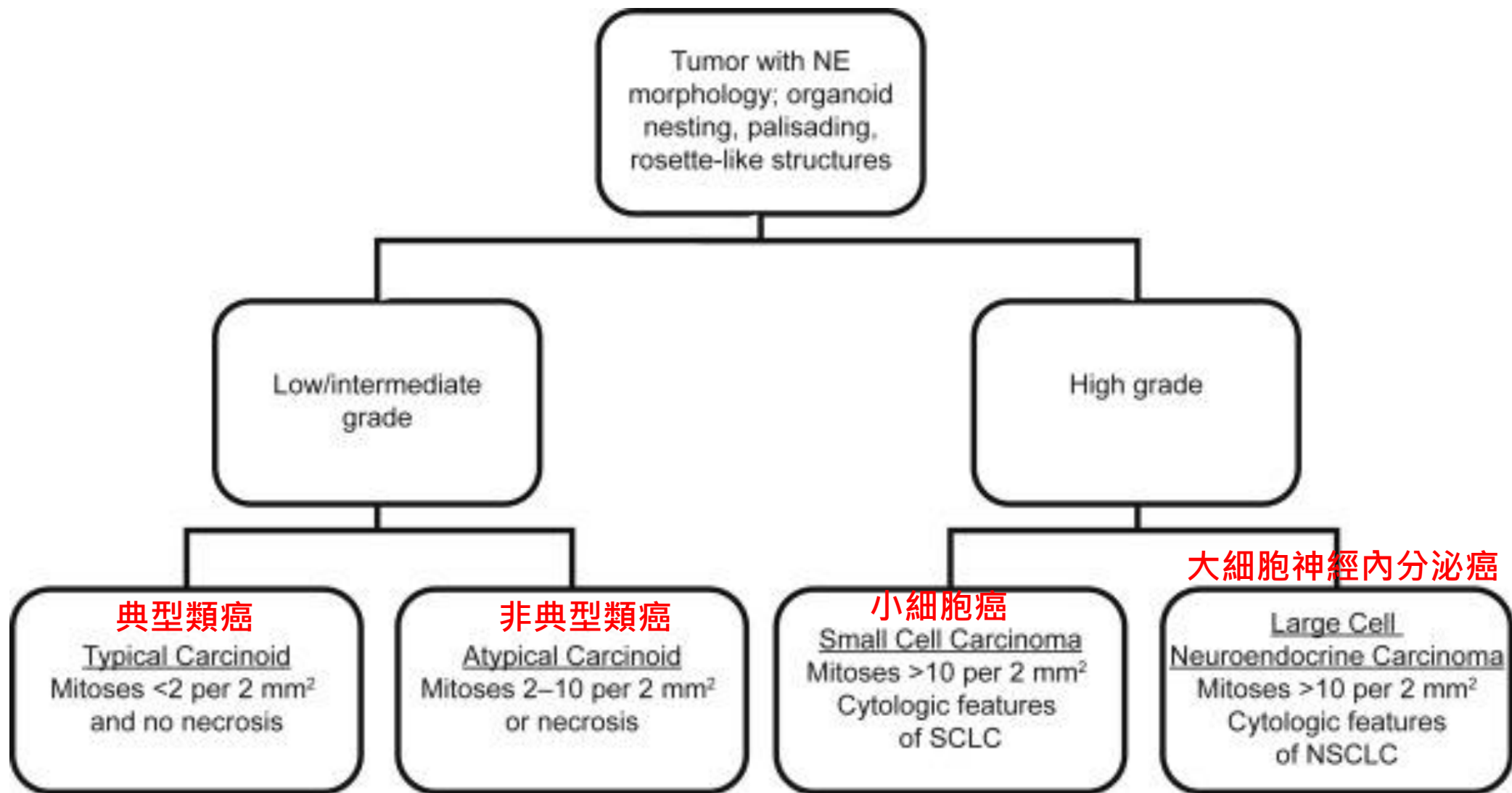
SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results (for malignant NETs)

Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

## 肺部神經內分泌腫瘤的細胞學特徵

	Typical Carcinoid 典型類癌	Atypical Carcinoid 非典型類癌	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma 大細胞神經內分泌癌	Small Cell Carcinoma 小細胞癌
Image				
Cell size	Small to medium	Medium	Large	Small to medium
Predominant pattern	Tight clusters/rosettes	Loose clusters/rosettes	Loose clusters/rosettes	Dispersed cells
Cytoplasm	Moderately abundant	Scant to moderate, lacy	Scant or moderate, lacy	Scant
Plexiform vascularity	Common	Common	Not known	Rare
Nuclear molding	Rare	Slight to moderate	Slight to moderate	Prominent
Chromatin	Coarsely granular	Coarsely granular	Coarsely granular	Finely granular
Nucleoli	Small	Occasionally prominent	Prominent	Inconspicuous
Mitoses (per 10 high power fields)	Rare (<2)	Uncommon (2–10)	Abundant ( $\geq 11$ ; median 70)	Abundant ( $\geq 11$ ; median 80)
Nuclear pleomorphism	Mild	Moderate	Marked	Moderate
Necrosis	Absent	Moderate	Marked	Marked
Nuclear crush	Absent	Mild	Moderate	Marked

\*Cytologic features extrapolated from Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al.: Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991;15:529–553, and authors' unpublished observations.





# 肽受體-放射性核素治療

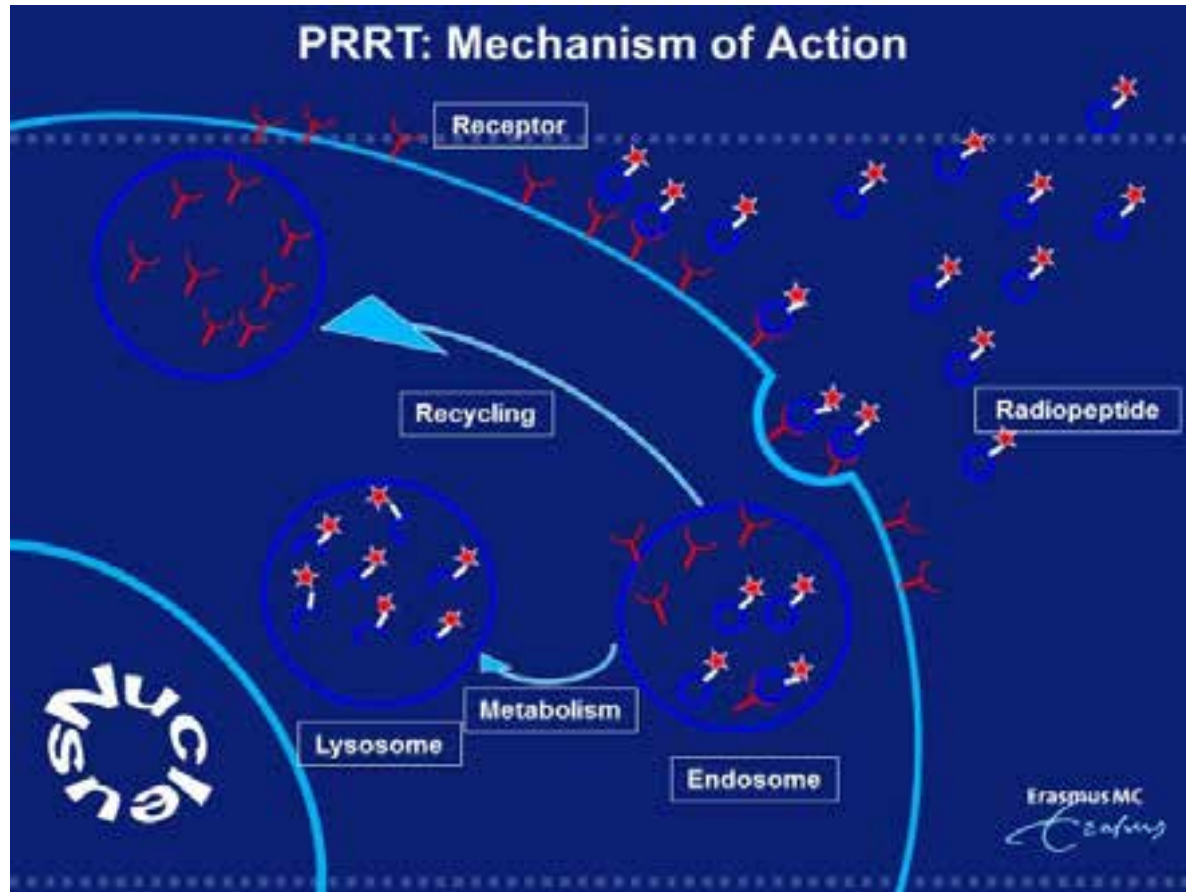
PRRT

# 揭秘神經內分泌腫瘤的 PRRT 治療

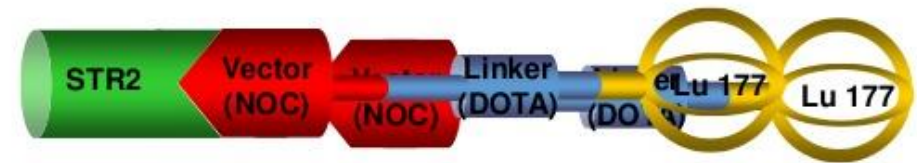
- 目前，神經內分泌瘤的早期治療主要以手術切除為主，其他輔助治療手段包括化學治療，靶向治療，局部射頻消融等。
- 近年來，PRRT療法（肽受體-放射性核素治療）成為不少神經內分泌腫瘤患者關注的「救命稻草」。
- 目前國內暫時沒有醫療機構可以實施該治療手段
- 目前神經內分泌瘤患者是經由轉介前往醫學已開發國家如德國，荷蘭，瑞士，美國，新加坡，澳大利亞等地接受治療。

# 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。  
Octreotid 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 Octreotid 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」。

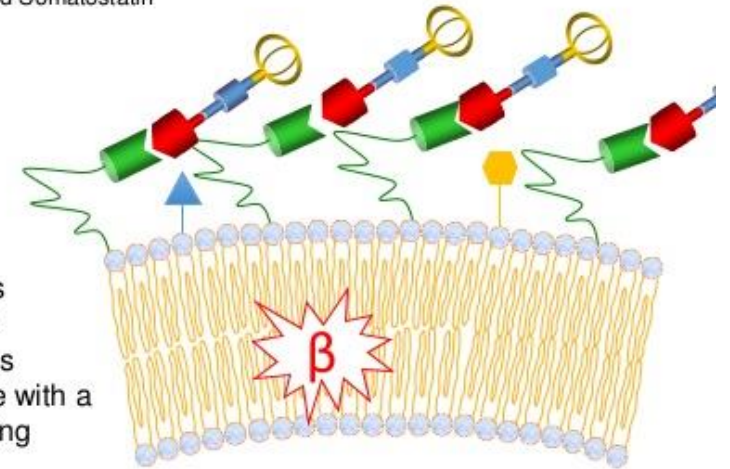


## Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) $^{177}\text{Lu}$ -DOTA,Tyr3]octreotate

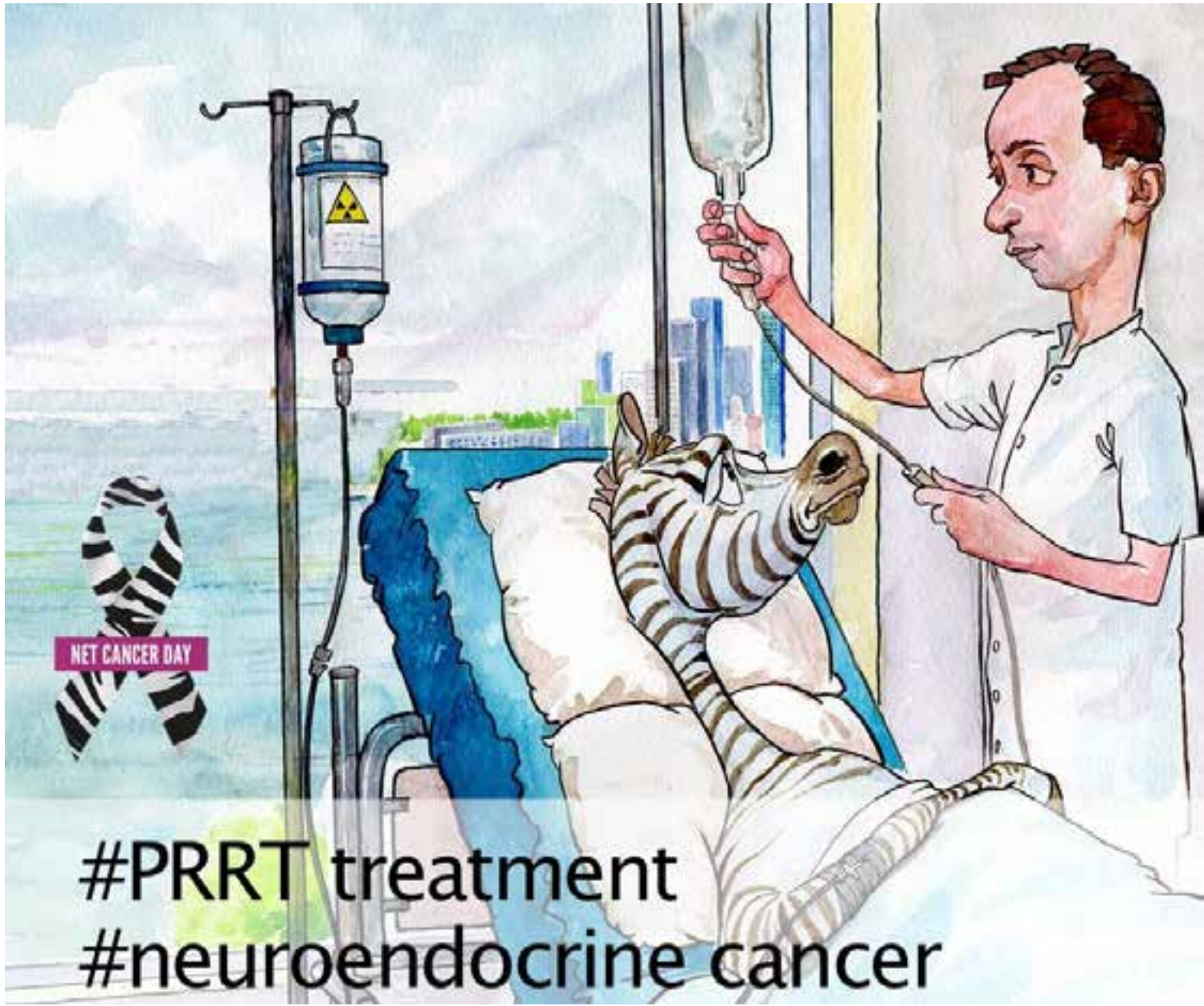


Modified Somatostatin

- ❖ 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

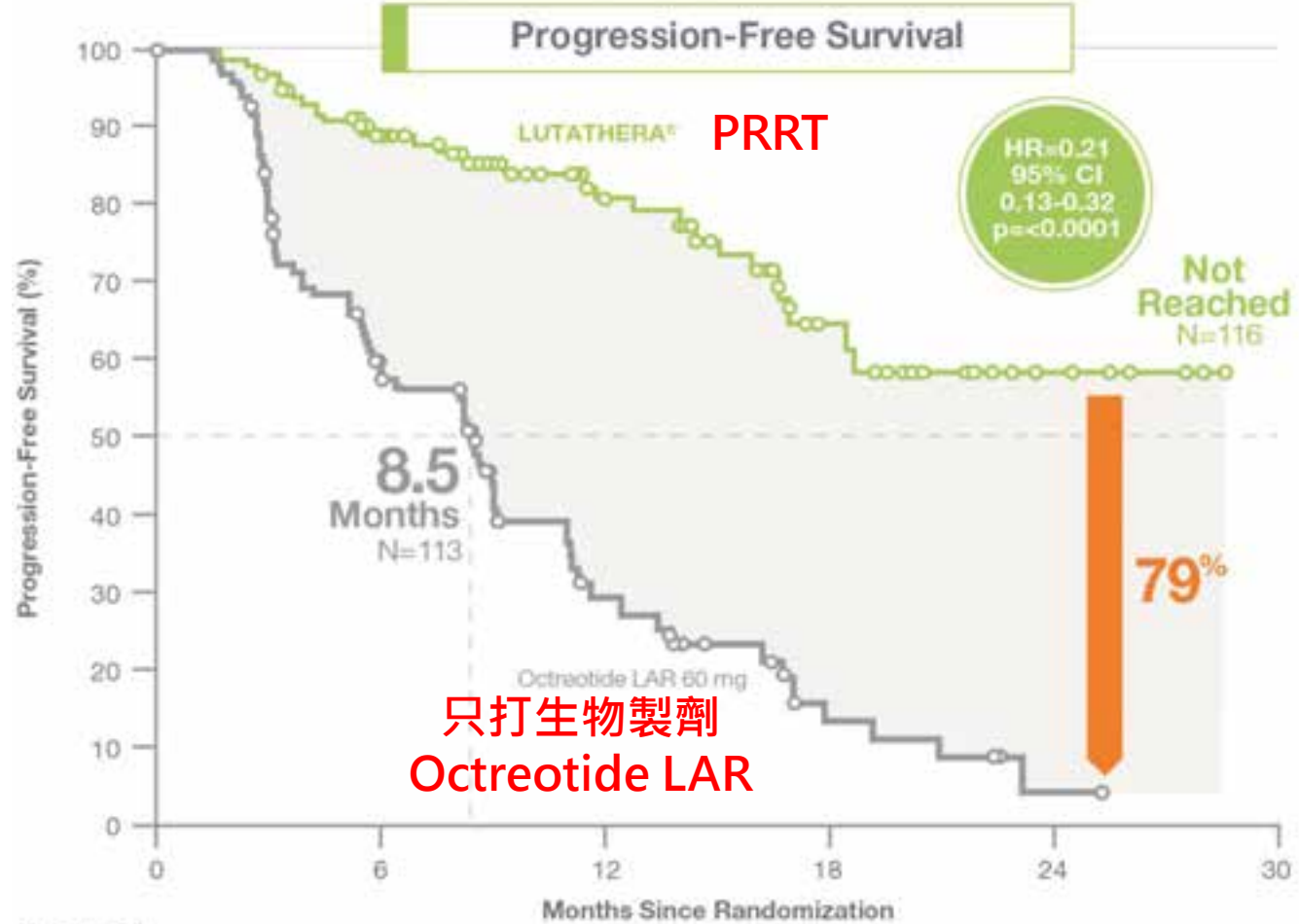






#PRRT treatment  
#neuroendocrine cancer

# LUTATHERA® Provides Longer Progression-Free Survival\*



\*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，對其他藥物治療無應答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: Octreotide LAR 30 mg/月
  - G2 中腸NETs: Octreotide LAR + Everolimus
  - G1 與 G2 胰臟NETs: Octreotide LAR 30 mg/m<sup>2</sup>, Sunitinib 或 Everolimus;  
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!!

