

關於 神經內分泌腫瘤 (NET)



日期: 11/9
演講者: 陳明晃



1

什麼是神經內分泌腫瘤 (NET) ?

2

什麼檢查可診斷並追蹤神經內分泌腫瘤 ?

3

神經內分泌腫瘤要怎麼治療 ?

4

若標靶治療出現副作用，怎麼處理 ?



什麼是 神經內分泌腫瘤 (NET) ?

神經內分泌腫瘤 - 一種會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤



什麼是 內分泌系統

- 🔦 人體分泌荷爾蒙的細胞系統
- 🔦 與神經系統相輔相成
- 🔦 將分泌出的荷爾蒙透過血液帶到身體各處
- 🔦 影響人體生長發育、各種代謝，與各種細胞與器官的功能

什麼是 神經內分泌腫瘤

- 🔦 神經內分泌系統中的神經內分泌細胞轉化成的腫瘤 (NET, Neuroendocrine Tumor)
- 🔦 分泌過量的荷爾蒙，導致患者產生相關症狀
- 🔦 有部分患者不會有腫瘤過量分泌荷爾蒙引起的症狀，或腫瘤本身沒有明顯的荷爾蒙分泌
- 🔦 疾病成因不明

1. Neuroendocrine Tumor: Introduction by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/introduction>. Accessed 9/12/2017.

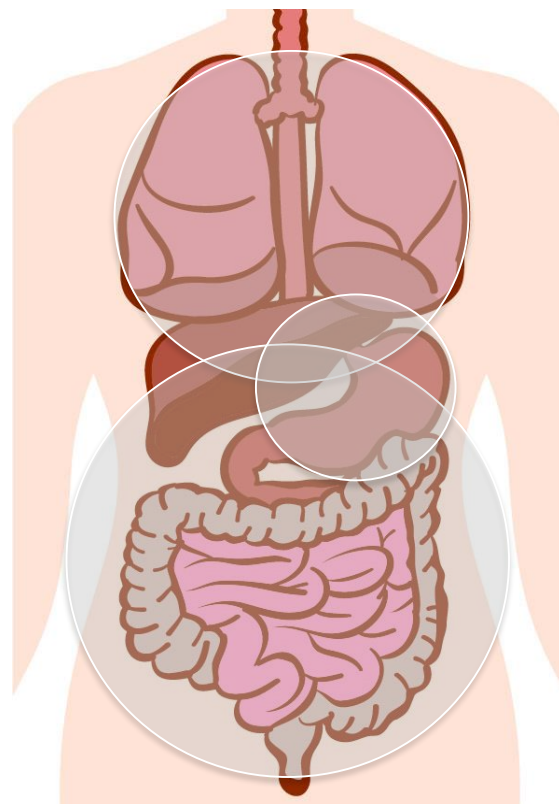
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. V.3. 2017

神經內分泌腫瘤的原發生部位



約**六成**發生在消化系統，約**三成**發生在肺部

腸胃道、胰臟
~60%



肺部 ~30%

亦有可能發生於其他部位，
如：副甲狀腺、腦垂體、
甲狀腺、嗜鉻細胞瘤

2.National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumor. Version 3. June 13, 2017.

3.Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063-72.

神經內分泌腫瘤的症狀

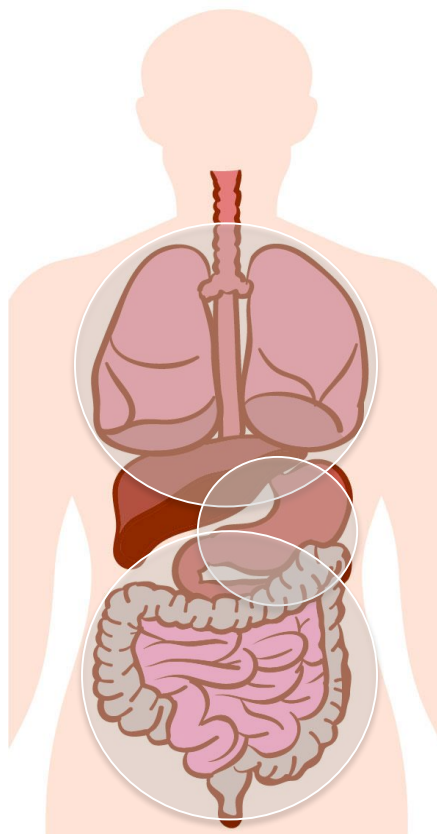


因不同原發部位分泌不同的荷爾蒙，而有不同的症狀

- 🔥 臉部潮紅
- 🔥 盜汗
- 🔥 頭痛
- 🔥 高血壓

- 🔥 心臟疾病
- 🔥 心悸
- 🔥 體重減輕
- 🔥 貧血
- 🔥 低血糖、高血糖

- 🔥 皮膚起紅疹
- 🔥 皮膚炎
- 🔥 皮膚病變、色素沈著
- 🔥 出現無痛性紅色結節



- 🔥 氣喘
- 🔥 喘鳴聲
- 🔥 氣管痙攣
- 🔥 呼吸困難

- 🔥 胃潰瘍
- 🔥 腹瀉
- 🔥 腸道出血、血便
- 🔥 腹痛
- 🔥 胃灼熱
- 🔥 吸收不良

- 🔥 近端肢體肌病變

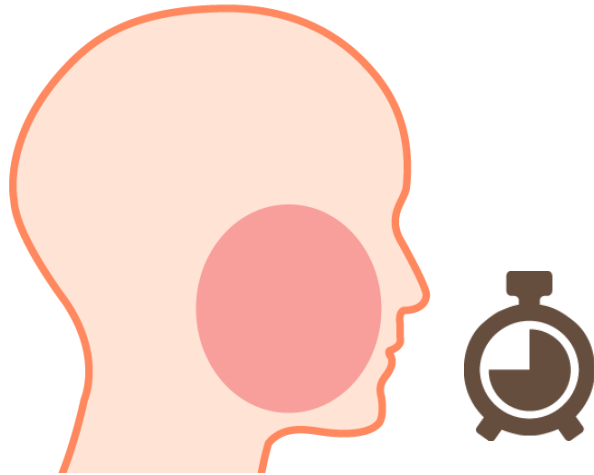
神經內分泌腫瘤的症狀



神經內分泌腫瘤引起的臉部潮紅

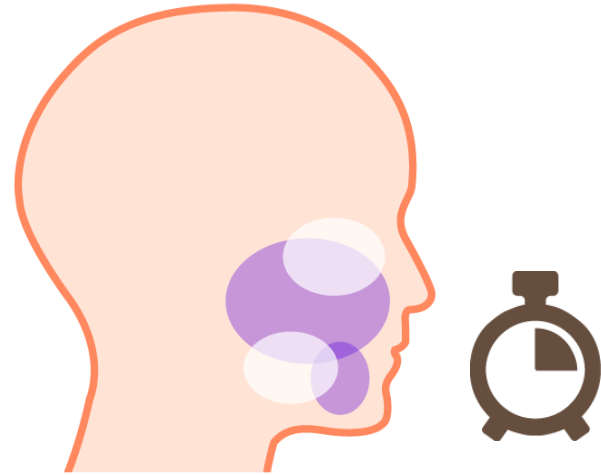
因**胃、肺或胰臟**神經內分泌腫瘤所引起的臉部潮紅：

- 🔦 可能是**鮮紅色、大區塊**
- 🔦 **持續較久**



因**腸道內分泌腫瘤**所引起的臉部潮紅：

- 🔦 則為**分佈較不均、紫羅蘭色與蒼白色混合**
- 🔦 **持續時間不長**



神經內分泌腫瘤的症狀



腹瀉與胃腸道潰瘍

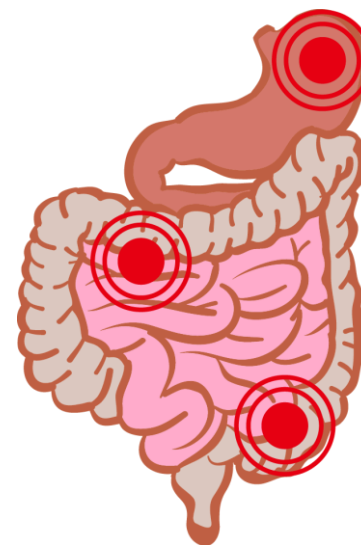
腹瀉

- 💡 大便會變成水狀
- 💡 可能一天會腹瀉好幾次，干擾**正常**日常生活
- 💡 腹瀉導致水分的流失，造成脫水與電解質不平衡的現象



胃潰瘍

- 💡 常見的症狀，包括：
上腹部疼痛、噁心、嘔吐、食慾減退、打嗝或脹氣等



6. The symptoms of carcinoid syndrome. <http://www.carcinoid.com/patient/understanding/carcinoid-syndrome-symptoms.jsp>. Accessed 11/7/2017.

過去，症狀不易分辨常導致延遲確診



患者發生
症狀
尋求基本
治療

患者
腹部症狀模糊

- 📍 被診斷為**腸躁症**
- 📍 轉介到其他科別作**症狀緩解**

轉介到
其他科別

患者
症狀無法妥善控制
尋求多科合作

- 📍 依然**無法**做出
清楚的診斷

安排到
腸胃科或
其他專科
進行影像
檢查

患者
進行影像診斷

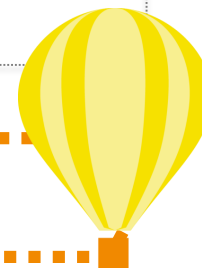
- 📍 因腸胃道手術或內視
鏡檢查而意外發現
- 📍 轉介到外科進行切片
檢查

外科
切片檢查
或腫瘤手術
進行
正確診斷

切片檢查
提供正確診斷

- 📍 患者留在外科，或是
轉到腫瘤科
- 📍 根據病史，症狀及期
別**進行治療**

預估診斷時間：5 ~ 7 年



現在， 有效的檢查幫助及早發現消化道 NETs

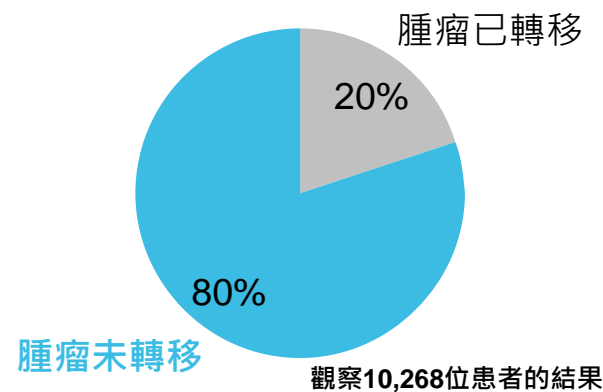


- 🔥 檢查技術進步
- 🔥 檢查儀器設備改良
- 🔥 醫師對神經內分泌腫瘤的警覺性增加

上消化道內視鏡



根據1988-2011年美國資料顯示：
八成消化道神經內分泌腫瘤患者，
在**腫瘤未轉移前**就發現疾病！
且**八成**以上都是屬於**惡性度較低**的期別！



8.Martin JA, Warner RR, Wisnivesky JP, et al. Eur J Cancer. 2017 May;76:197-204.

9.Yazici C, Boulay BR. World J Gastroenterol. 2017 Jul 21;23(27):4847-4855.

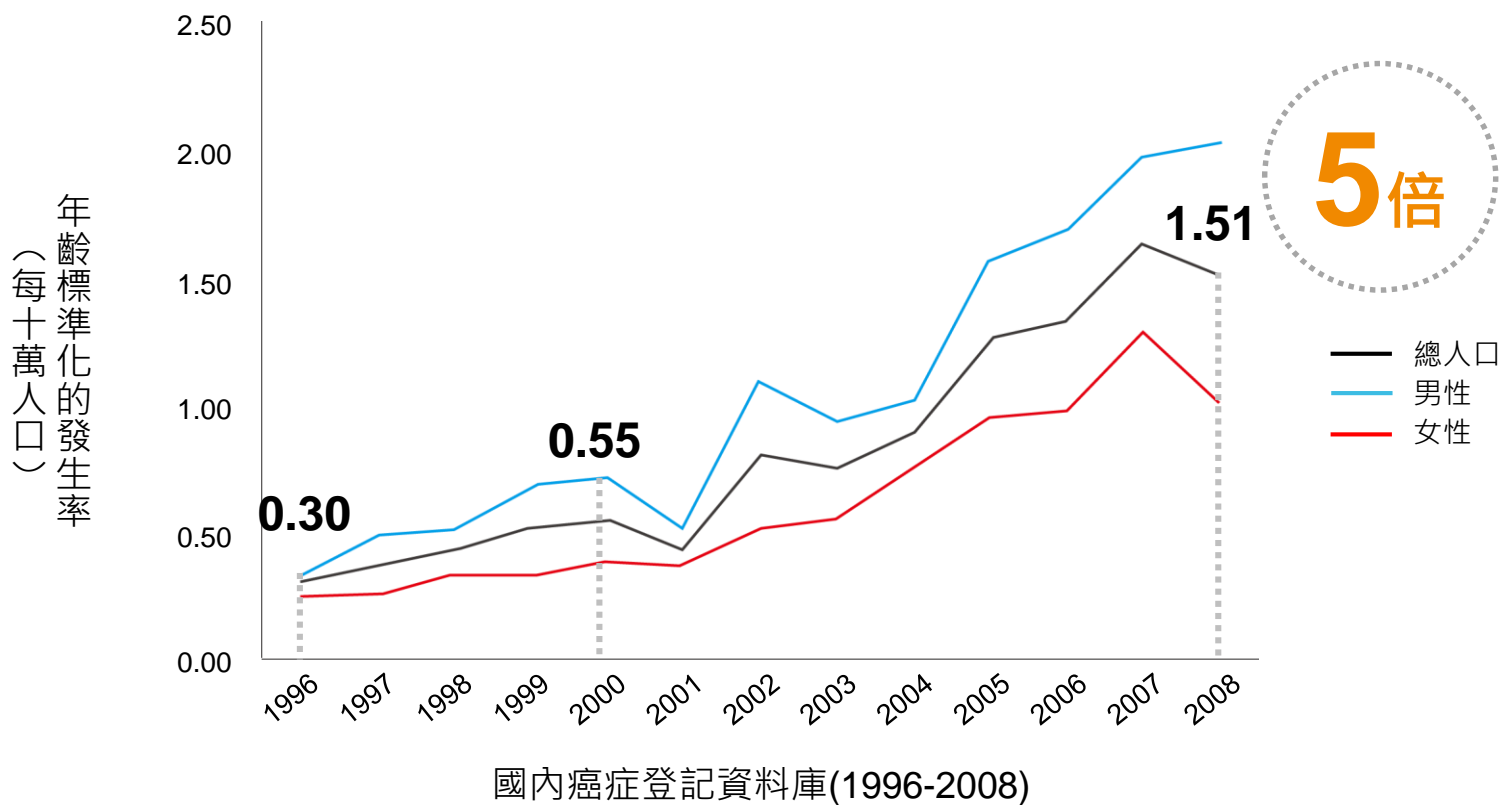
10.童羅神經內分泌腫瘤 腸胃鏡檢揪凶-Yahoo奇摩新聞

<https://tw.news.yahoo.com/%E7%AB%A5%E7%BD%B9%E7%A5%9E%E7%B6%93%E5%85%A7%E5%88%86%E6%B3%8C%E8%85%AB%E7%98%A4-%E8%85%B8%E8%83%83%E9%8F%A1%E6%AA%A2%E6%8F%AA%E5%87%B6-040603886.html>. Accessed 9/12/2017.

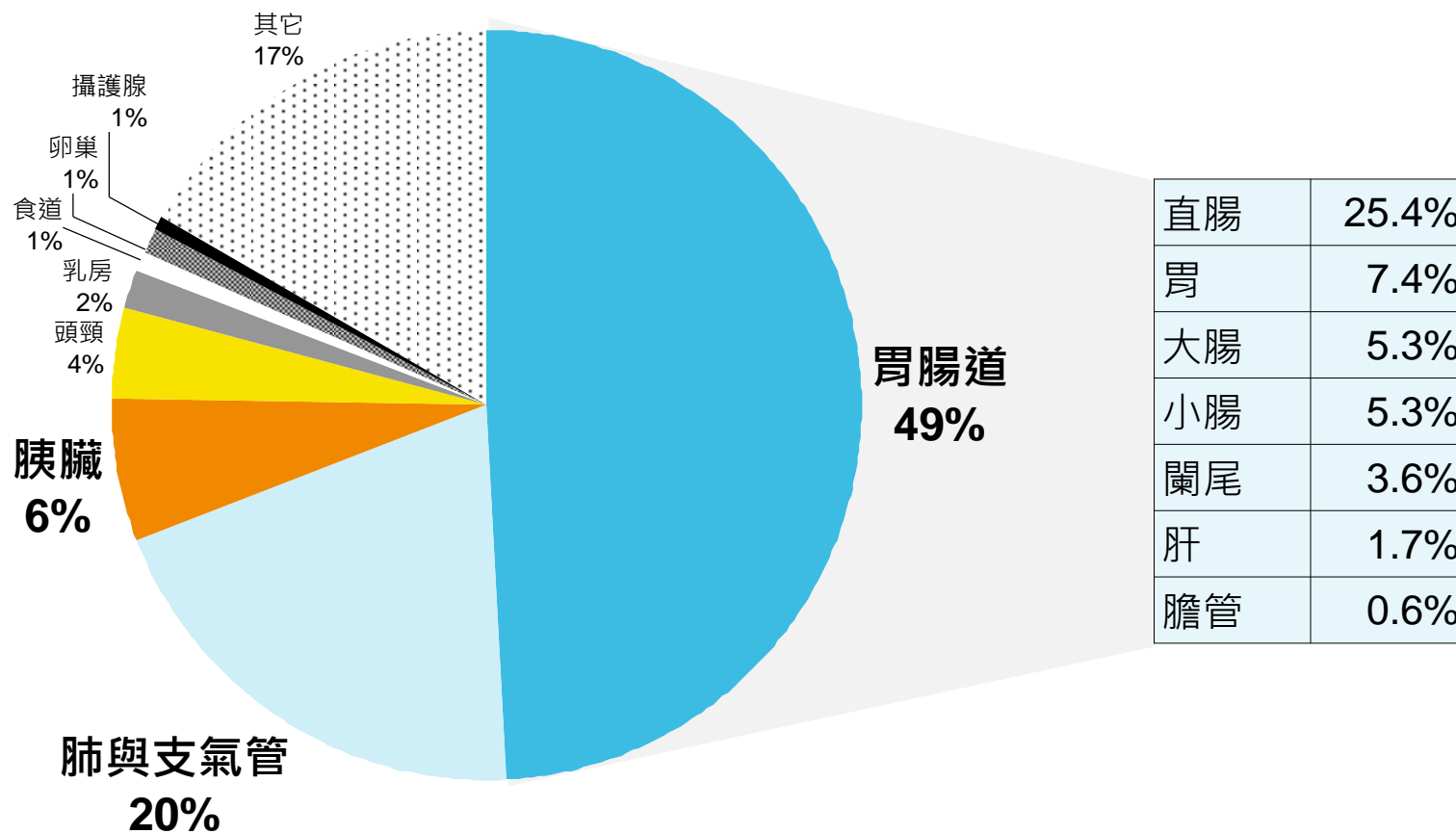
台灣 NETs 發生率， 隨著診斷技術進步而升高



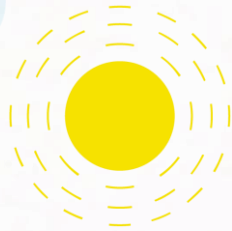
台灣神經內分泌腫瘤發生率，從1996年到2008年增加 5 倍，
可能與疾病意識提升及診斷技術進步有關



台灣神經內分泌腫瘤發生部位的比例



台灣神經內分泌腫瘤發生率 – 依發生部位(1996–2008)



什麼檢查 可診斷並追蹤 神經內分泌腫瘤？



神經內分泌腫瘤的檢查方式



臨床症狀檢查

問診：

- 📍 有什麼症狀？
- 📍 什麼時候開始的？
- 📍 症狀有多常出現？



找出可能症狀，如：

- 📍 間歇性的低血糖現象
- 📍 持續腹瀉並臉部潮紅
- 📍 覆發性且難治的十二指腸潰瘍

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

抽血檢查

抽血檢查：

檢測可幫助診斷與追蹤的**生物標記**

- 📍 嗜鉻粒蛋白A (CgA)
- 📍 胃泌素
- 📍 胰島素
- 📍 升糖素
- 📍 血清素
- 📍 5-HIAA 濃度



檢測指數是否正常？



影像學檢查

胃腸內視鏡

內視鏡超音波

電腦斷層或
核磁共振攝影



核醫檢查

- 📍 核醫造影檢查
- 📍 正子斷層掃描

顯示各個器官組織的影像，確認腦腫瘤的大小、位置與侵入性

切片檢查

從您的**腫瘤、器官或組織**中取出一小部份的樣本



讓病理醫師能在顯微鏡下評估細胞是否有疾病，以利正確診斷

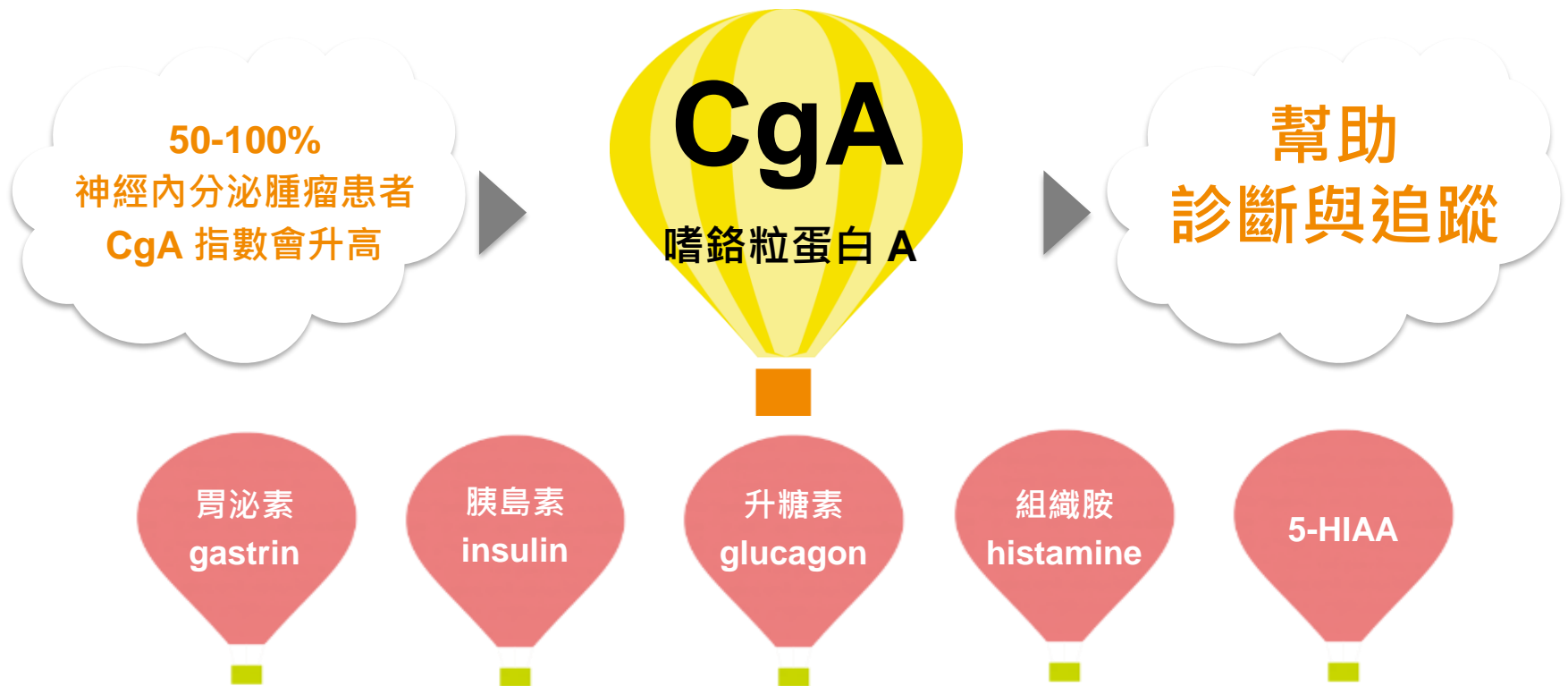
12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis>. Accessed 9/14/2017.

13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. <http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1>. Accessed 9/14/2017.

抽血檢查中可幫助診斷與追蹤的生物標記



如前所述，神經內分泌腫瘤是一種會分泌荷爾蒙的惡性腫瘤，會分泌與儲存各種不同胜肽與神經胺等可幫助診斷與追蹤的**生物標記**。



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

14. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, et al. Pancreas. 2009 Nov;38(8):876-89.

CgA 做為神經內分泌腫瘤的診斷



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**¹
🔦 CgA 的**高專一性** (68% - 100%³)
與**高靈敏度** (60% - 90%)³

最能幫助診斷所有神經內分泌腫瘤的生物標記^{1,2}

哪些神經內分泌腫瘤的 CgA 檢測，會呈陽性反應?²

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

14.Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, et al. Pancreas. 2009 Nov;38(8):876-89 ; 15.Oberg K. Yale J Biol Med. 1997 Sep-Dec;70(5-6):501-8; 16.Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Digestion. 2000;62 Suppl 1:33-8.

CgA 做為神經內分泌腫瘤的持續追蹤與預後

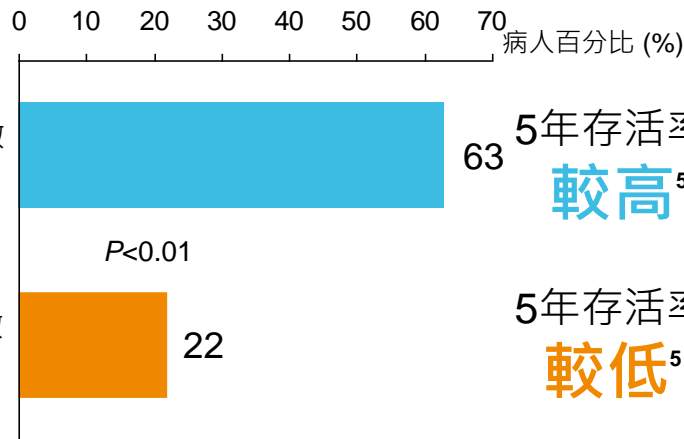


CgA 的表現程度

- 🔥 腫瘤負荷^{1, 2}
- 🔥 存活率³
- 🔥 與健康相關的生活品質³

- 🔥 可作為**切除**神經內分泌細胞患者**復發**時，**首要的參考標記**⁴
- 🔥 較放射學影像所顯示的腫瘤體積**更早一步偵測腫瘤狀態**⁵

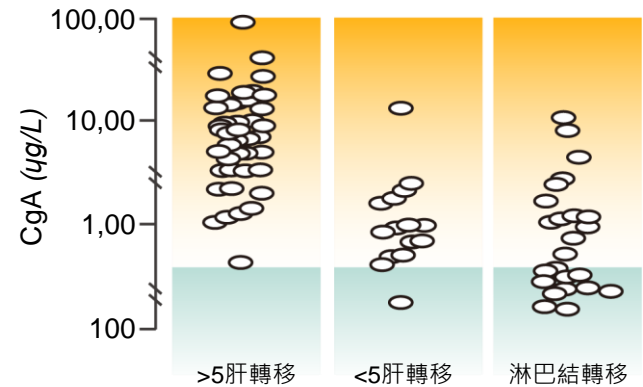
低 CgA 腫瘤指數
($\leq 5,000 \mu\text{g/L}$)⁵



高 CgA 腫瘤指數
($> 5,000 \mu\text{g/L}$)⁵

CgA指數越**高**，

轉移的機會與嚴重度就越**高**⁶



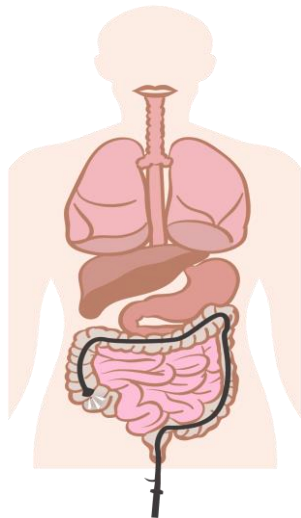
17.Peracchi M, Conte D, Gebbia C, et al. Eur J Endocrinol. 2003 Jan;148(1):39-43; 18.Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Ann Oncol. 1997 Jul;8(7):685-90.; 19.Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, et al. Neuroendocrinology. 2009;89(3):296-301.; 20.Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, et al. Neuroendocrinology. 2009;89(3):302-7.; 21.Ardill JE, Eriksson B. Endocr Relat Cancer. 2003 Dec;10(4):459-62; 22.Oberg K, Stridsberg K. Chapter 26 in Chromogranins: Functional and Clinical Aspects. Kluwer Academic Publishers. 2002.



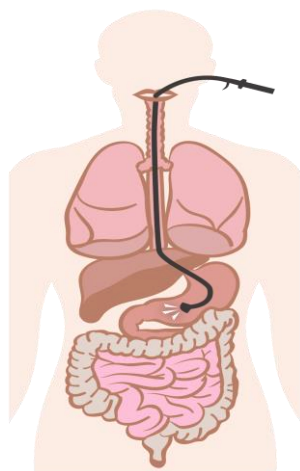
胃腸內視鏡

- 藉由一條前端設有鏡頭且可彎曲的細管，讓醫師檢查您的食道、胃、小腸與大腸
- 可檢查腸胃道是否有**病變**，必要時可進行**組織取樣**

下消化道內視鏡



上消化道內視鏡



內視鏡超音波

- 結合內視鏡與超音波的一種影像學檢查，從消化道內部做超音波掃瞄
- 可鑑別病灶部位的本質，**侵犯的深度**及**淋巴結轉移的程度**
- 全程檢查時間約30-60分鐘



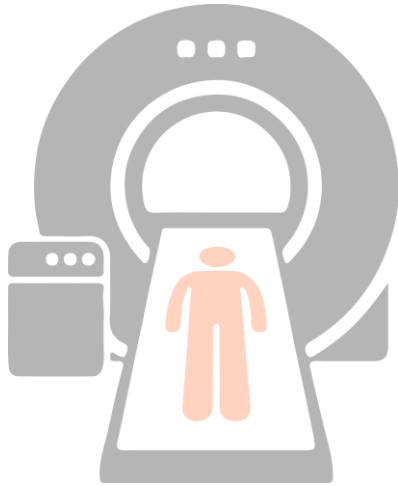
23. 上消化道內視鏡檢查介紹 臺安醫院健檢中心主任/胃腸肝膽科主治醫師蔡青岩 <http://www.tahsda.org.tw/newsletters/?p=1631>. Accessed 9/14/2017.

24. 內視鏡超音波檢查 | 醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 <http://http://www.kfsyscc.org/cancer/cancer-treatment/care/checkup/nei-shi-jing-chao-yin-bo-jian-cha>
Accessed 12/11/2017.



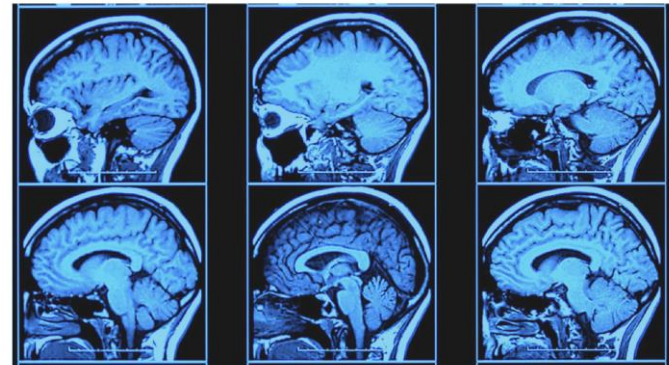
電腦斷層攝影

- 🔦 是利用無數的**X光射線**穿透人體，取得影像，再由電腦組成二度空間的影像
- 🔦 可偵測**腫瘤的大小**與對周圍組織的**侵入性**



核磁共振攝影

- 🔦 將人體放入一個大型的強烈磁場，藉由體內水分子重新排列時所釋放出的能量訊號，而呈現各個器官組織的影像
- 🔦 可用來確**腫瘤的大小、位置與侵入性**



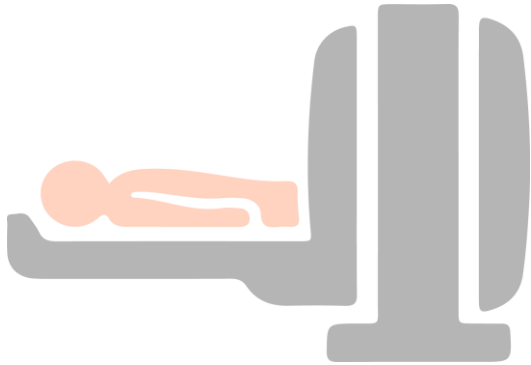
12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis>. Accessed 9/14/2017.

13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. <http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1>. Accessed 9/14/2017.



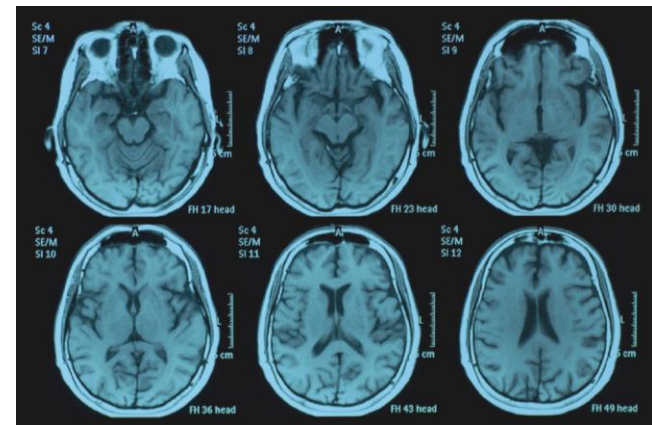
核子醫學造影檢查

- 又稱 **octreotide** 掃描
- 由於神經內分泌腫瘤上有一種特殊的受體稱為體泌素受體，會跟 **octreotide** 結合，因此可將少量帶有放射 **octreotide** 注射入體內後進行電腦斷層攝影，與 **octreotide** 結合的腫瘤在影像上就會亮起來



正子斷層掃描

- 正子斷層掃描的方式與 **octreotide** 掃描類似，只是注射入體內的為有放射性正子標記的葡萄糖，再進行電腦斷層攝影，藉此評估腫瘤狀況。



12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis>. Accessed 9/14/2017.

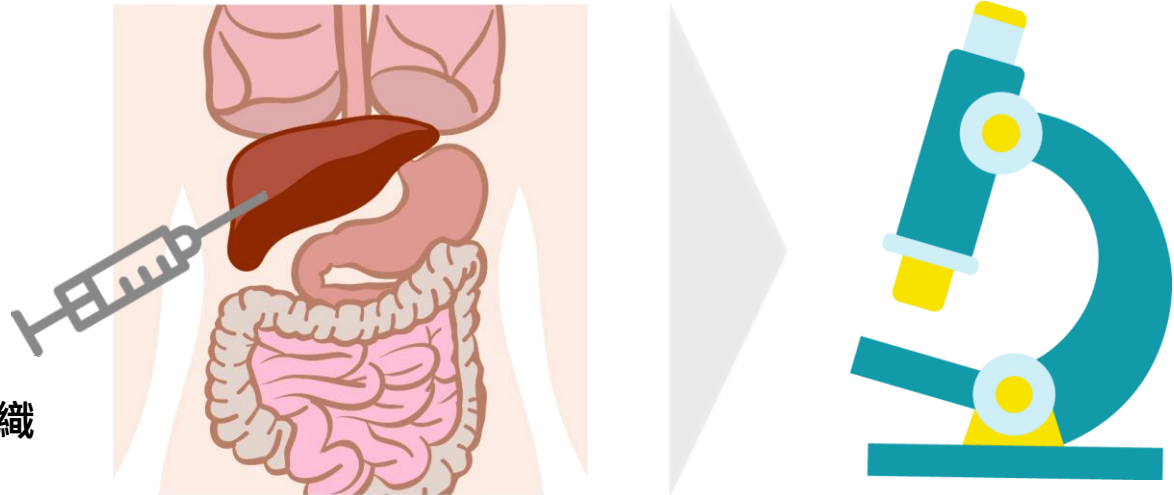
13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. <http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1>. Accessed 9/14/2017.

切片檢查



🔦 所謂切片，就是從您的**腫瘤、器官或組織**中**取出一小部份的樣本**，讓病理醫師能在顯微鏡下評估細胞是否有疾病，以利確定診斷

例如：
用針筒取出部份肝臟組織



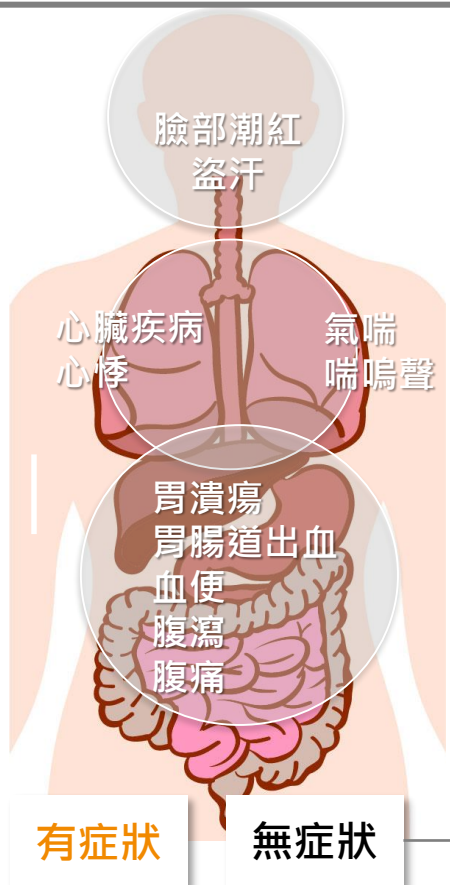
12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis>. Accessed 9/14/2017.

13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. <http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1>. Accessed 9/14/2017.

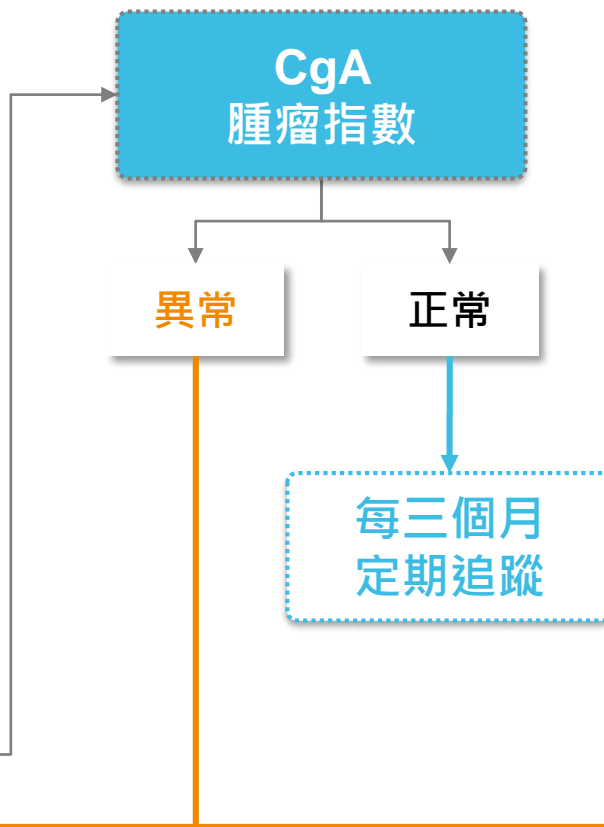
神經內分泌腫瘤的追蹤



有無神經內分泌腫瘤的症狀?



CgA 腫瘤指數追蹤



影像學檢查





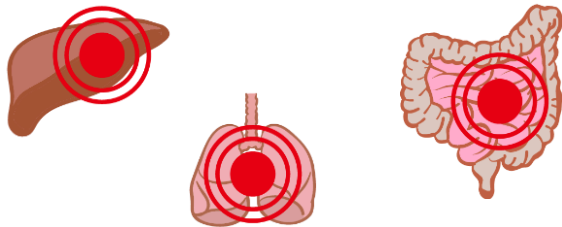
神經內分泌腫瘤要怎麼治療？

醫師如何考量神經內分泌腫瘤的治療？



神經內分泌腫瘤的治療通常需要**多專科共同合作**，
醫師在考量最佳的治療方式，會考慮到：

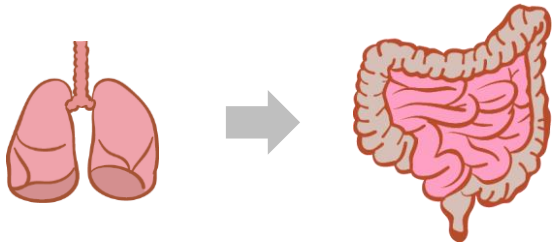
腫瘤的**大小**、**位置**



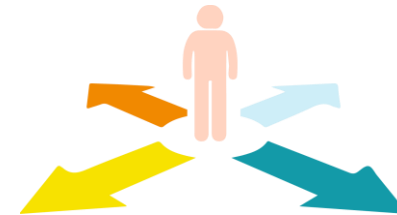
治療可能發生的**副作用**



腫瘤的**分級**與是否**轉移**



病人本身整體的
健康狀況與**選擇**



醫師如何治療內分泌腫瘤？



手術

- 外科切除手術是**唯一**治癒神經內分泌腫瘤的方式
- 醫師會依腫瘤位置，可能採取傳統手術，**腹腔鏡**或**內視鏡**的方式切除
- 有些位在肝臟轉移的腫瘤可用**電燒**燒除，**栓塞**或**鈾90**治療

放射性治療

- 放射線是使用高能量的X光或其他粒子光束來殺死癌細胞
- 通常用在**已轉移**或位在**無法手術**的分化差神經內分泌腫瘤上，目的偏重在症狀處理

藥物治療

化學治療

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

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

標靶療法

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



12. Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis>. Accessed 9/14/2017.

25. 癌症希望基金會 神經內分泌腫瘤資訊網 如何治療 <http://www.net.org.tw/CustomPage/HtmlEditorPage.aspx?MId=12&ML=2>. Accessed 9/14/2017.



若標靶治療出現 副作用， 怎麼處理？



標靶治療相關副作用的處理



口腔黏膜潰瘍



- 若症狀輕微，可以**不含酒精或過氧化氫**的漱口水，或是**食鹽水**漱口，**一天多次**。
- 若症狀較嚴重，您的醫師會視狀況**調整您的標靶藥物**，並給予適當的**口腔局部止痛治療**。

腹瀉



- 可服用醫師預先開立備用的**止瀉藥**。
- 注意要**喝大量的水或其他澄清液體**，以防止脫水。
- 儘量清淡飲食，少量多餐。
- 若每日排便次數較平常**多7次以上**，請先**停藥並回診**。您的醫師也可能視狀況調整您的標靶藥物。
- 請務必依照醫師指示服藥，**請勿擅自更改劑量或停止服藥**。

26. 癌伏妥® Afinitor® 仿單 USPI: 07/2014 IPL: 18-Mar-14 TWI-310314

27. 中山醫學大學附設醫院 標靶藥物常見副作用處理原則 <http://web.csh.org.tw/web/cancer/wp-content/uploads/2015/04/123.pdf>. Accessed 9/14/2017.

標靶治療相關副作用的處理



皮疹



- 發生皮疹、搔癢、乾燥或痤瘡時，醫師可能會開立外用藥膏給您，請依照醫師指示塗抹
- 應避免過度日曬
- 沐浴時使用中性的肥皂、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

其他副作用



若發生下列任何症狀，請立刻告訴您的醫師：

- 呼吸急促、呼吸困難或哮喘
- 胸痛
- 發燒
- 皮膚變黃
- 疲倦、食慾不振、噁心
- 右上腹疼痛
- 糞便顏色變淡或尿液顏色變深

26. 癌伏妥® Afinitor® 仿單 USPI: 07/2014 IPL: 18-Mar-14 TWI-310314

27. 中山醫學大學附設醫院 標靶藥物常見副作用處理原則 <http://web.csh.org.tw/web/cancer/wp-content/uploads/2015/04/123.pdf>. Accessed 9/14/2017.

標靶治療相關副作用的處理



手足症候群



- 症狀包括手與腳趾的皮膚發紅、腫脹、容易破裂、刺痛或發燙、有小水泡、有時皮膚會發硬、感覺非常疼痛
- 一旦發生手足症候群時，若會影響您的日常活動與工作，請適度暫停並立即回診告知醫護人員
- 請依醫師指示擦拭藥膏或/及口服藥物；擦拭藥物後須帶上棉質手套或襪子（尤其在夜間），幫助藥物之吸收
- 穿著舒適及寬鬆之衣服及鞋子
- 使用保護皮膚與保濕之潤膚劑
- 避免接觸熱水太久，避免暴露在太陽下或待在室外太久



謝謝您的聆聽

