

神經內分泌腫瘤

三軍總醫院 血液腫瘤科

陳佳宏 副教授

Date:20200919 0920-1020



outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷
- 治療

outline

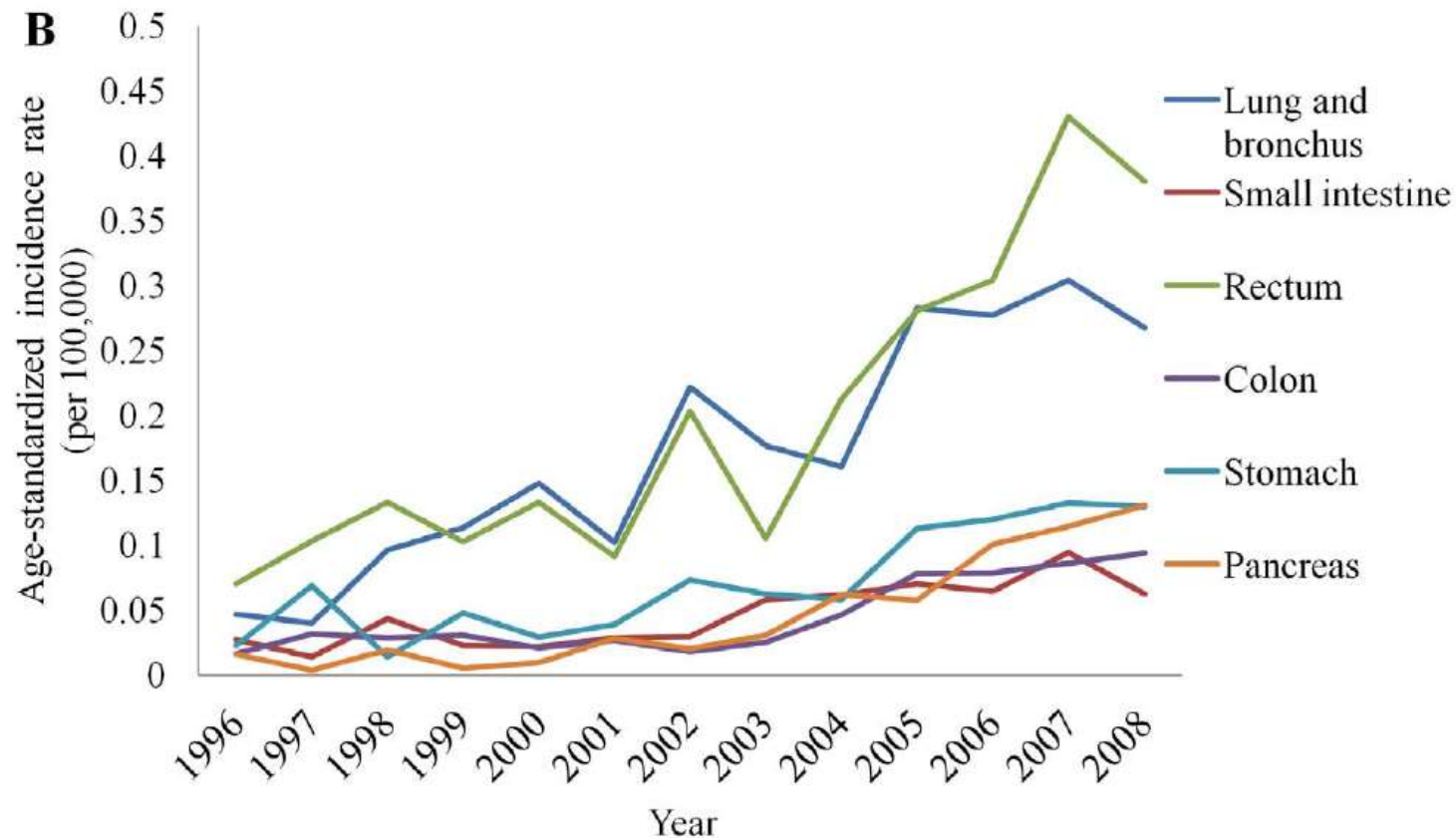
- 盛行率
- 症狀
- 診斷
- 治療

神經內分泌腫瘤發生率

- 在美國，發生率由1973年的每10萬人口有1.09人，上升至2004年的每10萬口有5人。
- 在台灣，估計每年新增病患約1400位。

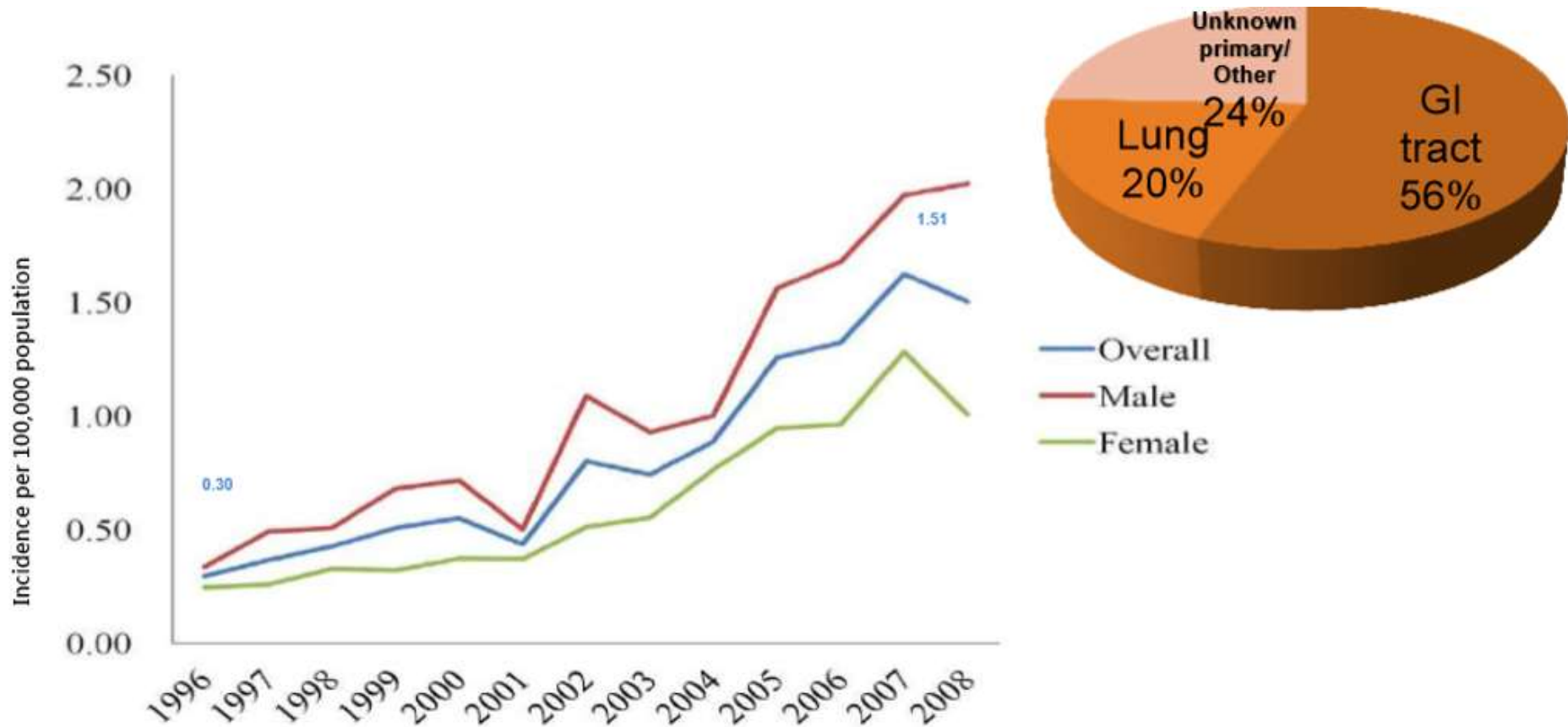


Incidence of NETs by Location - Taiwan



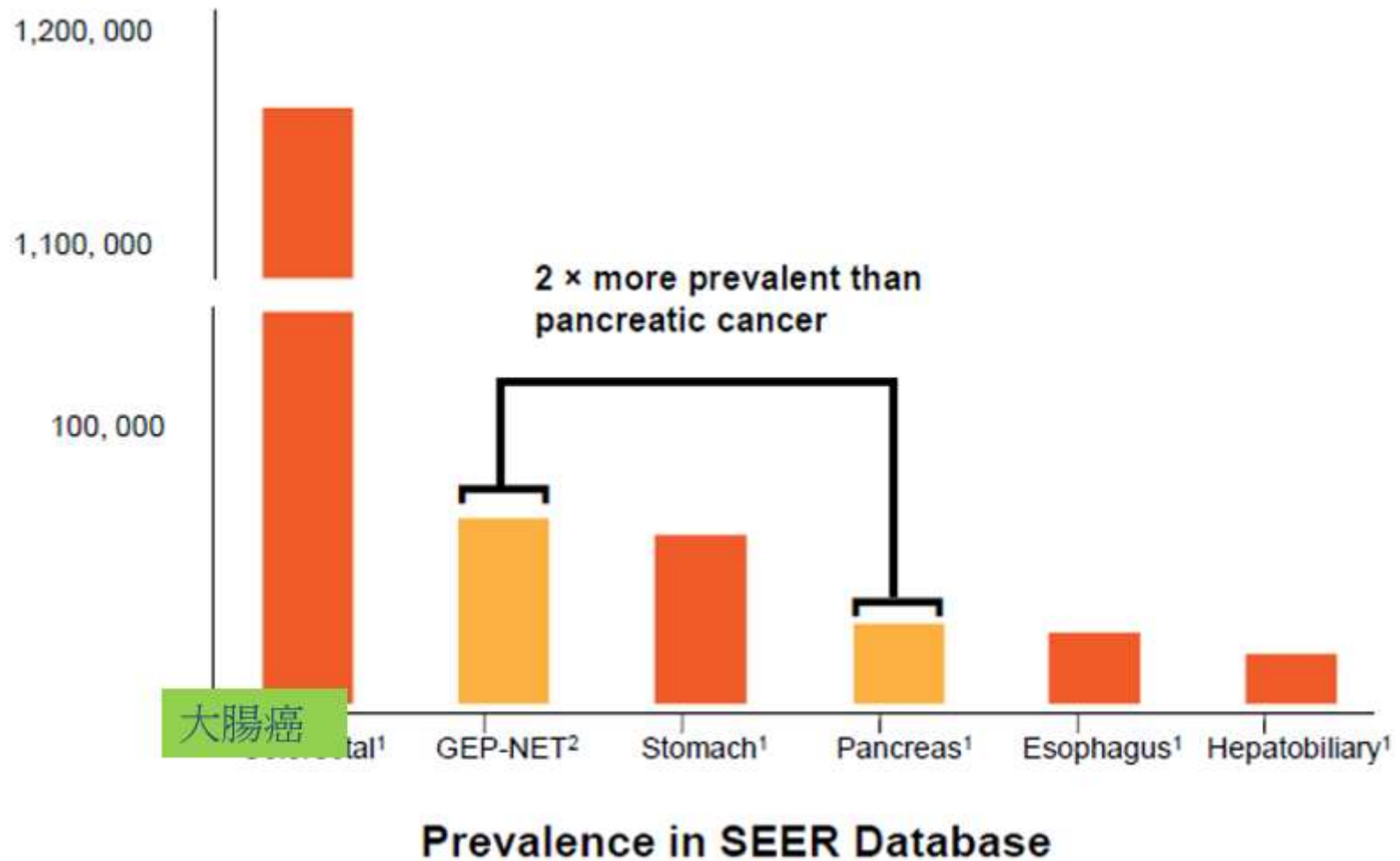
- The age-standardized annual incidence rate of NETs in Taiwan increased from 0.30 per 100,000 in 1996, to 0.55 per 100,000 in 2000, and to 1.51 per 100,000 in 2008
- The age-standardized incidence rate of NETs increased by 83% from 1996 to 2000 and by 175% from 2000 to 2008.
- Still underdiagnosed.

NET incidence rate increase 5 times in past 12 years in Taiwan



- Based on Taiwan registry data from **1996 to 2008**, NHRI Taiwan has found NET incidence rate increase 5 times in past 12 years

NETS Are the Second Most Prevalence Type of GI Malignancy



1. National Cancer Institute. US SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004.
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
2. Modlin IM, et al. *Cancer*. 2003;97:934-959.

outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷
- 治療

症狀與普通疾病 --傻傻分不清

神經內分泌腫瘤會依腫瘤部位、分泌荷爾蒙的不同，而顯現不同的症狀。醫學上用「斑馬」形容，就像是聽到馬蹄聲時，會讓人直覺來的是馬，但有可能是斑馬，用以比喻神經內分泌腫瘤難以診斷、易和其他疾病混淆。許多患者在不了解疾病的狀況下，可能以為自己只是感冒、腸胃不好，而錯過了治療時間，至醫療院所時才發現已經轉移或是控制不佳。

1940年代馬里蘭州的醫學教授Dr. Theodore Woodward有句名言：「聽到馬蹄聲要先想到馬，別先想斑馬！—When you hear hoofbeats, think of horses not **zebras**！」

但是,在很罕見的情況下,會是斑馬!





反覆性胃潰瘍



心悸



皮膚炎



低血糖飢餓感



咳嗽



氣喘



發熱



盜汗



腹瀉



熱潮紅

症狀不易分辨常導致病人約需花 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

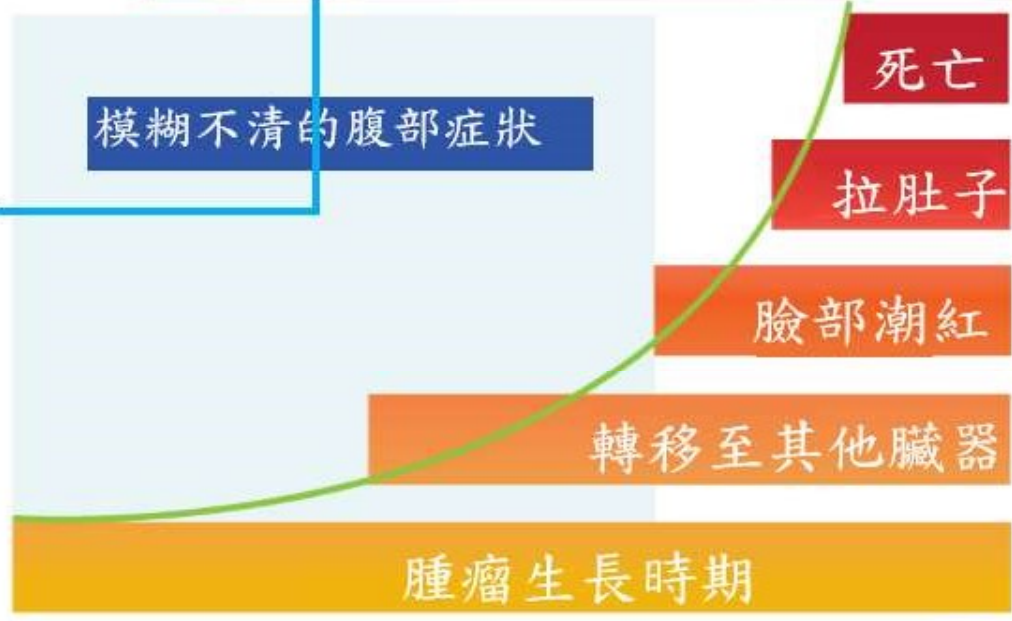
外科醫師切片 檢查或手術取 出腫瘤

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



50%
已轉移



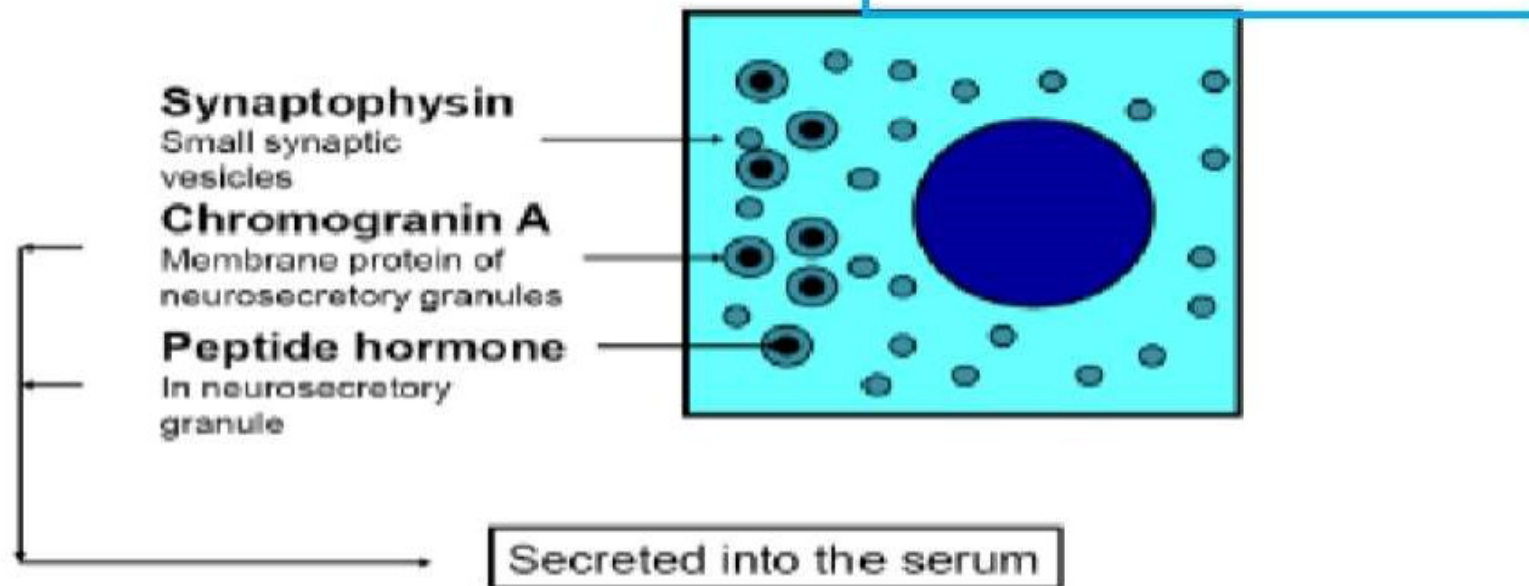
Adapted with permission from Vinik A, Moattari AR. Dig Dis Sci. 1989;34(3)(suppl):14S-27S.

outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷
- 治療

神經內分泌瘤細胞 會同時分泌內分泌賀爾蒙及神經傳導物質

NE - Cell



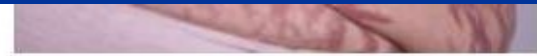
咳嗽



反覆性胃潰瘍



發熱



8

部位	腫瘤名稱	症狀
胰臟pNET	胃泌素瘤 Gastrinoma	<ul style="list-style-type: none"> ·Zollinger–Ellison Syndrom ·頑固性消化性潰瘍 ·腹瀉 ·脂肪下痢 ·吸收不良 ·體重減輕
	胰島素瘤 Insulinoma	<ul style="list-style-type: none"> ·低血糖 ·較常發生肝臟和胰臟附近淋巴結轉移
	升糖素瘤 Glucagonoma	<ul style="list-style-type: none"> ·遊走性壞死剝離性皮膚炎，易侵犯腳和會陰部 ·體重減輕 ·貧血 ·輕度糖尿病 ·視力減退
	血管活性胜肽瘤 VIPoma	<ul style="list-style-type: none"> ·胃酸減少或無胃酸 ·大量水瀉，一天可超過0.7公升，可能造成血鉀及碳酸氫離子流失 ·低血鉀症 ·嚴重代謝性酸血症

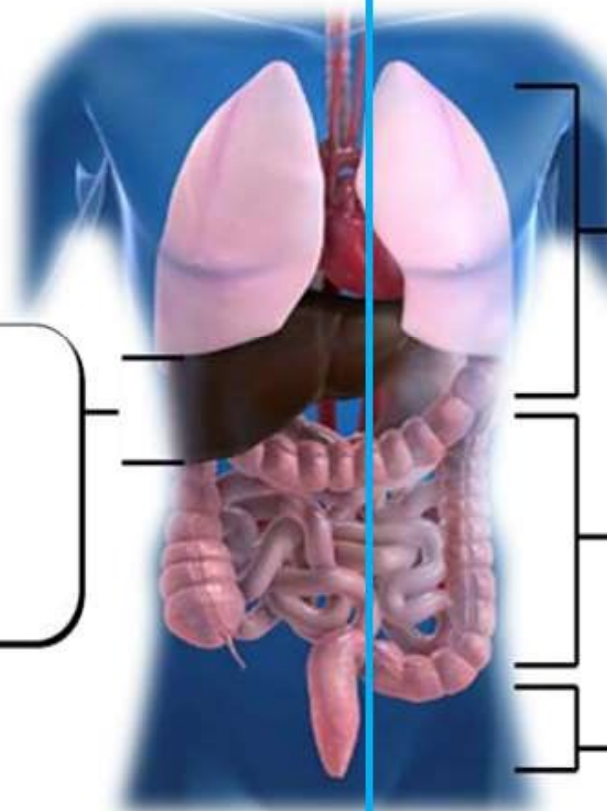
支氣管、肺、胃、小腸、 大腸、直腸	類癌腫瘤 Carcinoid tumor	<ul style="list-style-type: none"> ·臉部潮紅 (佔80%) : 是最常見之症狀。一般為突發於身體上半部(臉和頸部)的深紅色。 ·腹瀉 (佔70%) : 腹瀉常和潮紅同時發生，亦可能單獨發生，一般是以水瀉為表現。 ·呼吸困難 (佔37%) ·腹痛 (佔33%) ·近端肢體肌病變 (佔7%) ·氣管痙攣、氣喘 (佔6%) ·皮膚病變、色素沉著 (佔5%)
腎上腺髓質	嗜鉻細胞瘤 Pheochromocytoma	<ul style="list-style-type: none"> ·突發或持續性嚴重高血壓 ·頭痛 ·大量盜汗 ·新陳代謝上升 ·高血糖
皮膚	默克細胞癌 Merkel cell carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> ·在皮膚上出現無痛性的紅色結節 ·通常在頭頸部，太陽容易暴曬的部位產生 ·少見，但惡性度高，容易轉移。

神經內分泌腫瘤原發生部位 遍布身體內各個器官

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

胰臟內分泌瘤

- 胰島素瘤
- 升糖素瘤
- VIPoma
- 多胜肽瘤



前腸

- 胸腺
- 食道
- 肺
- 胃
- 胰臟
- 十二指腸

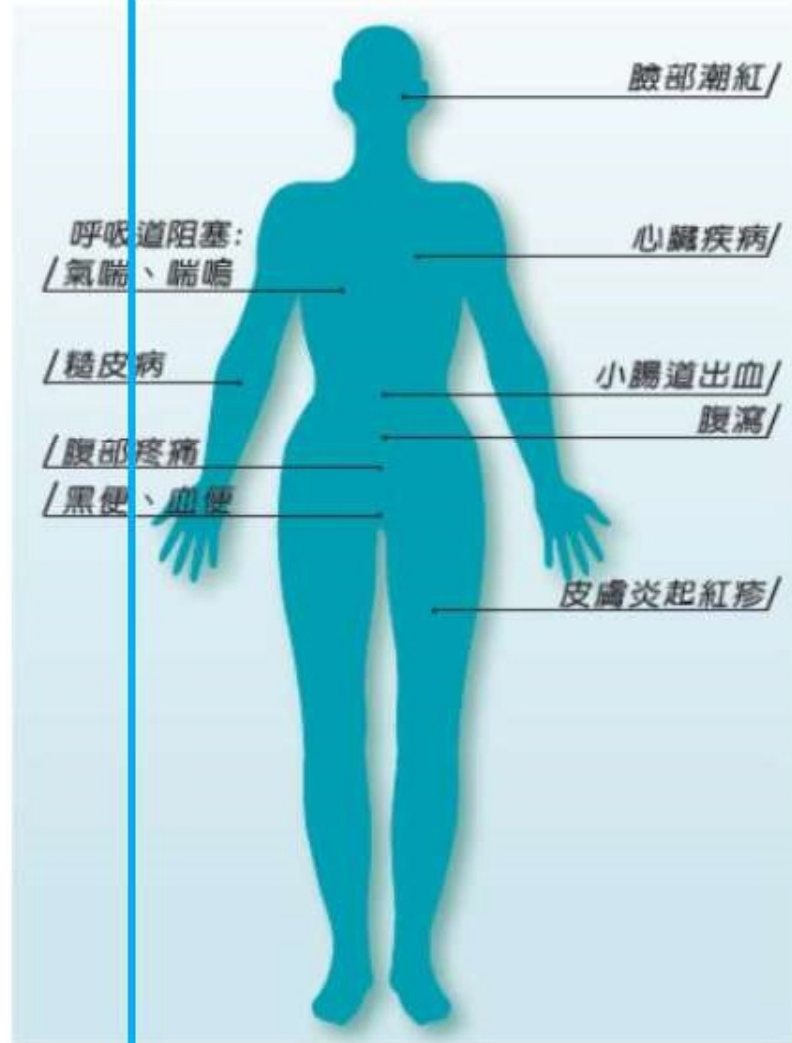
中腸

- 空腸
- 迴腸
- 盲腸
- 升結腸

下腸

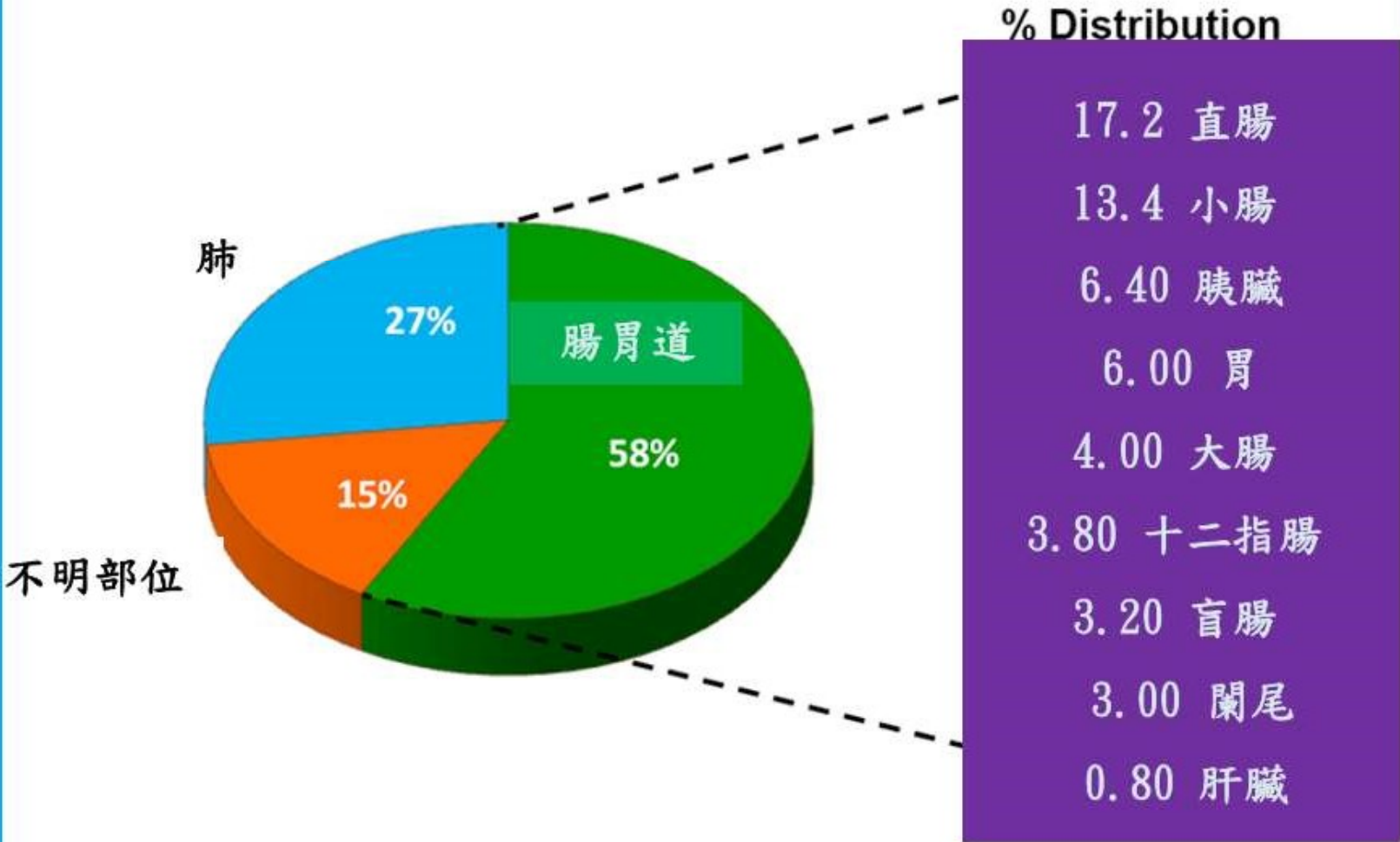
- 遠端大腸
- 直腸

神經內分泌瘤：功能性或非功能性

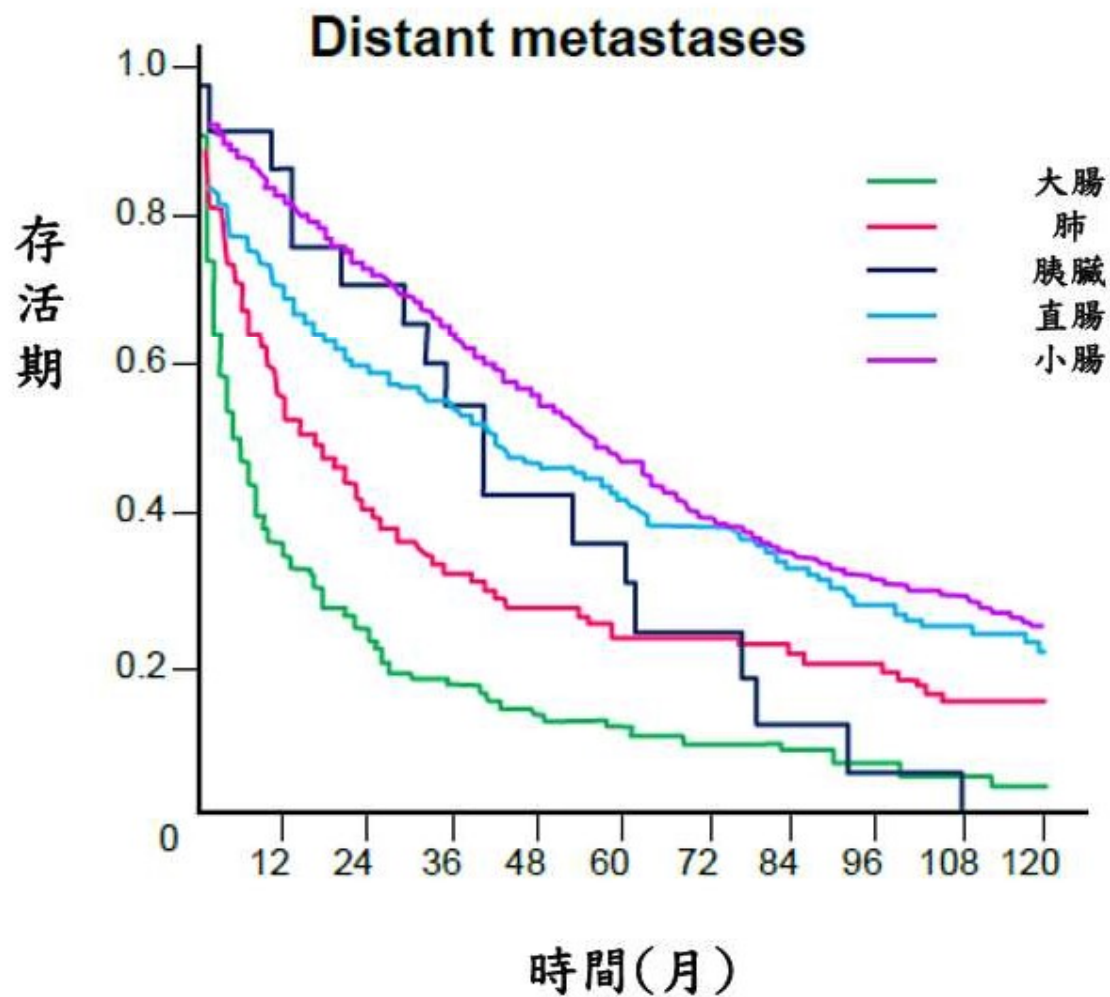


- 因原發生部位分泌不同的荷爾蒙而會產生不同的症狀，包括咳嗽、氣喘、腹瀉、盜汗、低血糖、腹痛及臉紅等
- 常被誤認為其他疾病，如長期腹瀉被誤為大腸急躁症。
- 少數病人不會有症狀，醫生多是在進行腸胃道手術或胃腸內視鏡檢查時意外發現。

神經內分泌瘤的來源部位的分布



腫瘤來源不同 存活期也不同



哪些人容易罹病

為什麼會罹患神經內分泌腫瘤，目前仍不確定原因，不過下列因素會造成罹患神經內分泌腫瘤風險提高：

1.年齡：通常好發年齡40~60 歲。

2.性別：女性比男性多。

3.種族：黑人發生比例較高。

4.家族史：與遺傳有關的多發內分泌腫瘤，分為第一型及第二型。

第一型(MEN1): 影響腺體包括腦下垂腺、副甲狀腺、胰臟等。<<點我了解更多

第二型: 影響腺體包括甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺等。

5.免疫功能抑制：人類免疫不全 (HIV)或愛滋病人由於免疫系統降低，所以有較高風險。

6.砷：長期暴露在砷的環境中，可能會增加罹患風險。

病理學上的分類

分化程度	Grade	Mitotic count	Ki-67 index
較好 (indolent)	Low	<2 per 10 HPF	<3 percent
	Intermideate	2-20 per 10 HPF	3-20 percent
較差 (aggressive)	High	>20 per 10 HPF	>20 percent

Mitotic count: 細胞核內有絲分裂計數

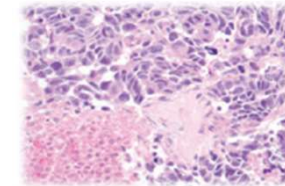
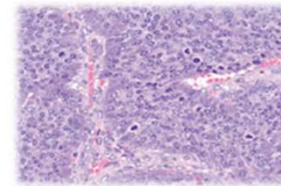
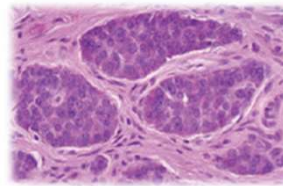
Ki-67: 細胞增生程度有關的蛋白質

Historical Nomenclature of GI-NETs Based on Embryonic Origin

Prognosis of Patients With NETs

Good

Poor



WHO classification	Well-differentiated neuroendocrine tumor ^{1,2}	Well-differentiated neuroendocrine carcinoma ^{1,2}	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma ²
Biological behavior	Low malignancy	Low malignancy	High malignancy
Metastases	-	+	+
Ki-67 index (%)	<2	>2	>0
Infiltration, angioinvasion	-	+	+
Tumor size	≤2 cm >2 cm ^a	>2 cm >3 cm ^a	Any size

References: 1. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(3):113-125. 2. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1014:13-27.

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)* 3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	1. NET G1 (carcinoid) 2. NET G2* 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 NETs

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-nonneuroendocrine neoplasm MiNEN
Pseudotumour lesions	Tumour-like lesions (TLL)	Hyperplastic and preneoplastic lesions	

WHO 2010 classification

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs

Neuroendocrine tumour (NET) G1

Ki67index

≤ 2 %

Mitotic index

<2/10 HPF

Neuroendocrine tumour (NET) G2

3-20 %

2-20/10 HPF

Poorly differentiated NENs

Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*

>20 %

>20/10 HPF

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)

*“NET G3” has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

WHO 2017 classification

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs

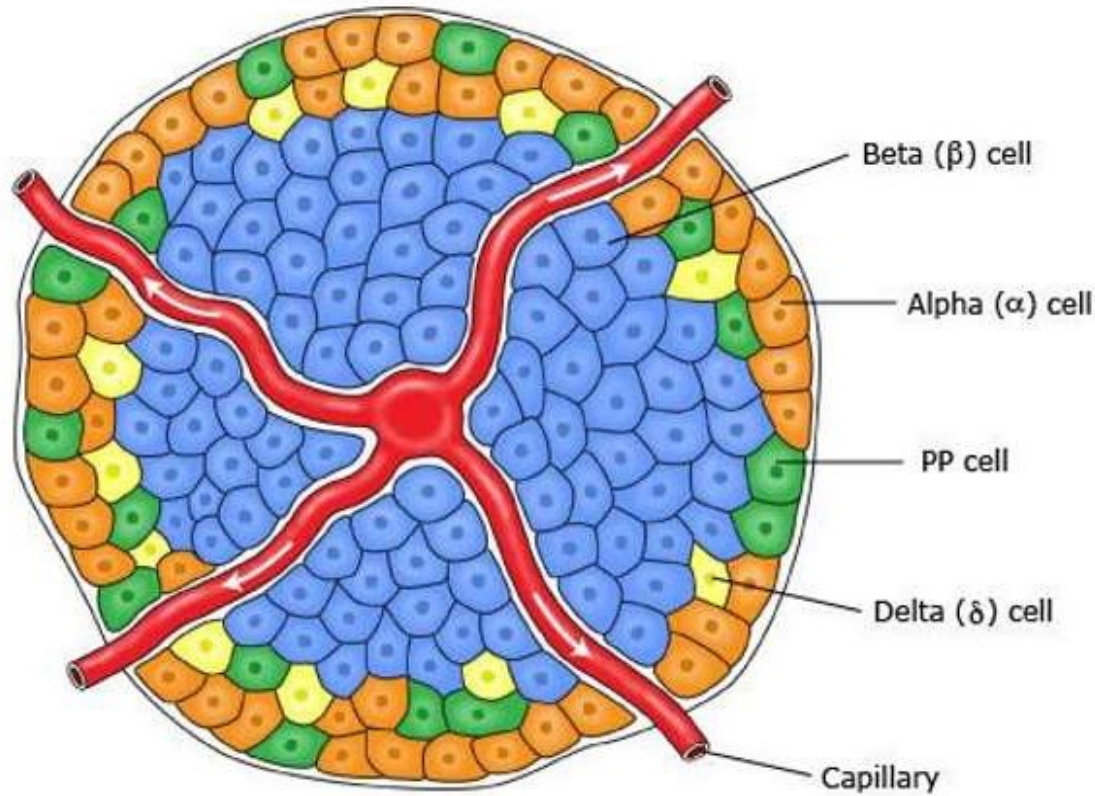
	Ki67index*	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF

Poorly differentiated NENs

Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		

Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

蘭氏小島 (islet of Langerhans)



胰島素 insulin

升糖激素 glucagon

多胜類蛋白質

體制素 somatostatin

胰神經內分泌瘤

- 症狀: 無功能性的(nonfunctioning type)
 - (1) 通常發生在疾病晚期，和腫瘤壓迫或者是遠端轉移有關。
 - (2) 常見的症狀:
 - 腹痛(35-78%)
 - 體重減輕(20-35%)
 - 噁心厭食(45%)
 - 阻塞性黃疸(4-20%)
 - 自摸腫塊(7-40%)

outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷
- 治療

治療方式

- 手術切除
- 減少腫瘤體積：手術, 電燒, 酒精注射, 栓塞, 冷凍治療
- 放射線：外射線, 放射藥物 (PRRT)
- 化學藥物
- 生物製劑與標靶藥物：

干擾素

Somatostatin analogs

mTOR 抑制劑

血管生成抑制劑

其他

神經內分泌瘤治療的內科治療原則

- 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

- 是否有合併其他慢性疾病；
- 有無出現**功能性**症狀；

• 腫瘤因素

- WHO腫瘤分化程度(病理組織報告)(G1, G2 G3)
 - Ki67,
 - mitotic count
- 原發部位為何

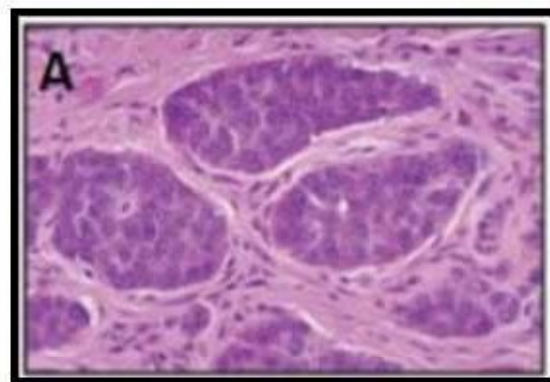
功能性神經內分泌瘤的常見疾病特色



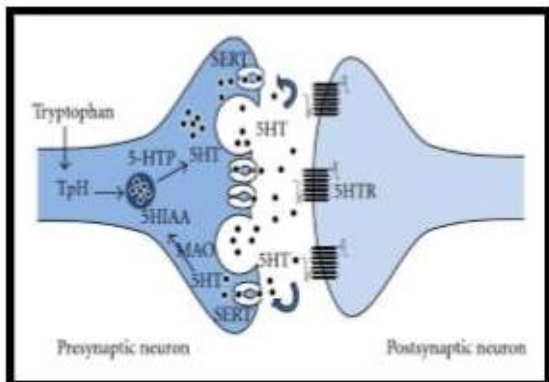
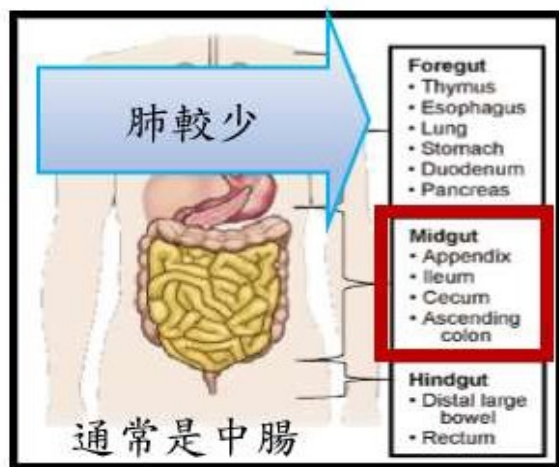
根據美國全國大資料庫



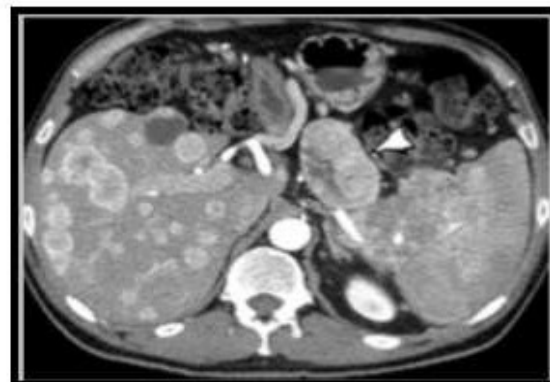
是一種副腫瘤症狀



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



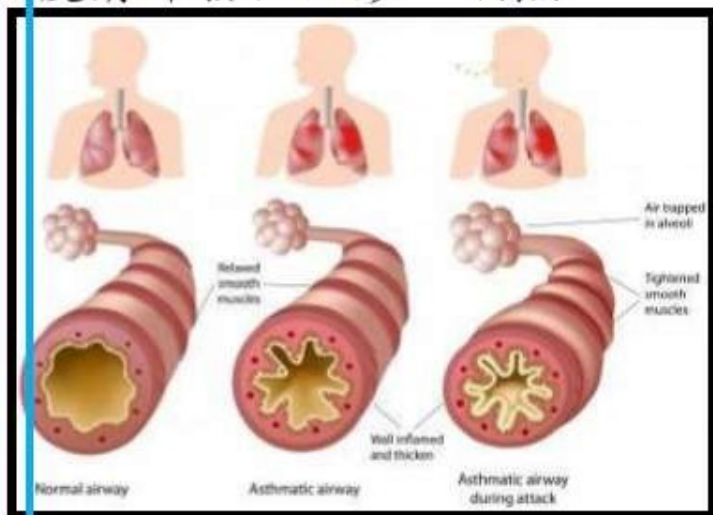
皮膚陣發性紅疹、潮熱



低血壓



腹絞痛



支氣管痙攣



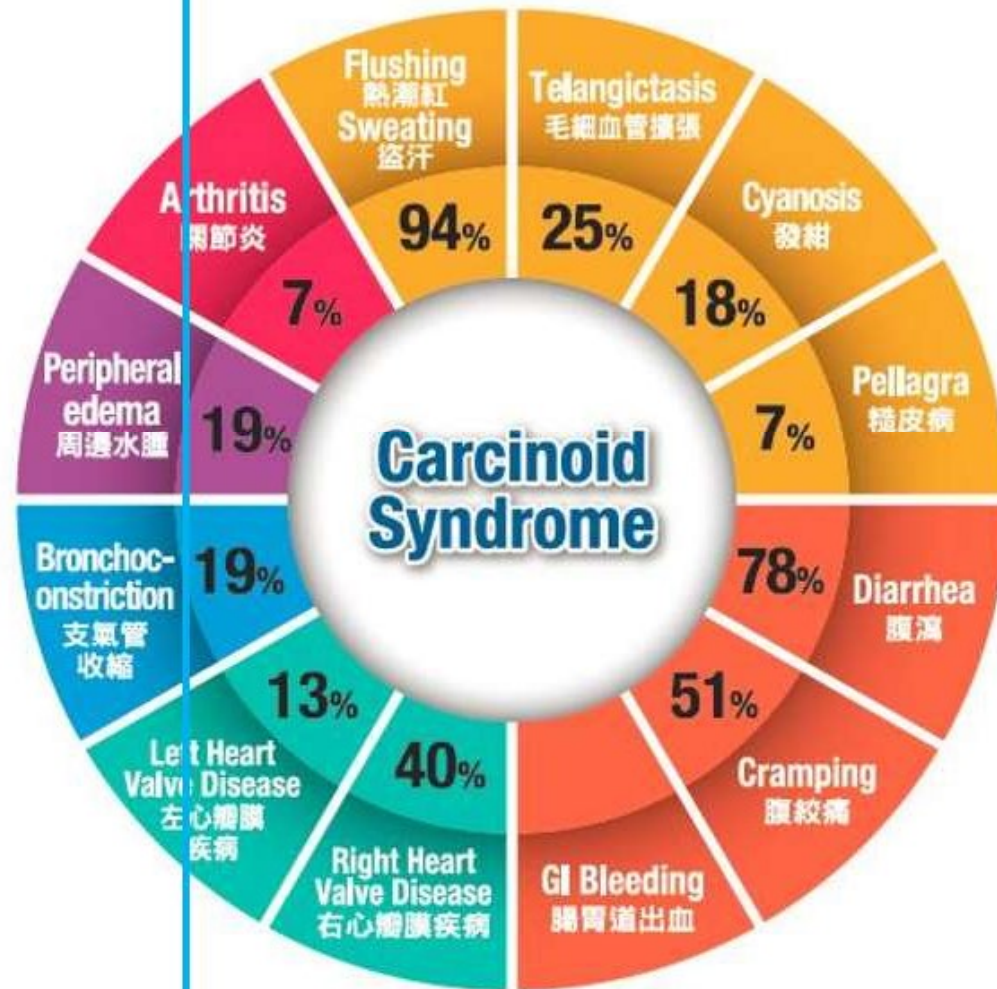
腹瀉

Other strange symptoms

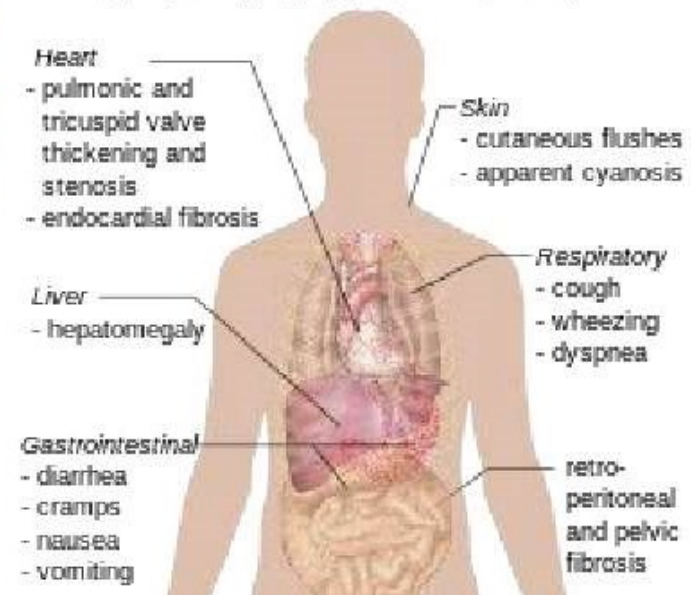
其他奇怪的症狀

<http://yourdrugstore.org/hypotension>
<http://www.normalbreathing.com/d/bronchospasm.php>
<https://www.healthtap.com/topics/can-hemorrhoids-cause-lower-abdominal-pain>
<http://www.123rf.com/stock-photo/diarrhea.html>

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

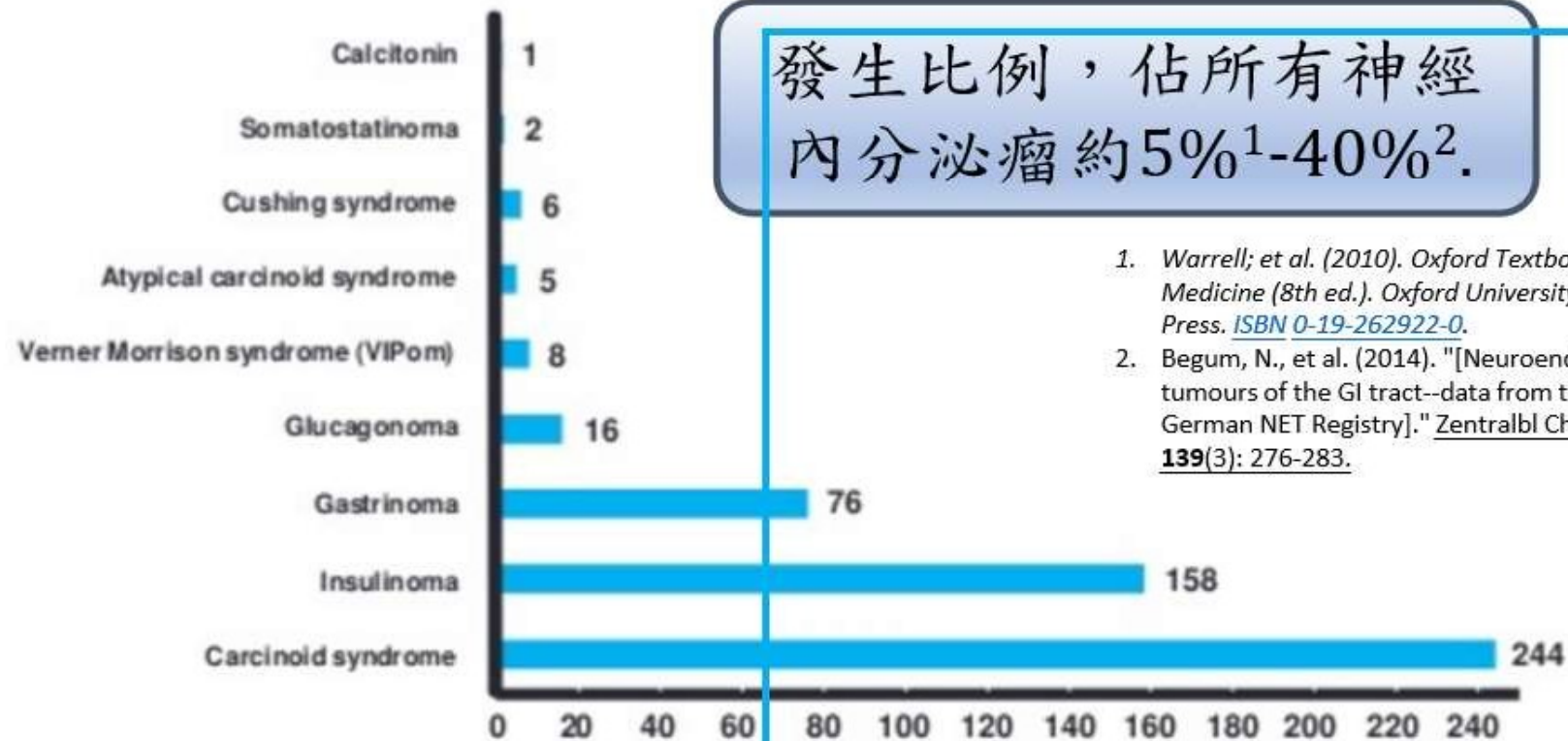


Hormone Hypersecretion Syndromes (= Functioning NET)

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.

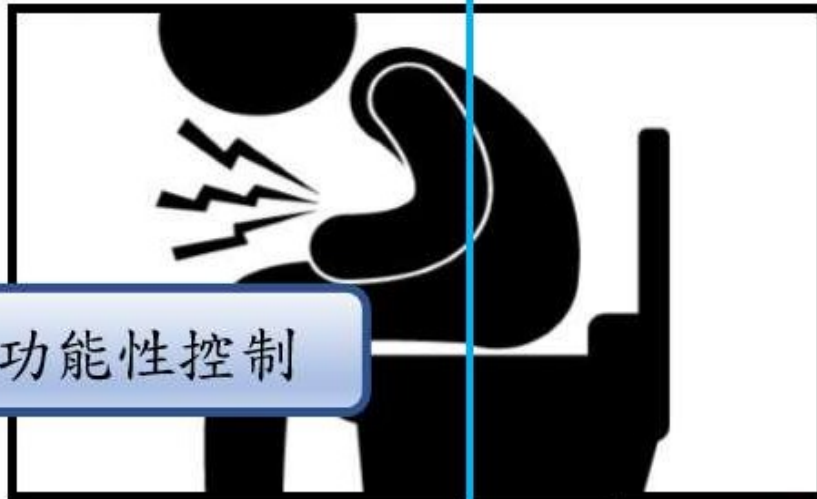
最早的功能性內分泌瘤 就是根據細胞來源分類

Tumor	Likelihood of Malignancy	Secreted Hormone	Cell Type	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
V Poma 胰多胜肽素	High 活性腸胜肽素	Vasoactive intestinal peptide	δ cells	Verner-Morrison syndrome; characterized by watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria
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]

<http://www.medscape.org/viewarticle/739856>

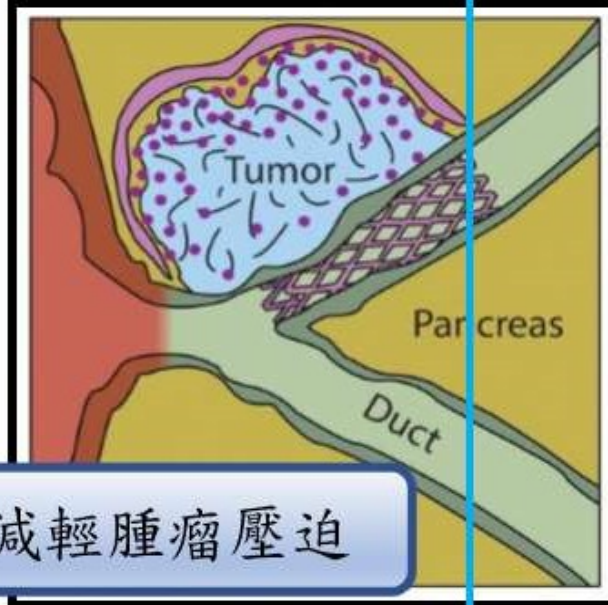
功能性神經內分泌瘤之內科治療原則



功能性控制



縮小腫瘤延緩惡化



減輕腫瘤壓迫



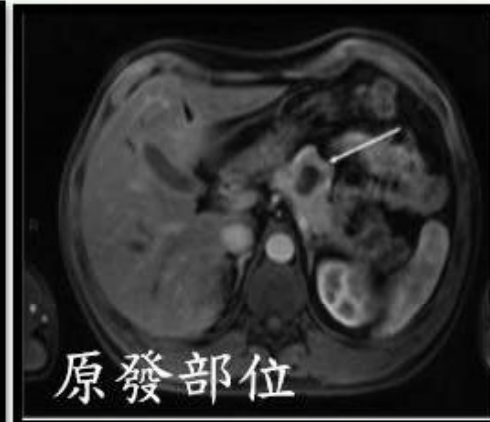
延長與癌症共存之時間，
找尋更好的治療之道

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



<http://www.leeclinic.url.tw/disease-1-05.asp>

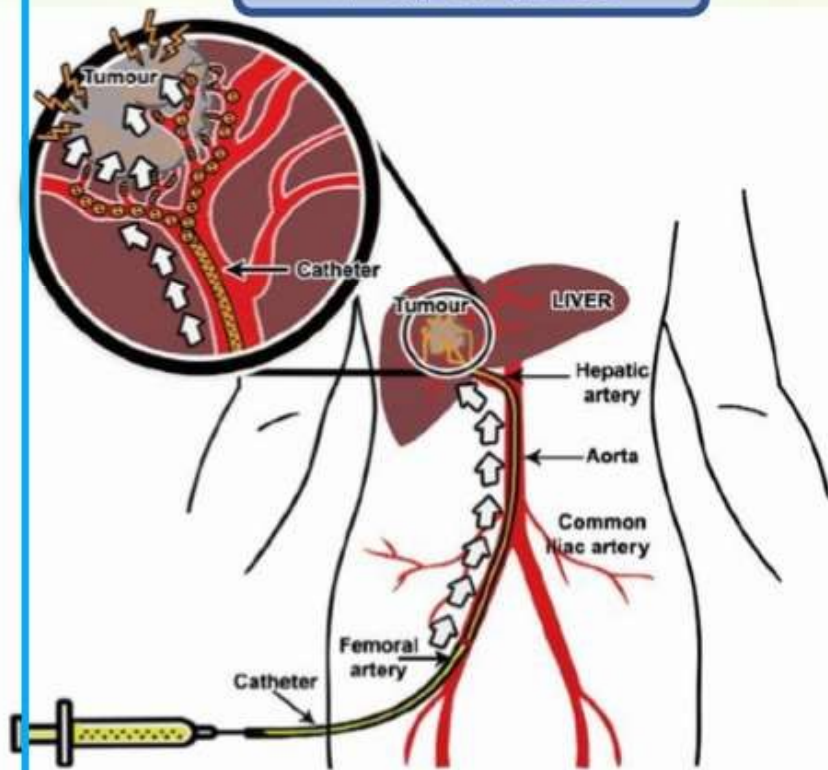
<http://hk.apple.nextmedia.com/news/art/20110715/15433674>

<https://www.ecancer.org.tw/CustomizationPage4.aspx?CustID=39&UnitID=10108&AspxAutoDetectCookieSupport=1>

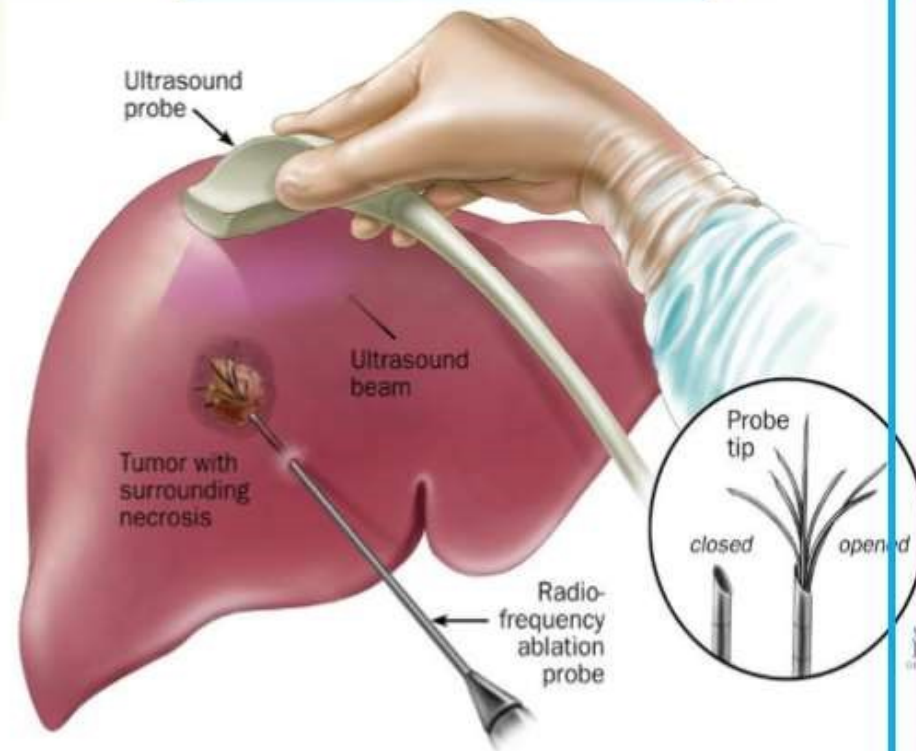
<http://www.twword.com/wiki>
<https://ronnyallan.com/tag/ki-67/>

內科治療的選擇種類-局部治療

肝動脈栓塞



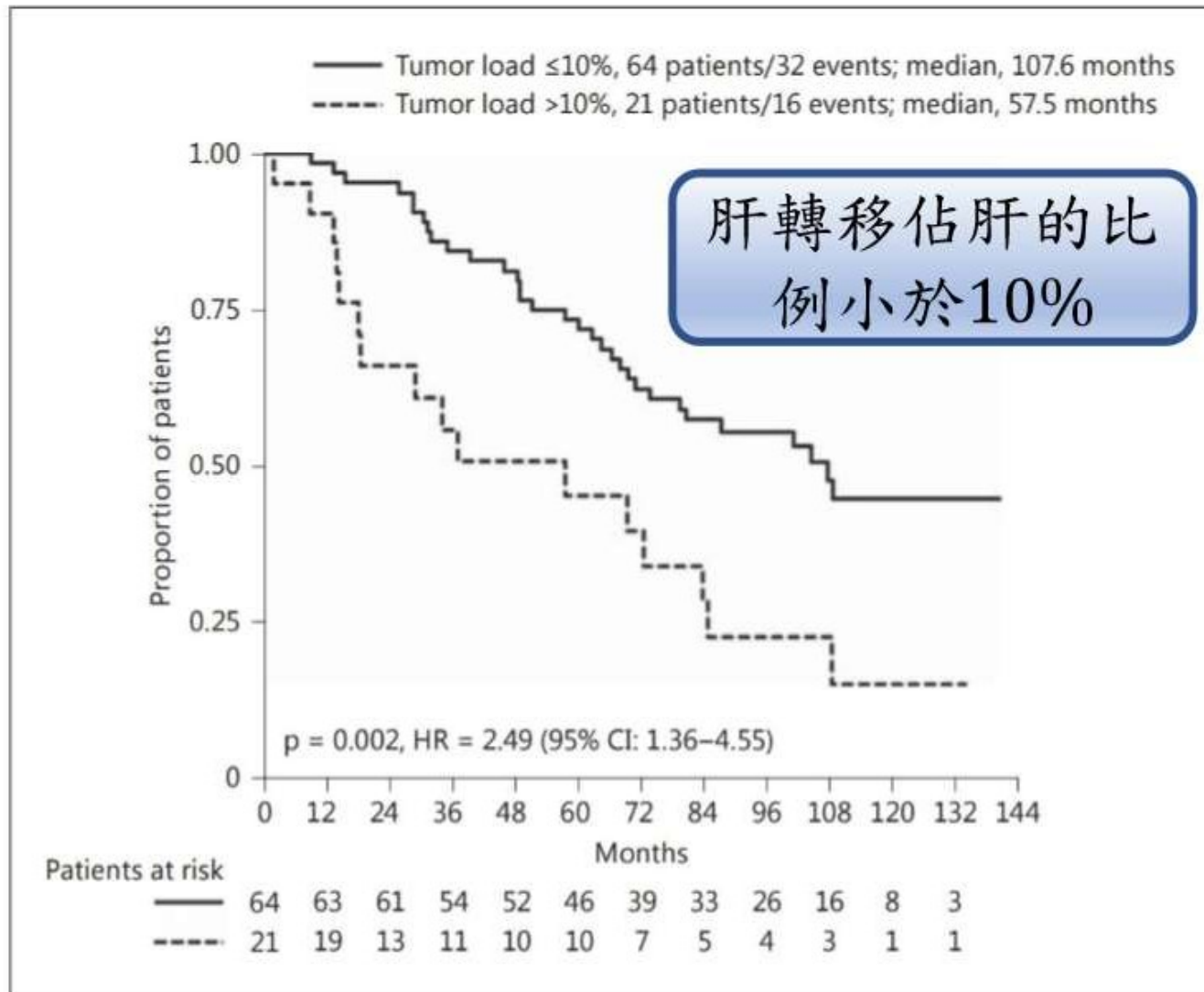
局部超音波燒灼



<http://www.drchalapathirao.com/trans-arterial-chemoembolization-2/>

http://www.hopkinsmedicine.org/liver_tumor_center/treatments/ablative_techniques/radio_frequency_ablation.html

肝臟的轉移佔肝比例是重要預後因子





第6屆神經內分泌腫瘤日記者會

Sixth Neuro-Endocrine Tumors Day
Press Conference

Press Release Photos



癌症希望基金會與台灣消化系內視鏡醫學會一同響應十一月十日的「神經內分泌腫瘤日」，呼籲「沒有警覺，就無法察覺！」。



Coverage Highlights-NP

Nov. 10, 自由時報→

↓Nov. 10, 中國時報



熱潮紅、盜汗 賈伯斯病症狀似更年期

62歲陳媽媽因長達半年熱潮紅、盜汗症狀，誤以為自己是更年期不適而求助婦產科，幸好她擔任醫師的兒子有所警覺，並陪同接受胃、大腸內視鏡檢查，才發現陳媽媽竟是罹患「賈伯斯病」，直腸內有2公分大神經內分泌腫瘤。因早期發現、治療，目前只需定期追蹤。

神經內分泌腫瘤不易早期發現，症狀可能有熱潮紅、腹瀉、貧血、心臟疾病、氣喘咳嗽、血糖異常等。台灣消化系內視鏡醫學會理事長王壽伯表示，缺少特異性症狀，造成診斷鑑別困難度增加，患者平均

均需5~7年才能確診，其中更有5成確診時已發生轉移，而轉移的病友平均存活期更不到3年。

為讓民眾更認識神經內分泌腫瘤，癌症希望基金會與台灣消化系內視鏡醫學會合作，推出宣導短片，提醒民眾「沒有警覺，就無法察覺！」關注自己身體警訊，可早期發現與治療。

三總血液腫瘤科主治醫師陳佳宏的母親，就是早期發現的最佳例子。陳媽媽說，她今年62歲，2年多前出現熱潮紅、盜汗症狀，起初以為是更年期的不適，但看婦產科半年

都沒改善，盜汗嚴重到冬天也得吹冷氣，後來甚至出現血便、腹瀉。

在陳佳宏的建議下，陳媽媽接受大腸鏡、胃鏡檢查，陳佳宏說，當時在直腸內發現2公分大的神經內分泌腫瘤，用內視鏡就切除，目前母親身體健康，只須定期追蹤。

嘉義基督教醫院胃腸肝膽科主治醫師蔡卓倫說，台灣每年新增700多名神經內分泌腫瘤患者，其中八成腫瘤長在胰臟或腸胃道，隨著醫療進步、確診率提升，初診腫瘤大小已從15年前的8.9公分，降低到2.18公分。



↑三總血液腫瘤科主治醫師陳佳宏(右)及早發現母親身體異狀，早期揪出陳媽媽(左)的神經內分泌腫瘤。(廖麗婷攝)

陳佳宏提醒，若長期出現熱潮紅、腹瀉等症狀，又找不出原因，應至胃腸專科或血液腫瘤科就診，透過腫瘤指數或超音波、內視鏡、電腦斷層等檢查，幫助早期發現身體疾病。



熱潮紅不是停經 神經內分泌癌上身

記者吳欣恬/台北報導

年近60歲的陳媽媽因長達半年的熱潮紅、盜汗症狀，曾誤以為自己為停經候群而求助於婦產科，幸好在三軍總醫院血液腫瘤科擔任醫師的兒子陳佳宏有所警覺，陪同母親至腸胃科門診接受胃鏡及大腸鏡等內視鏡檢查，最後於直腸發現2公分神經內分泌腫瘤；也因早期發現，故僅需用內視鏡完成癌細胞摘除，現在只要定期接受大腸鏡及影像檢查追蹤即可。

據美國癌症資料庫統計，神經內分泌腫瘤(neuroendocrine tumor, NET)是盛行率第二高的消化道腫瘤，蘋果公司創辦人賈伯斯也是罹患此癌。

診，其中更有5成在確診時已發生轉移，而轉移的患者平均存活期不到3年。

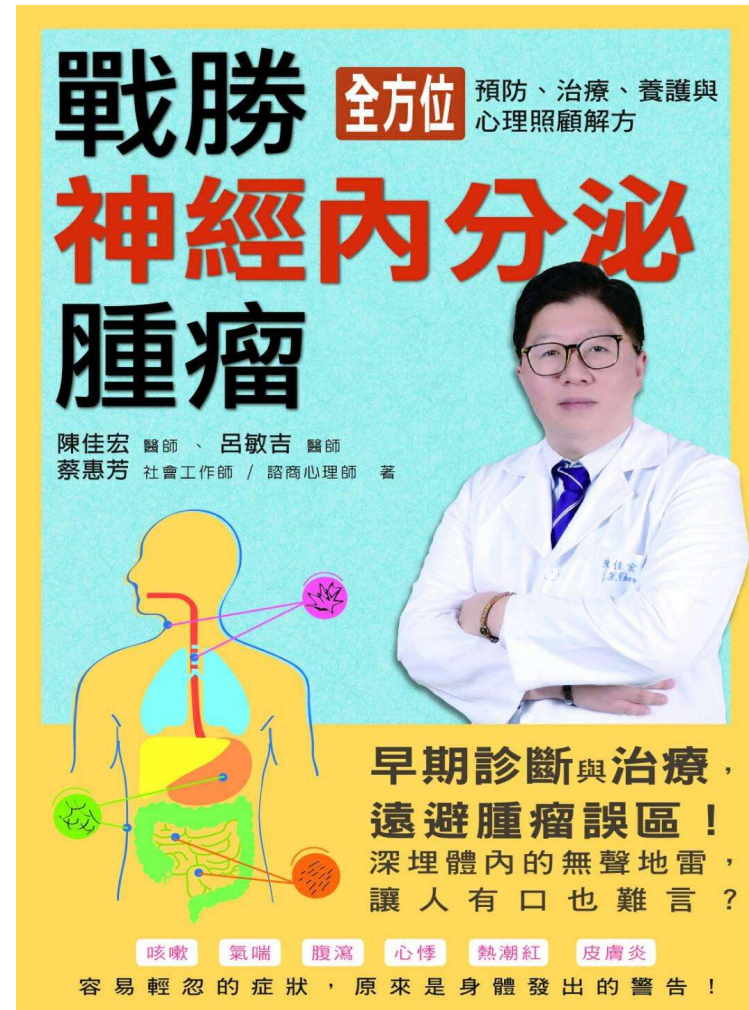
國家衛生研究院最新癌症資料分析，神經內分泌腫瘤的整體疾病發生率在12年間增加5倍，判斷增加主因近年醫療技術進步與疾病意識的提升，其中內視鏡診療即扮演重要角色。

嘉義基督教醫院胃腸肝膽科醫師蔡卓倫指出，近年不僅確診率提升，初診的腫瘤直徑更大縮小，從15年前的8.9公分，至今已下修至2.18公分，「棒球變彈珠」，甚至有患者發現的早，腫瘤僅0.5毫米，約等於一顆「BB彈」大小。

陳佳宏以自己所學及切身經驗表示，若對症狀有懷疑，可透過腫瘤指數CgA數值做初步判斷，數值異常則可再藉由腹部超音波、內視鏡檢查、電腦斷層或核磁共振造影以及核醫等方式進行進一步檢查。

但神經內分泌腫瘤因命名複雜分歧，且熱潮紅、腹瀉、胃潰瘍、心臟疾病、氣喘咳嗽、血糖異常等症狀，以往易被誤以為是其他疾病，造成診斷鑑別困難度增加，患者平均需5-7年才能確

謝謝聆聽 敬請指教



感謝學會及黃燦龍理事長，大力推廣神經內分泌腫瘤
感謝病友服務委員會 周方庭執行秘書，努力協助病友聯繫與溝通