

神經內分泌腫瘤知多少？

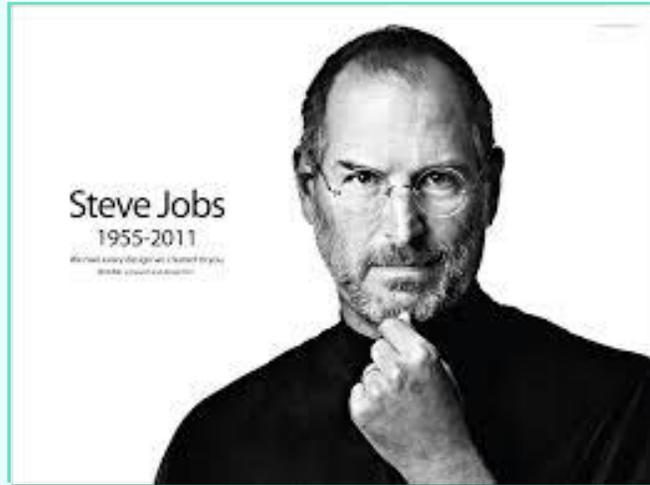
診斷與檢查

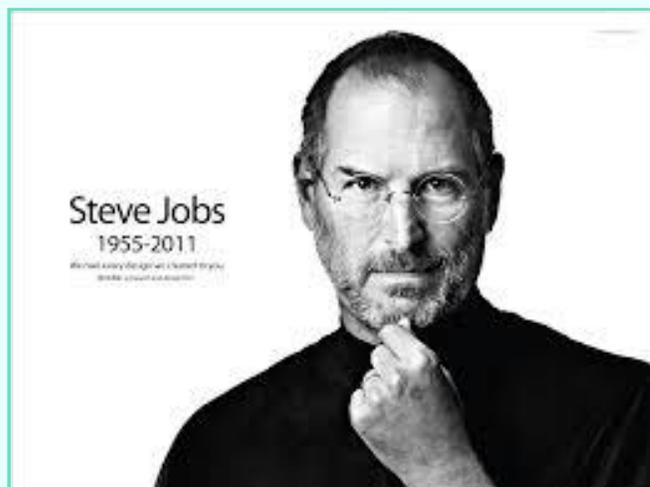
白禮源 Li-Yuan Bai

中國醫藥大學附設醫院

血液腫瘤科







2003/10：在一次例行的腎臟和輸尿管檢查中，醫生無意中發現了胰臟腫瘤。認為是胰島細胞或胰腺神經內分泌腫瘤。

未手術，進行替代療法（素食、針灸、草藥治療、果汁排毒、清空腸道等，還求助過通靈師）

2004/9：手術，癌細胞轉移至肝臟

2005：公開病情

2009：肝臟移植，腹膜已轉移

2010：惡化

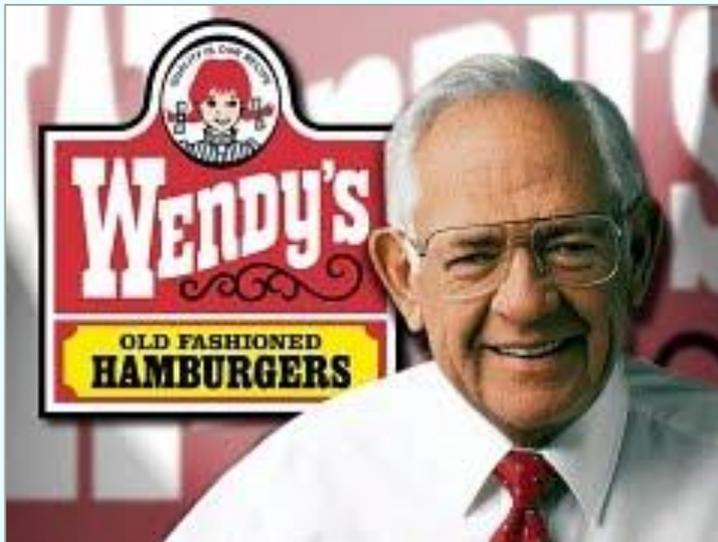
2011/10：去世



Wilko Johnson 音樂家



Nick Robinson BBC 播報員



Dave Thomas



Dag Kittlaus Siri 共同創立人

大綱

- 神經內分泌腫瘤 Neuroendocrine tumor (NET)
- 診斷
- 追蹤與監測

Q1: 神經內分泌腫瘤因為不是
神經內分泌癌，所以是良性的？

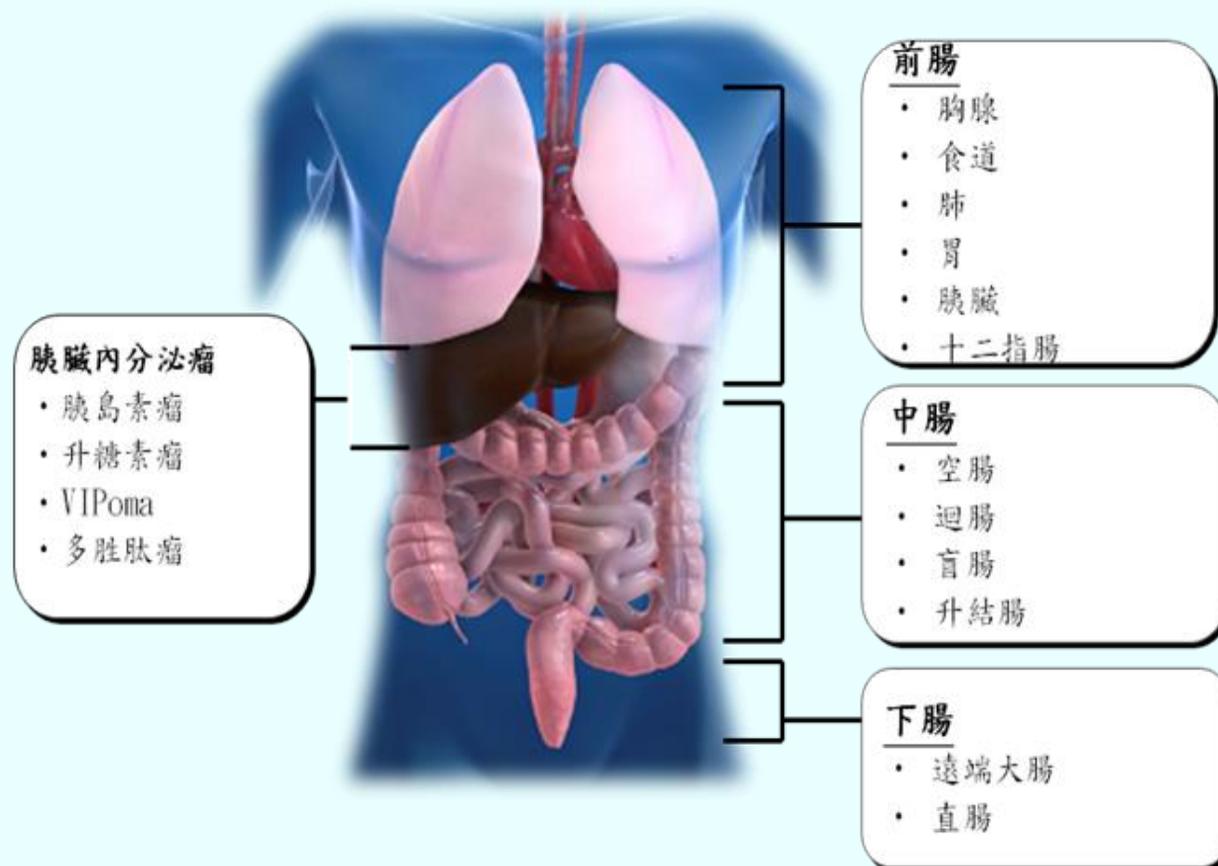
神經內分泌腫瘤 (NET, Neuro-Endocrine Tumor)

- 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，若不包括類癌則約50位至100位。
- 絕大多數腫瘤生長速度緩慢，但有高達60-90%的機率會轉成惡性。
- 大多數的神經內分泌瘤是惡性，臨床表現從緩慢到具高度侵犯性都有，疾病進展可以是局部侵犯，也可以轉移到遠處。

危險因子

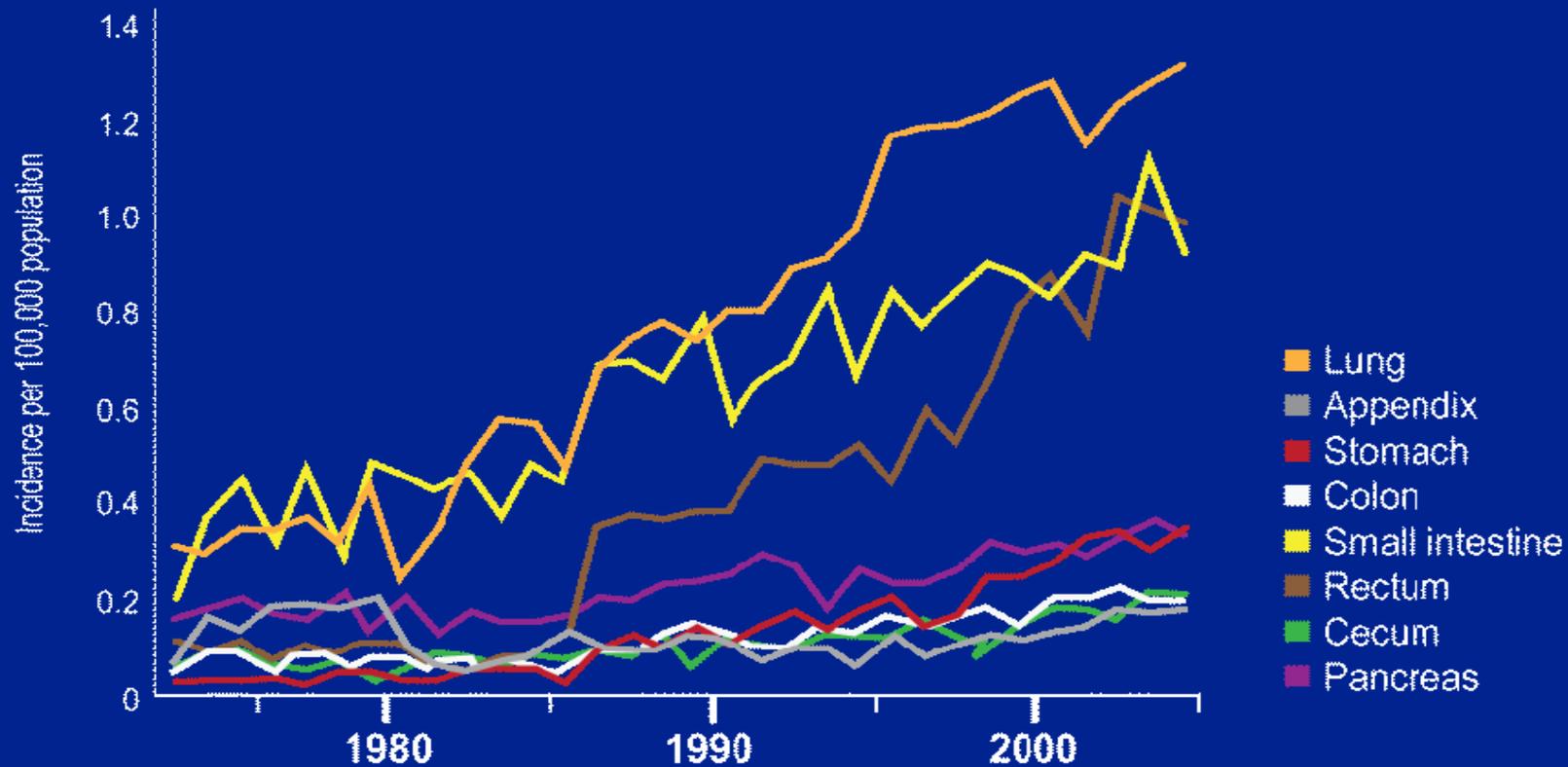
- 目前仍不確定原因
- 年齡：好發於40~60 歲。
- 性別：女性比男性多。
- 種族：黑人發生比例較高。
- 家族史：有些與遺傳有關。
- 免疫功能抑制：愛滋病人由於免疫系統降低，有較高風險。
- 砷：長期暴露在砷的環境，可能會增加罹患風險。

廣泛地散佈在全身各處器官包括：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。



NET Incidence Is Increasing Dramatically

US SEER data show a 5-fold increase in the past 30 years

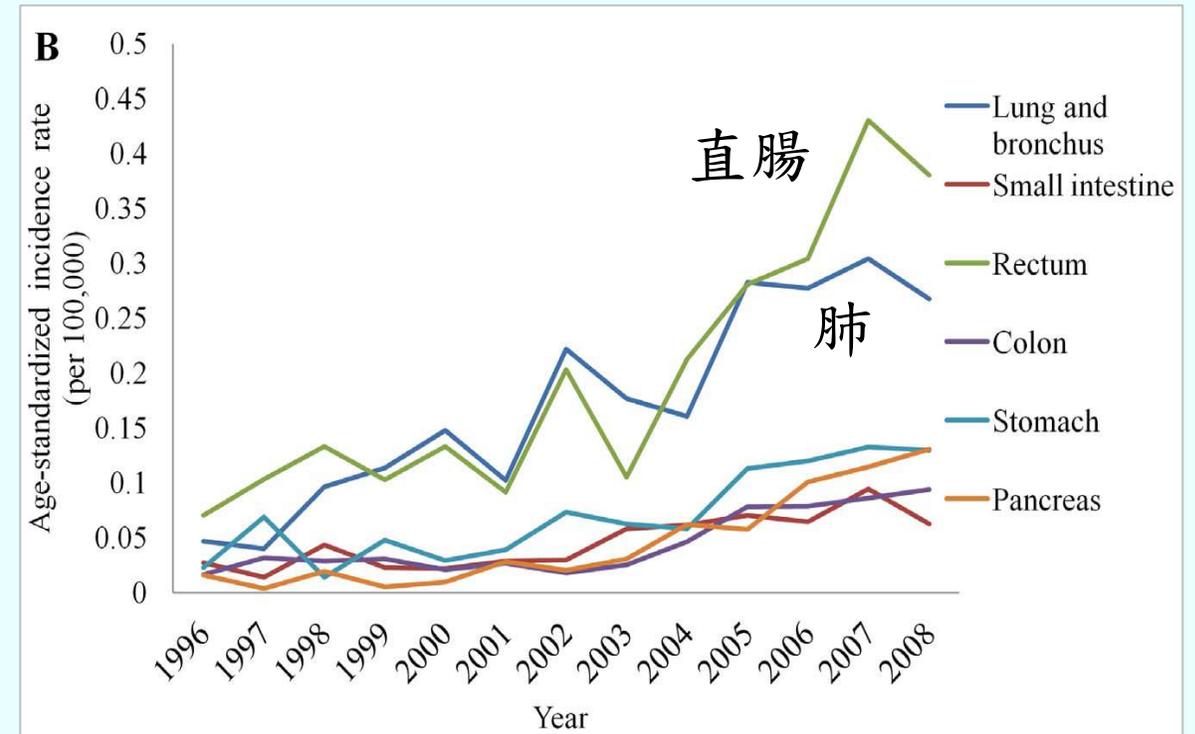
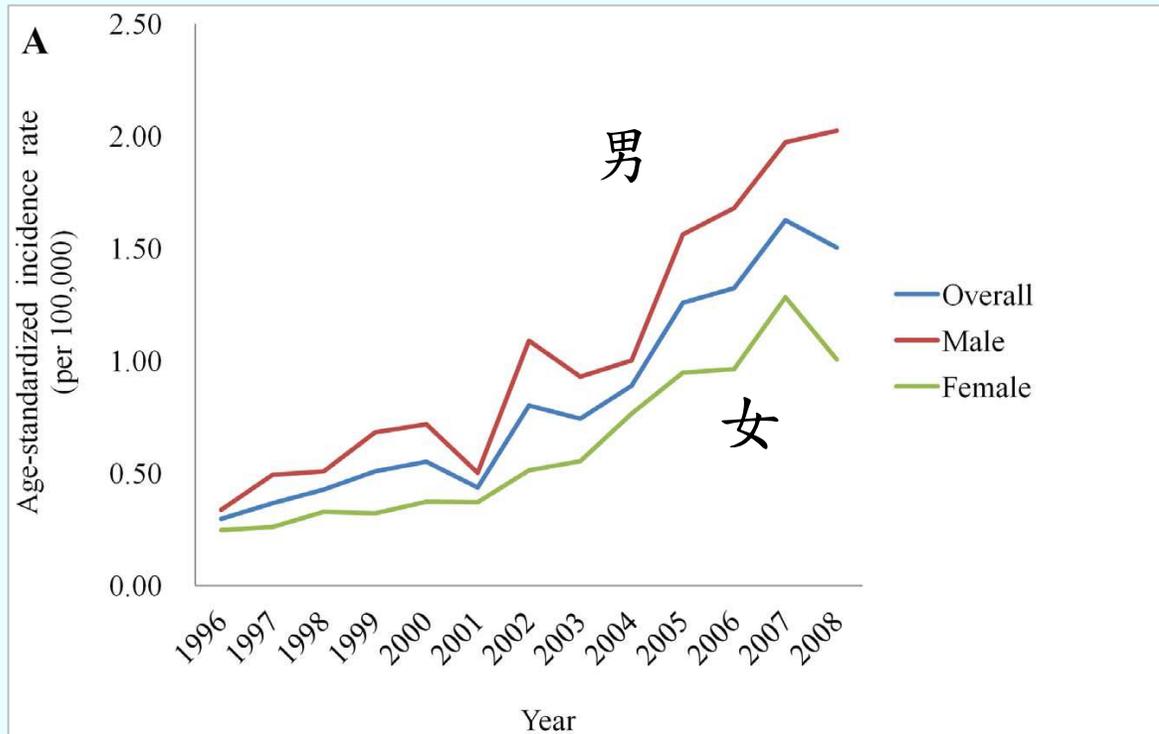


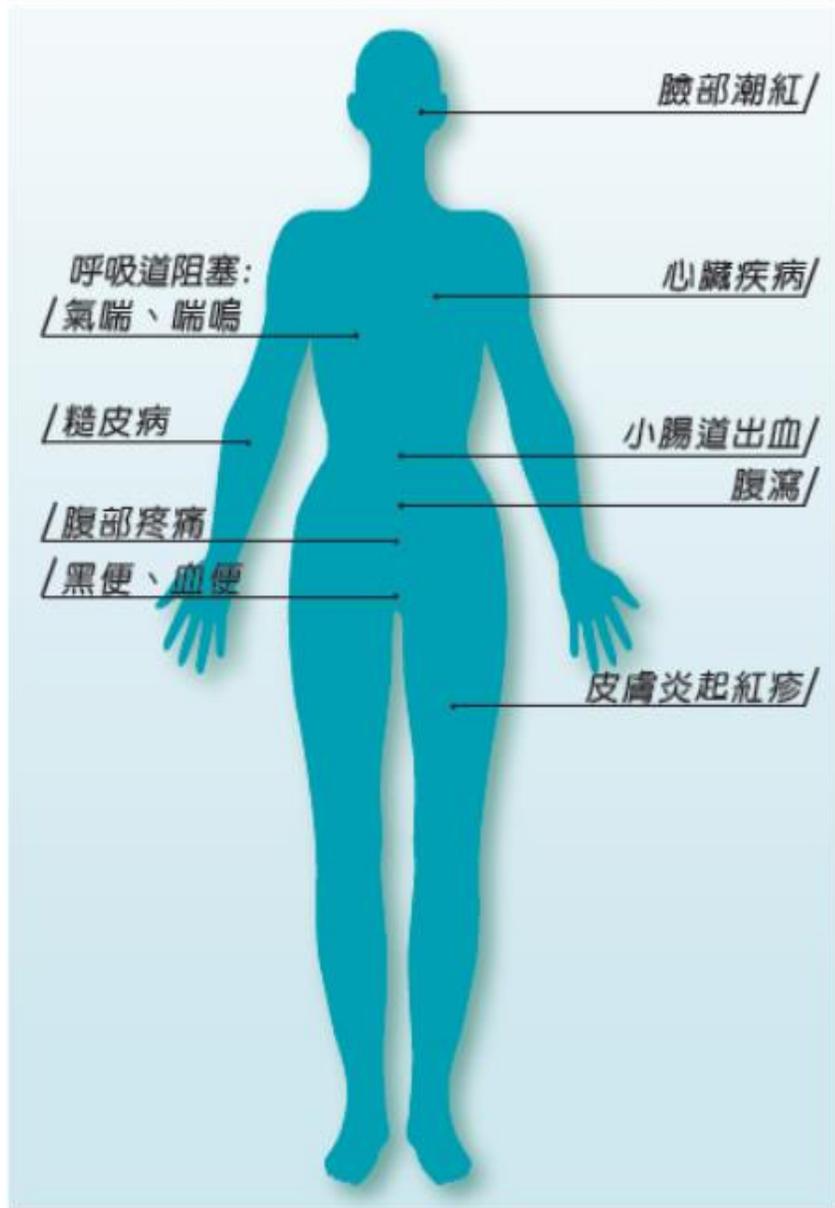
6

NET Site	SEER		
	NRC	White	Black
All sites	3.24	4.44	6.50

/100,000 per year

台灣神經內分泌腫瘤的發生率





症狀

- 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。

升糖素瘤的皮膚症狀



大綱

- 神經內分泌腫瘤 Neuroendocrine tumor (NET)
- 診斷
- 追蹤與監測

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

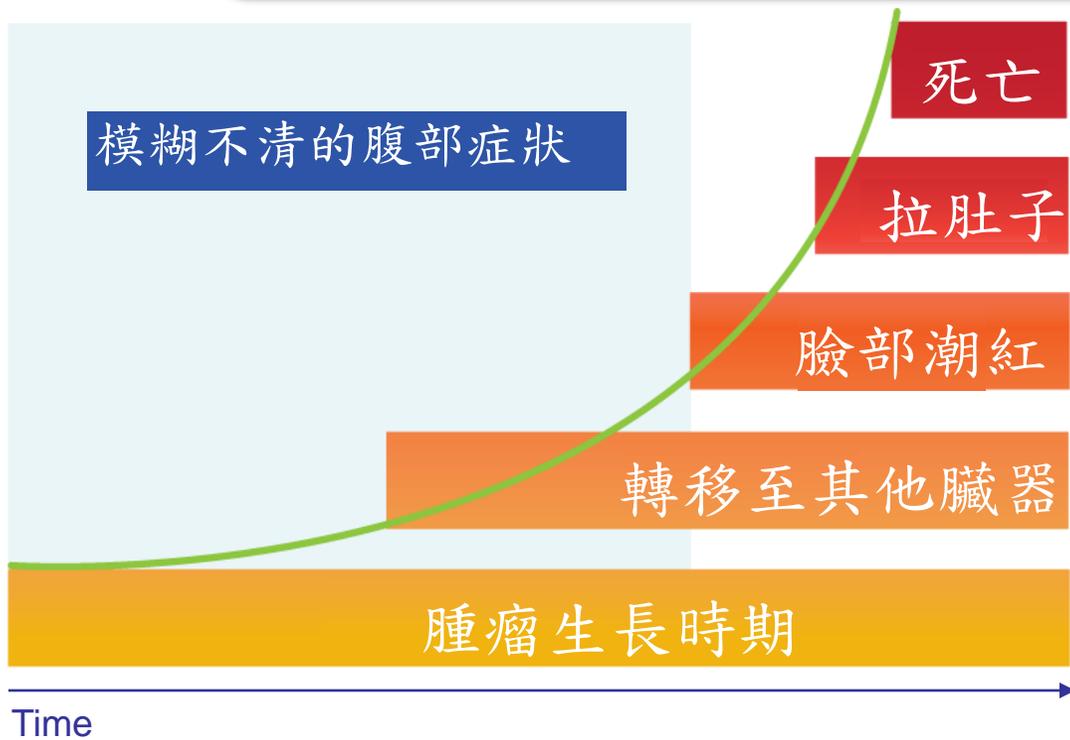
外科醫師切片 檢查或手術取 出腫瘤

切片提供神經內分泌
腫瘤診斷的依據

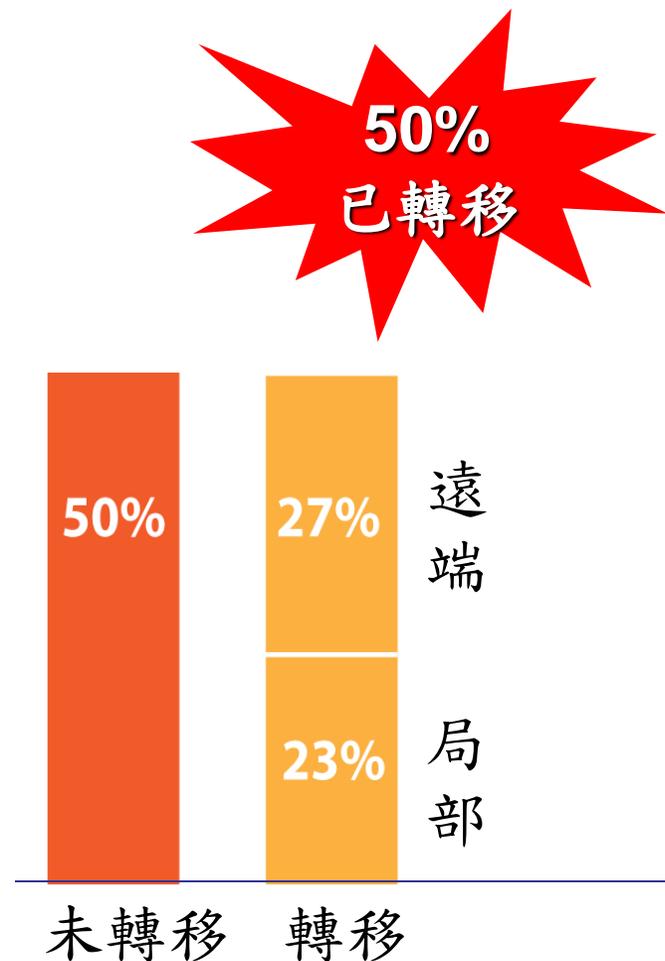
- 病人被轉介到外科，腫瘤科。
- 根據病史，症狀及期別進行治療。

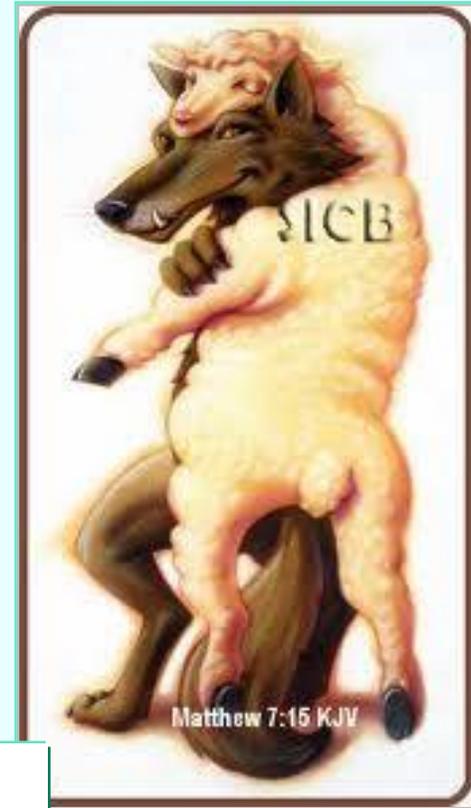
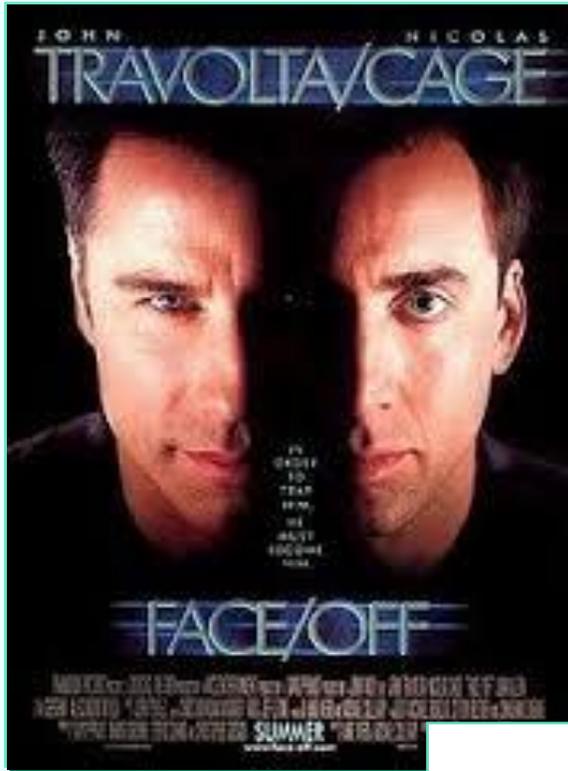
預估診斷時間：5 ~ 7 年

早期症狀不明顯不易發現 確診時 50%病人已發生轉移



6年確診



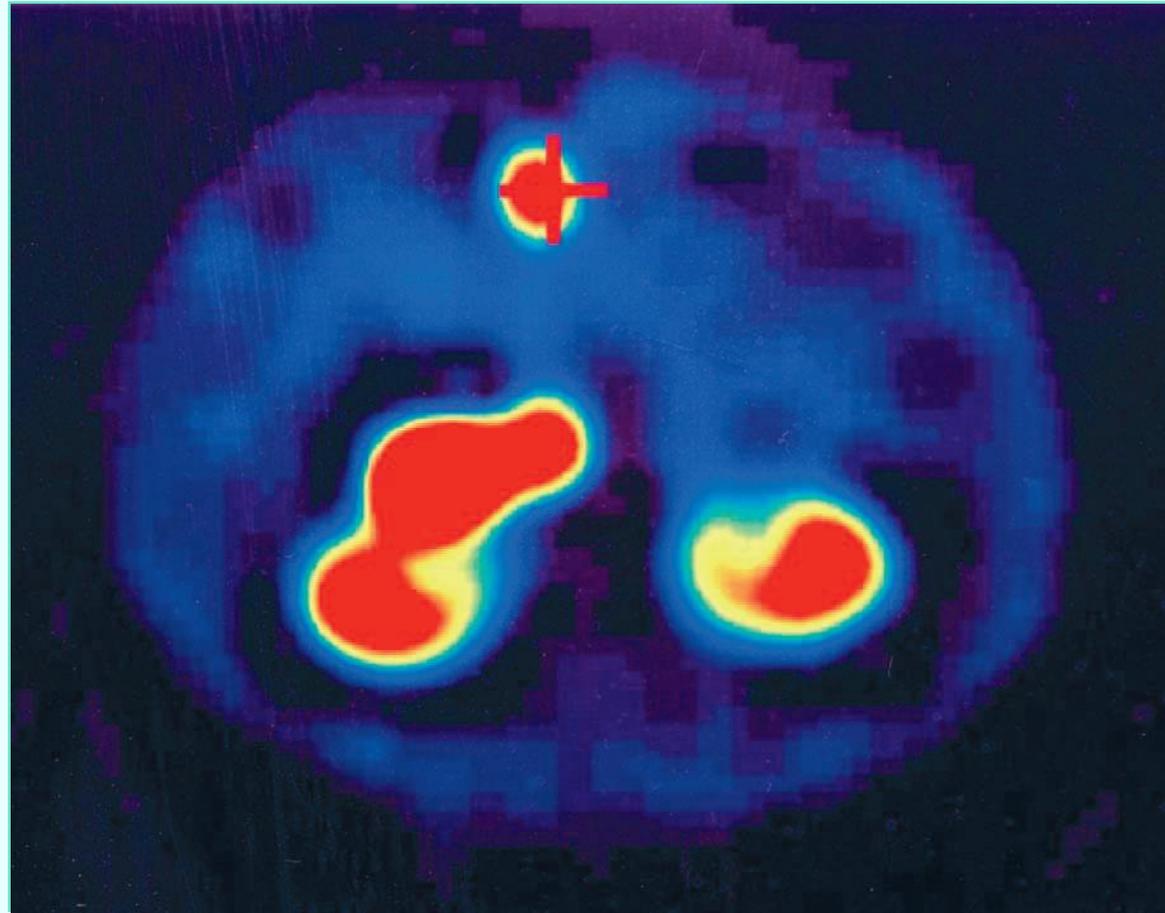


如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 影像學：

胸部X光，腹部超音波，電腦斷層/核磁共振攝影，核子醫學檢查Octreo Scan，生長抑素受體閃爍造影SRS，I-131 MIBG，骨頭掃描等。

90Y-octreotide at 24 h for a malignant insulinoma
(the primary tumor is clearly shown)



如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 影像學：

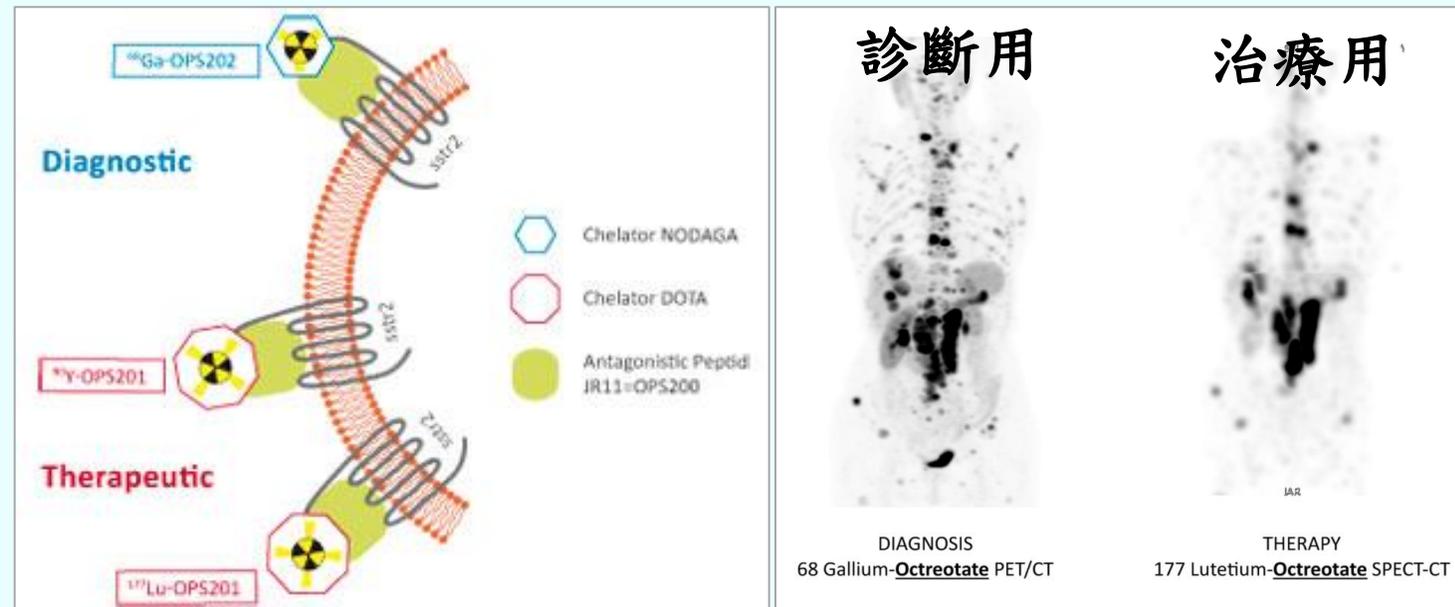
胸部X光，腹部超音波，電腦斷層/核磁共振攝

影，核子醫學檢查Octreoscan (Octreotide scan, ^{111}In)，

^{68}Ga -DOTATATE PET/CT scan， I-131 MIBG，骨頭掃描等。

診斷用

治療用



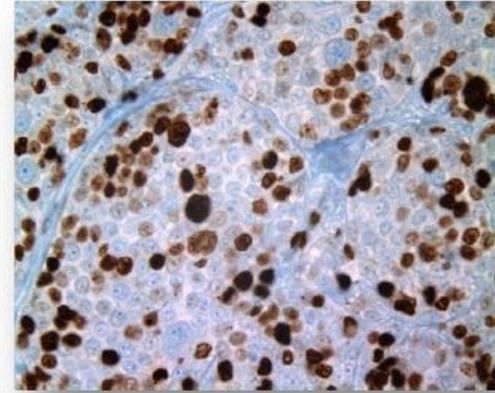
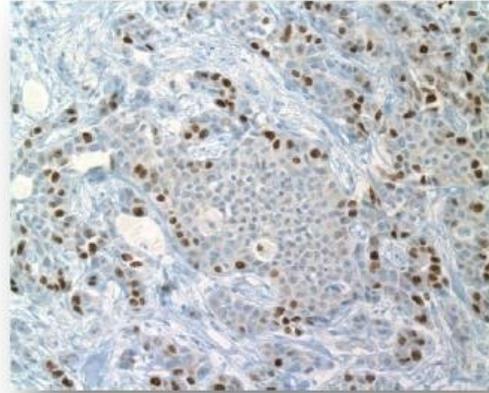
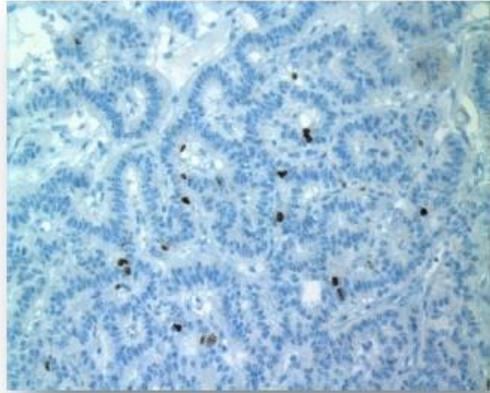
如何診斷神經內分泌腫瘤 (1)

- 影像學：
胸部X光，腹部超音波，電腦斷層/核磁共振攝影，核子醫學檢查Octreo Scan，生長抑素受體閃爍造影SRS，I-131 MIBG，骨頭掃描等。
- 切片檢查(最重要!!!)
- 尿液檢查：**5-HIAA (5- 氫氧靛基醋酸，5-hydroxyindoleacetic acid)**：血清素分解。
假陽性: 香蕉、鳳梨、奇異果、核桃果仁、蕃茄、胡桃、酪梨，止痛劑如泰諾、含水楊酸的阿斯匹林，含Guaifenesin 的咳嗽藥和L-dopa 等。

如何診斷神經內分泌腫瘤 (2)

- **血清CgA (嗜鉻粒蛋白A, chromogranin A)濃度**
 - a. 診斷，約**90% 患者**會有CgA 濃度升高的現象。
 - b. 監測治療效果。
- **其他血液檢查**：包括胰島素、胃泌素、昇糖素、VIP、腎功能測試、甲狀腺功能、腎上腺皮質激素、泌乳激素、催乳激素和皮質醇、血清鈣等。

Grading of GEP-NENs According to ENETS

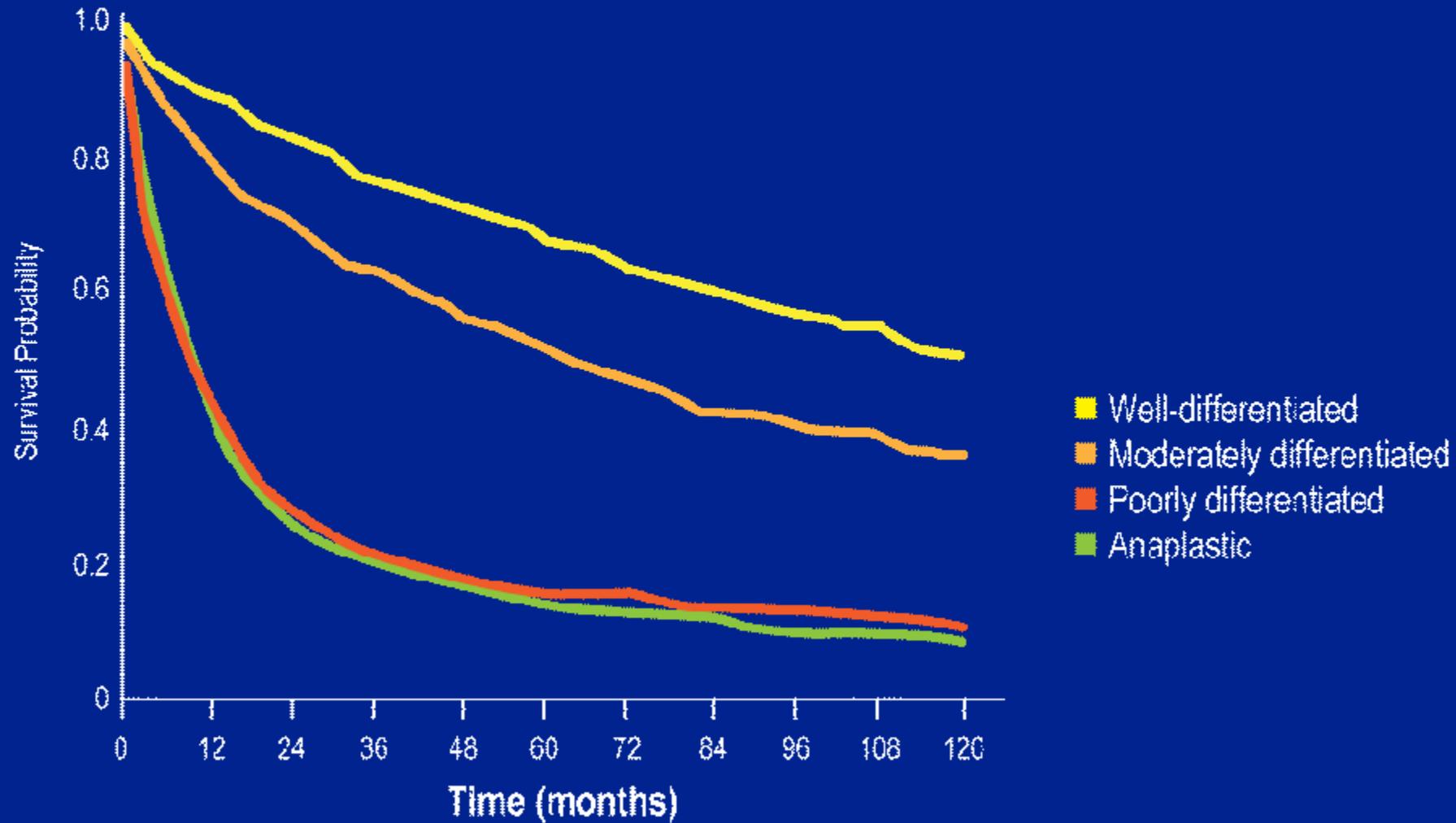


	G1	G2	G3
Ki67 index	≤ 2 <2	3-20 2-20	>20
(% of positive cells per 100 counted cells[§])			
Mitotic count (10 HPF)	<2	2-20	>20

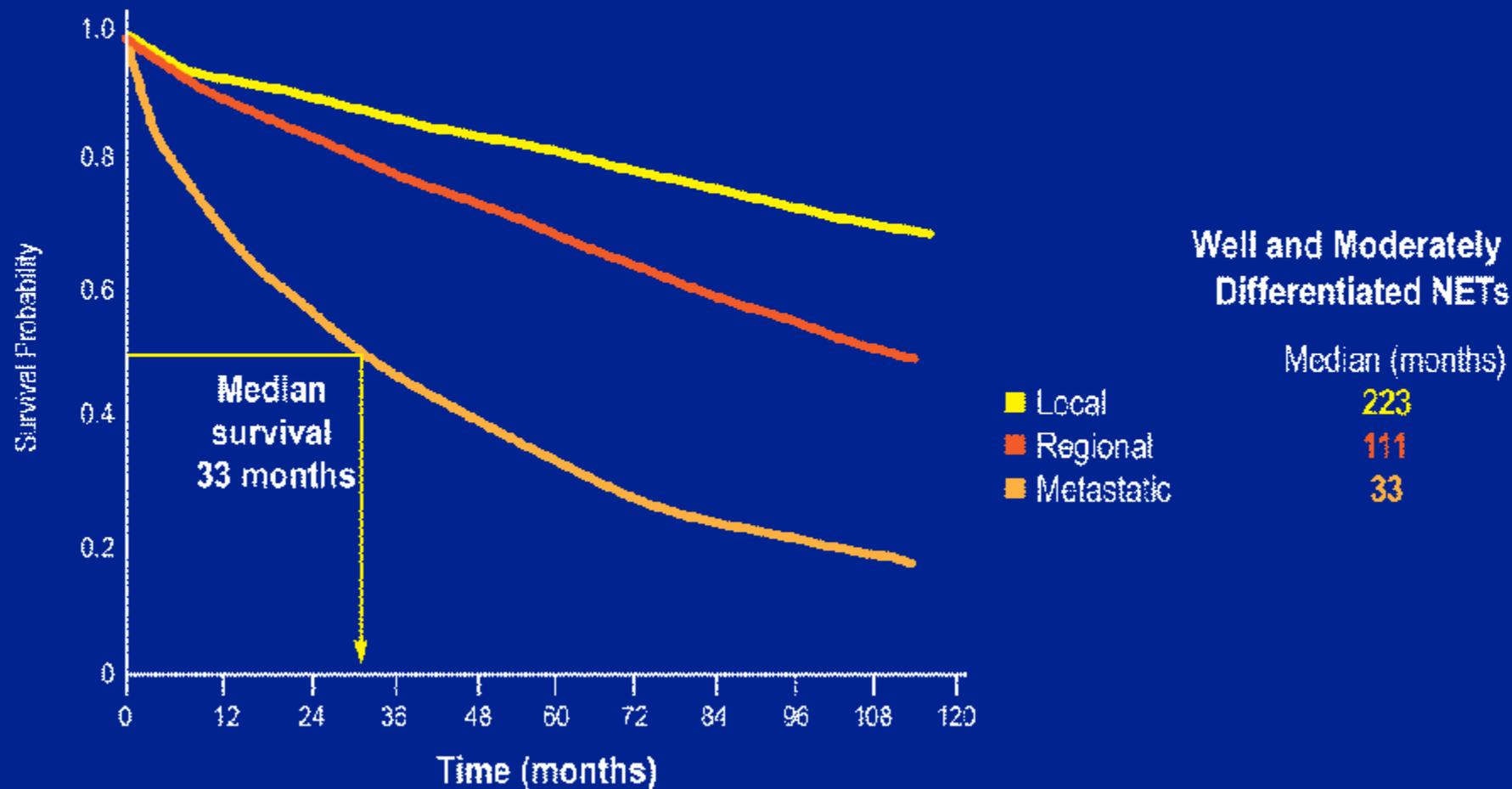
神經內分泌瘤的預後

- 局部 > 局部侵犯與轉移 > 遠處轉移
- 分化良好 > 分化中度 > 分化不良

Survival Is Associated With Tumor Grade



33-Month Median Survival for Patients With Metastatic NETs



Q1: 神經內分泌腫瘤因為不是
神經內分泌癌，所以是良性的？

正常細胞

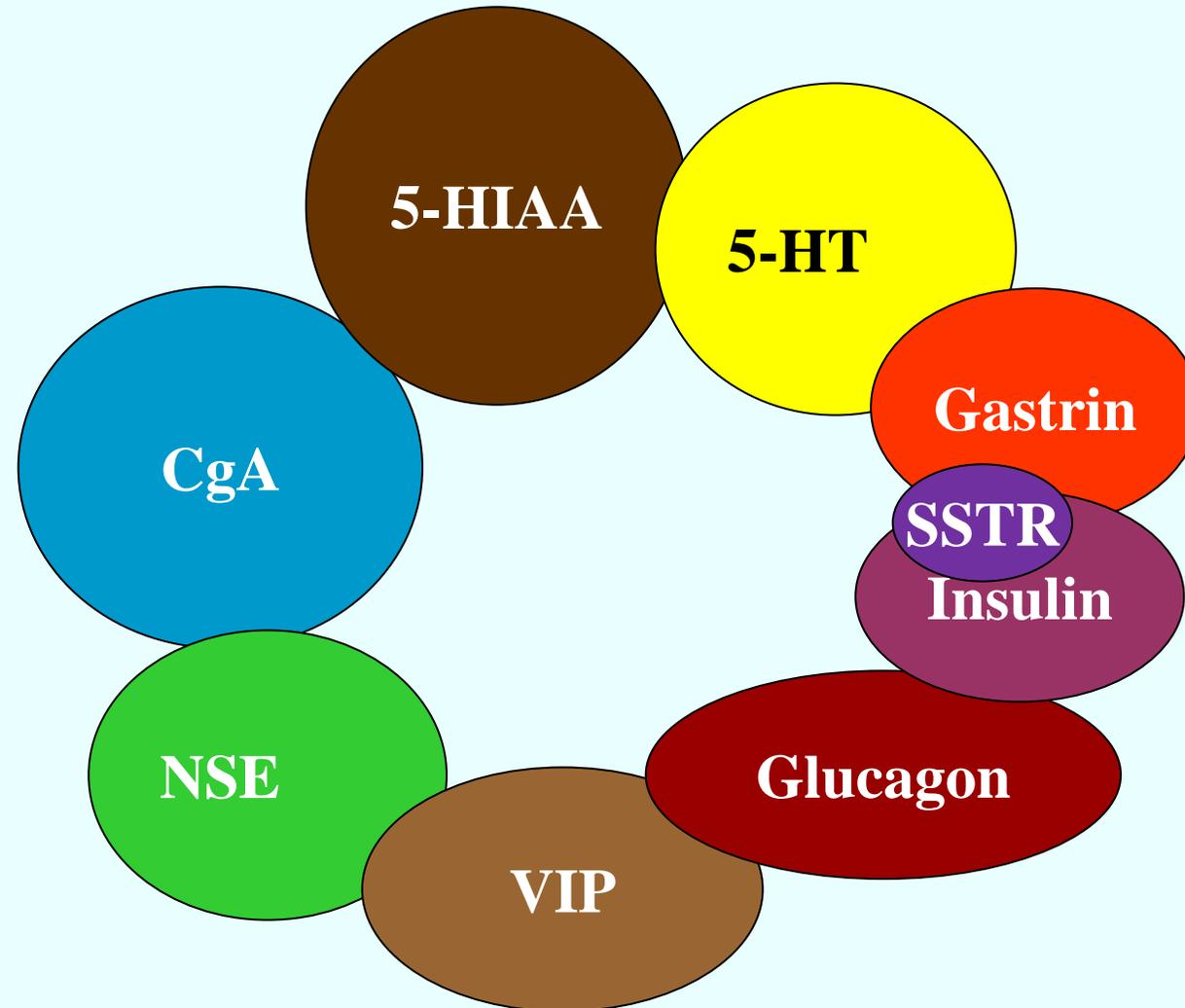


非常惡性

大綱

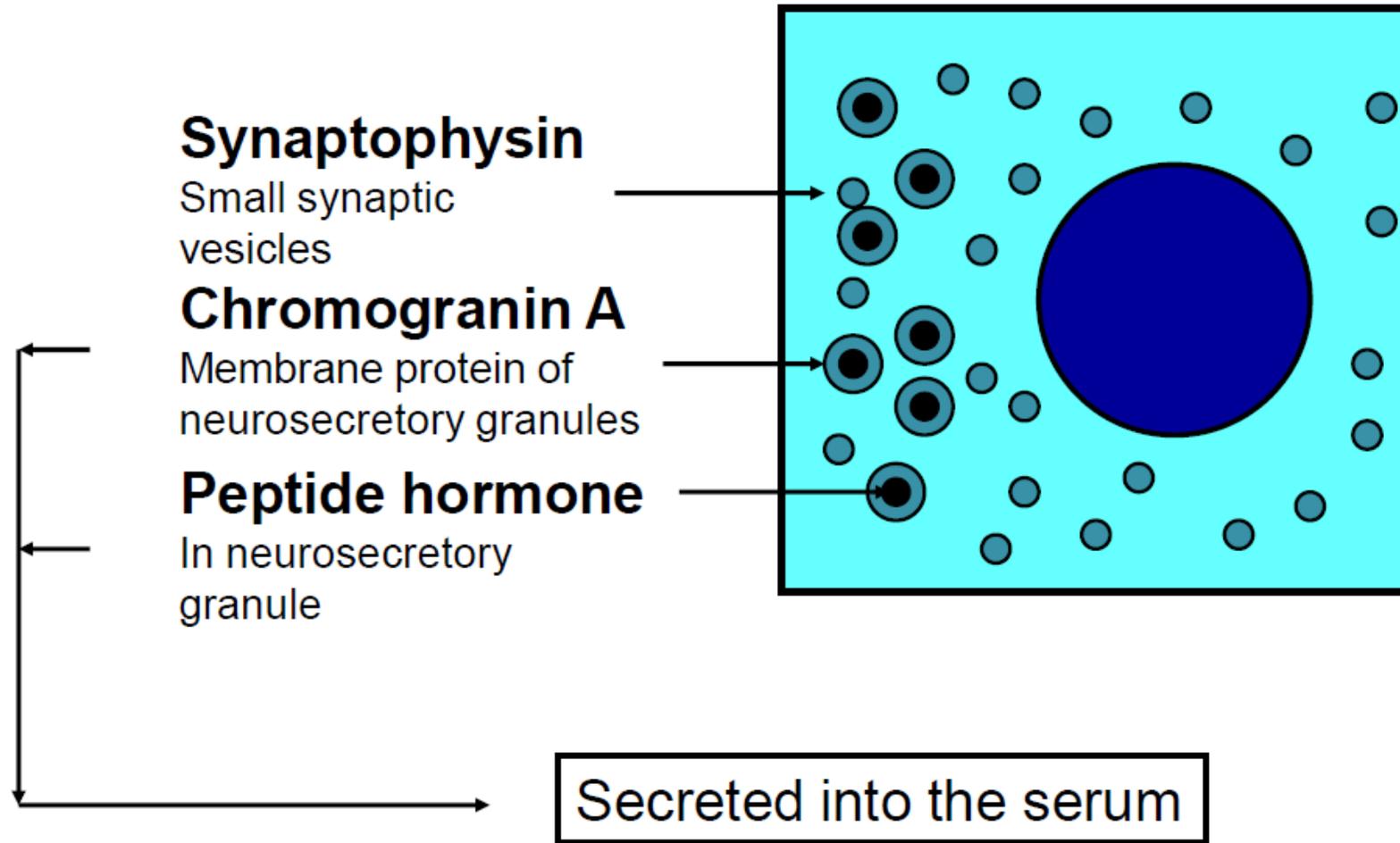
- 神經內分泌腫瘤 Neuroendocrine tumor (NET)
- 診斷
- 追蹤與監測

神經內分泌瘤的生物標記



CgA = Chromogranin A; 5-HIAA = 5-hydroxy-3-indoleacetic acid, 5-HT = serotonin, NSE = neuron-specific enolase, VIP = vasoactive intestinal peptide; SSTR = somatostatin receptor

NE - Cell



嗜鉻粒蛋白-A (CgA)在神經內分泌瘤的角色

- 協助診斷臨床症狀或影像學檢查懷疑神經內分泌瘤病患
 敏感度 53-86%，準確度 84-98%
- 評估預後
- 評估疾病活性
- 術後追蹤
- 評估治療效果
- 評估對somatostatin analogs 的反應

案例一

- 54 歲女性
- 過去病史: 十二指腸潰瘍穿孔手術次全胃切除
- 2011/4: 黑便
- 胃鏡: 交界處潰瘍
- 切片: G 細胞增生

案例一

- 2011/4/20: gastrin >5000 pg/mL (13-115)
- CEA 1.53, 24h urine 5-HIAA: 4.69 (2-8)
- 2011/5/11: 電腦斷層: mass in A-loop, r/o liver metastasis



案例一

- 2011/5/24: 肝切片: 神經內分泌瘤 gastrinoma, synaptophysin(+), NSE(+), gastrin(+), insulin(-), glucagon(-), somatostatin(-)
- 2011/6/23: 手術切除胰臟, 部分小腸, 部分肝臟
→ Grade 1 NET, Ki-67 0.1-0.5%

案例一

- 2011/7/1: gastrin 158 (13-115)
- 2011/8/16: 電燒 + 酒精注射
- 2011/8/22: Everolimus
- 2011/9/16: 電腦斷層

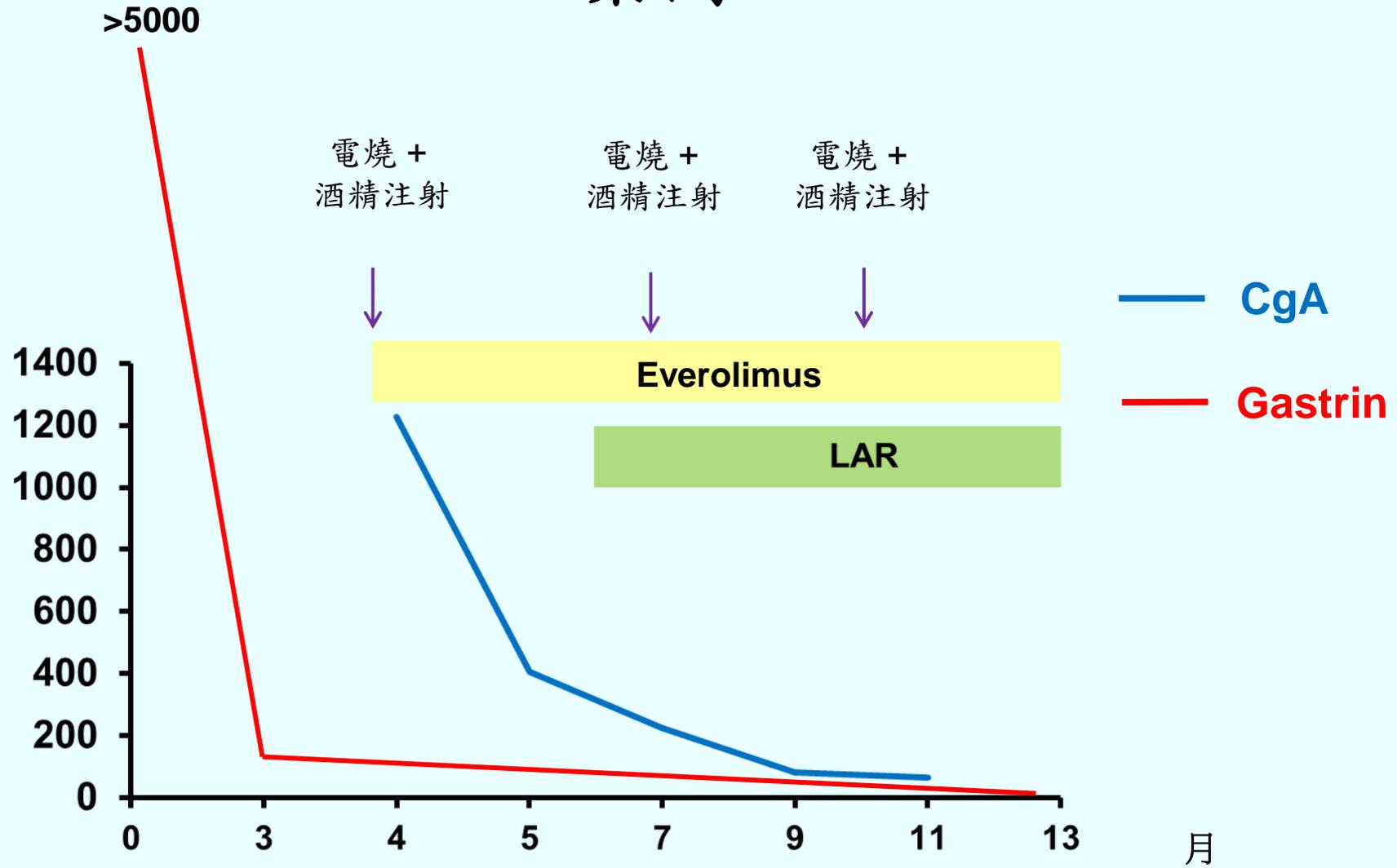


案例一

- 2011/10/18: LAR
- 2011/11/1: 電燒 + 酒精注射
- 2011/12: 電腦斷層

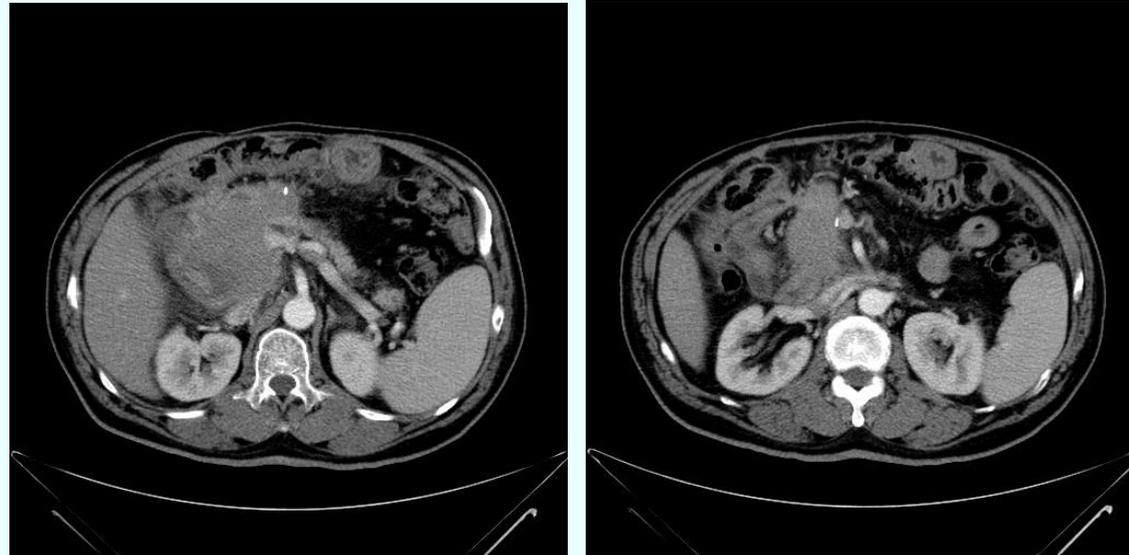


案例一



案例二

- 53歲男性
- 2009/2: 十二指腸壺腹腫瘤 → Whipple's 手術
→ 神經內分泌瘤 G3, 小細胞癌, mitosis>30
- 2010/5: 局部及後腹腔復發

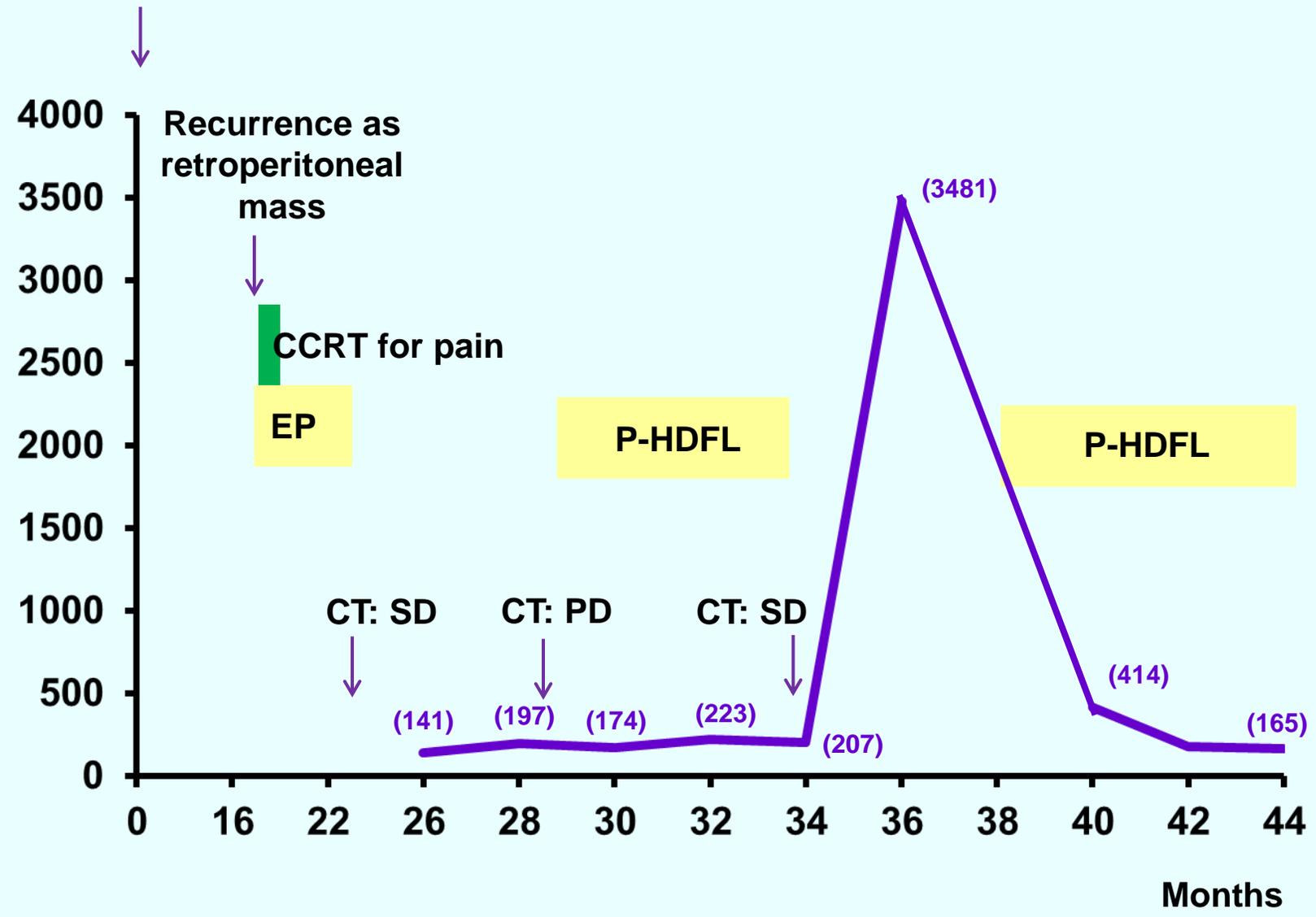


2010/5/25

案例二

— CgA

Duodenal small cell carcinoma
s/p Whipples



結論

- 對神經內分泌瘤的了解
- 症狀多樣, 診斷不易
- 新的診斷工具
- 多專科團隊照護的重要性

