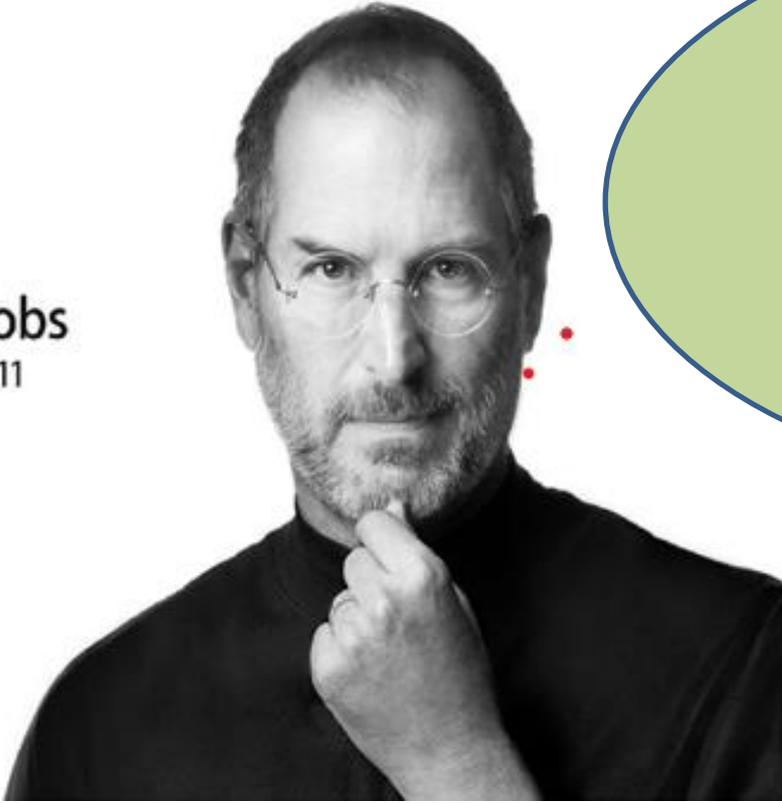


南區病友會

NET 的內視鏡與藥物治療

Steve Jobs
1955-2011



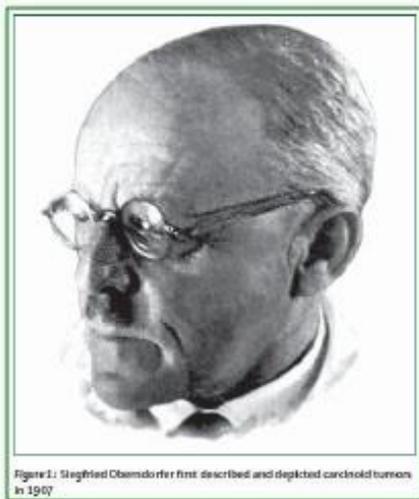
吳宜珍醫師

高雄醫學大學醫學系教授

高醫胃腸內科主任

2020. 11. 28

神經內分泌腫瘤小歷史



- 1907年：Oberndorfer 醫師提出「類癌」名詞，與腺癌相較，有著溫和和緩慢的病程，病理醫師無法單純由病理來判斷良性或惡性。
- 1980年：WHO首次提出內分泌腫瘤分類，類癌被用來稱呼多數神經內分泌腫瘤。
- 2000年：WHO以「神經內分泌腫瘤」取代「類癌」。

神經內分泌瘤治療的 基本原則

- 所有的神經內分泌瘤
- 手術切除是唯一治癒的方式
- ◆ 內視鏡切除



- 若因年紀大、麻醉風險太高、無法手術切除或已轉移再考慮內科治療。
- 有些部位第一級(G1)的神經內分泌瘤長很慢，可慮局部內視鏡切除/燒除取代全切，以保留生活品質

2020 WHO胃腸胰神經內分泌瘤分類

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High*	>20	>20%
NEC, large cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

神經內分泌**癌**和神經內分泌**瘤**的表現大不同：

1. 較少荷爾蒙症狀，主要是腫瘤壓迫引起的症狀
2. 能開刀盡量開
3. 對標靶藥物或荷爾蒙藥物效果不好，要用**化療**
4. 在同一部位神經內分泌**癌**或荷比其化常見型態的癌症**表現更兇**

神經內分泌瘤治療

內科(藥物)治療原則

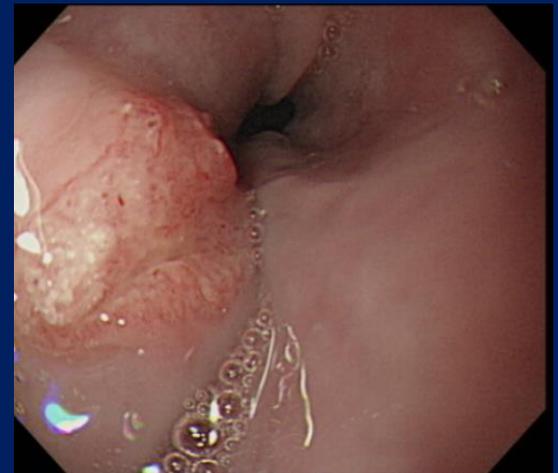
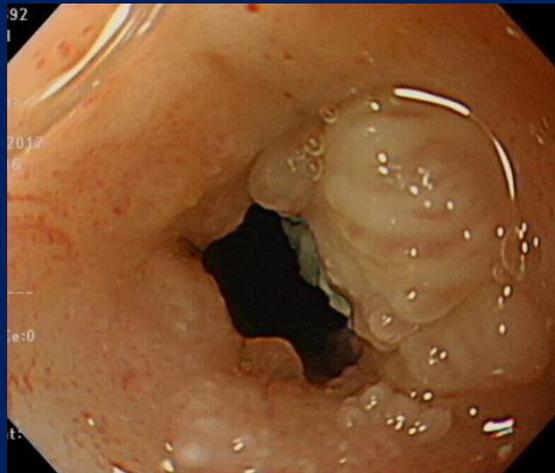
- 緩解性治療，非以治癒為目標
- 治療目的：
 1. 減少**功能性腫瘤**分泌賀爾蒙引起之不適症狀
 2. 減緩腫瘤生長壓迫引起之不適症狀(疼痛、腹脹、黃疸..)
 3. 延緩腫瘤惡化速度及延長存活期，保留生活品質

NET的面貌: 搗蛋鬼在那裏?



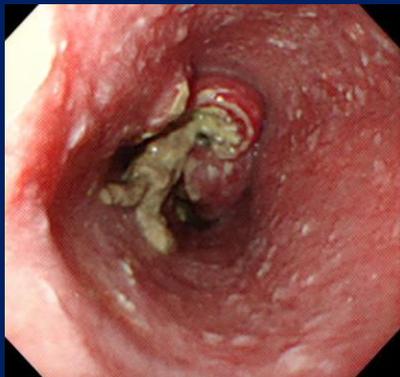
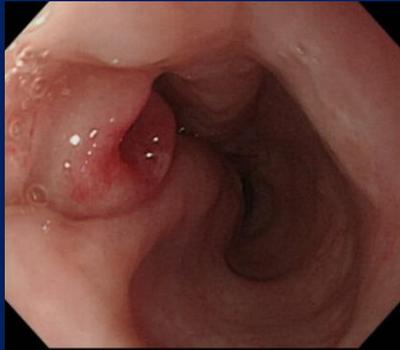
食道神經內分泌瘤

Esophageal NET ?



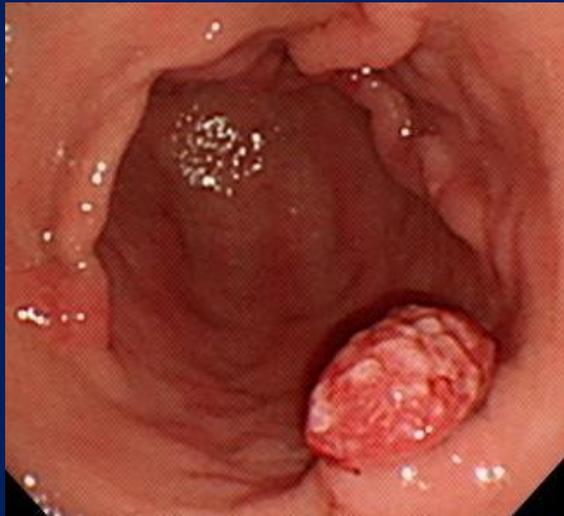
食道神經內分泌癌

Esophageal NET ?



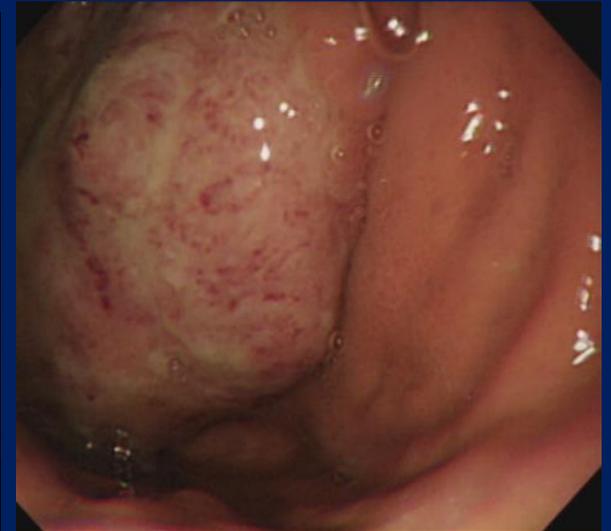
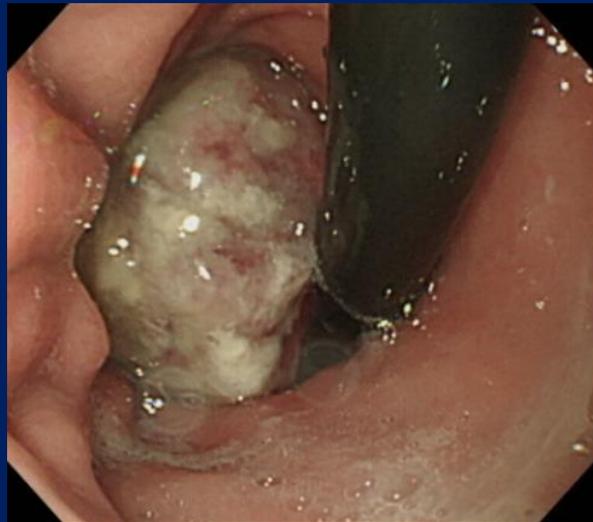
胃神經內分泌瘤

Gastric NET ?



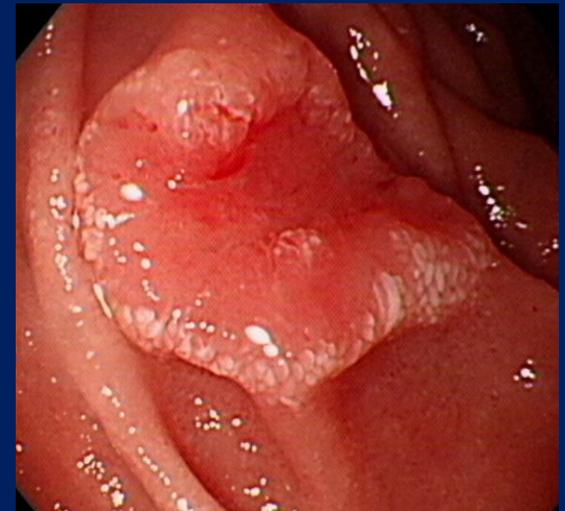
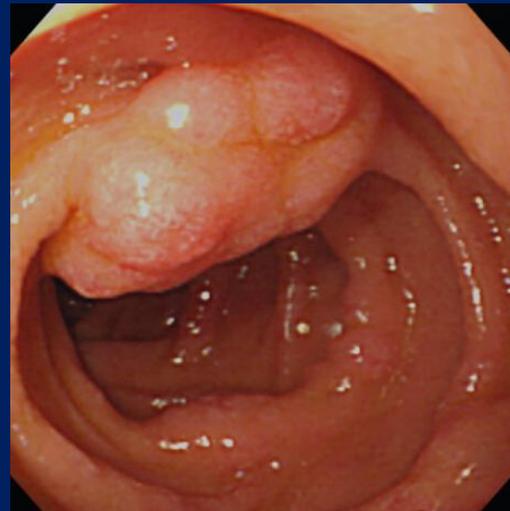
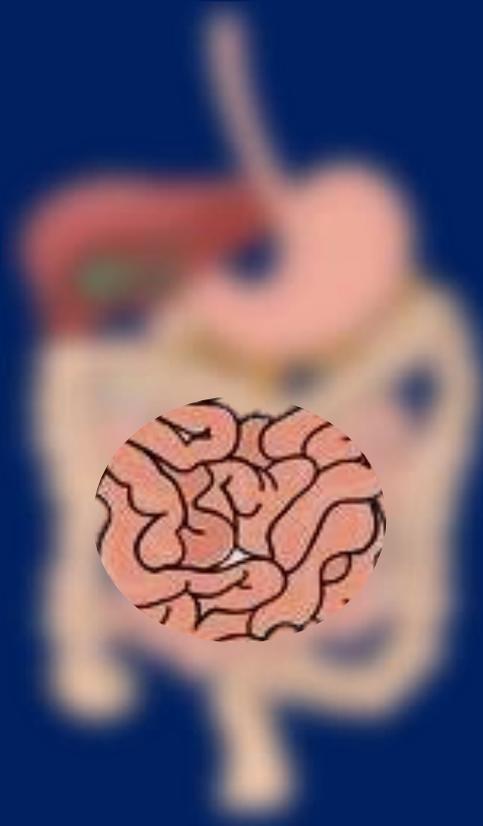
胃神經內分泌癌

Gastric NET ?



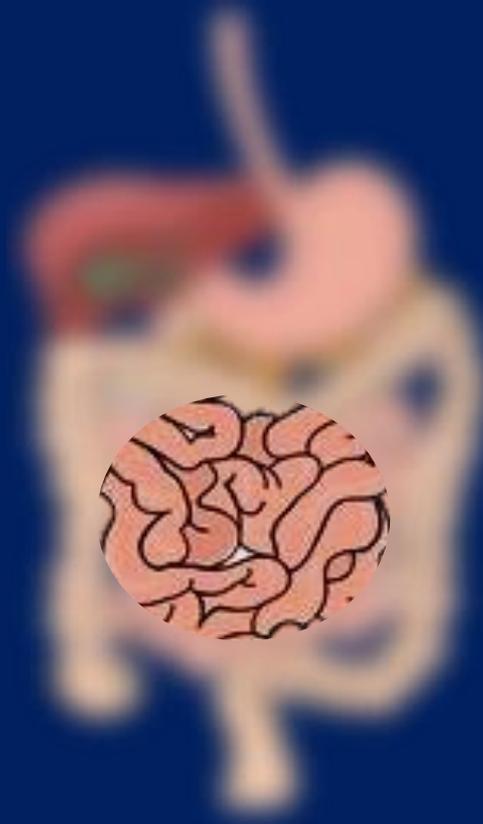
單一十二指腸神經內分泌瘤

Small intestine, duodenal NET?



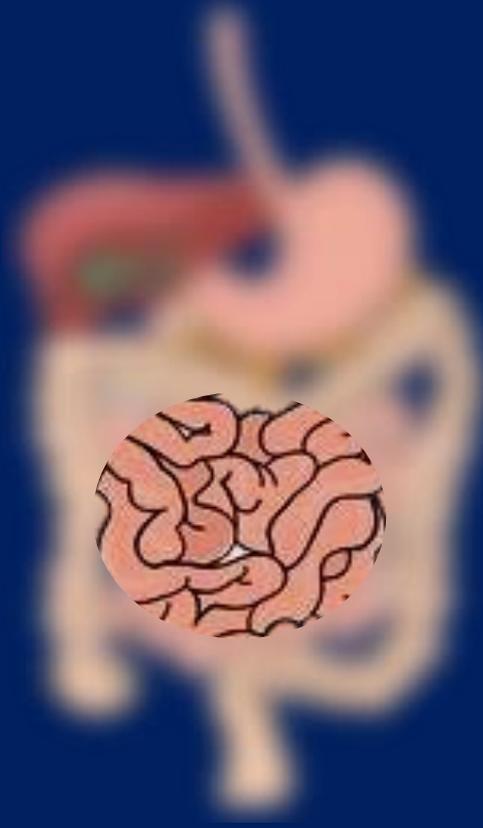
多發十二指腸神經內分泌瘤 G2→ MEN1

Small intestine, duodenal NET?

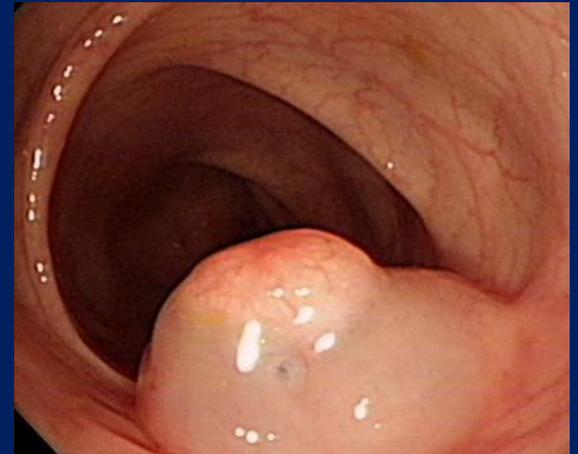
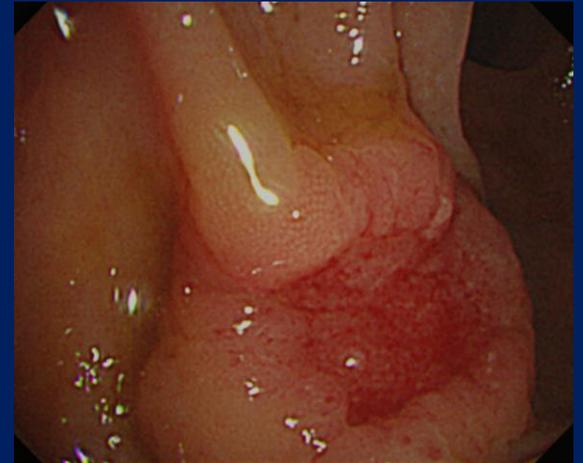
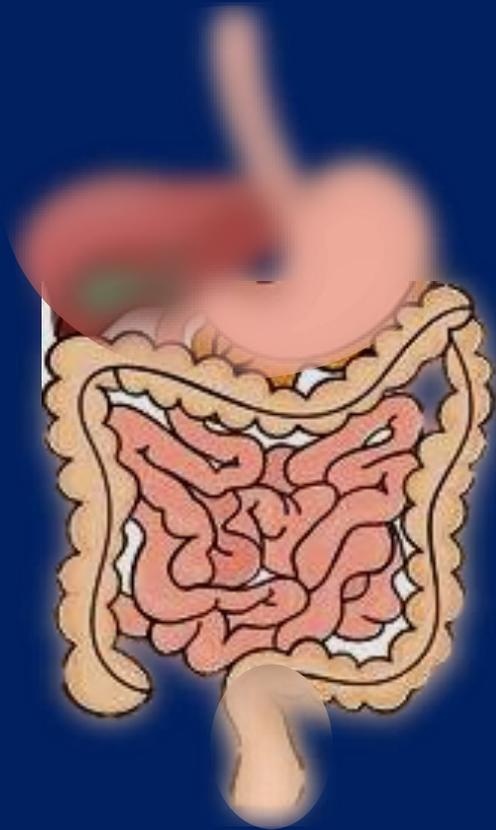


十二指腸神經內分泌瘤：G3

Small intestine, duodenal NET?

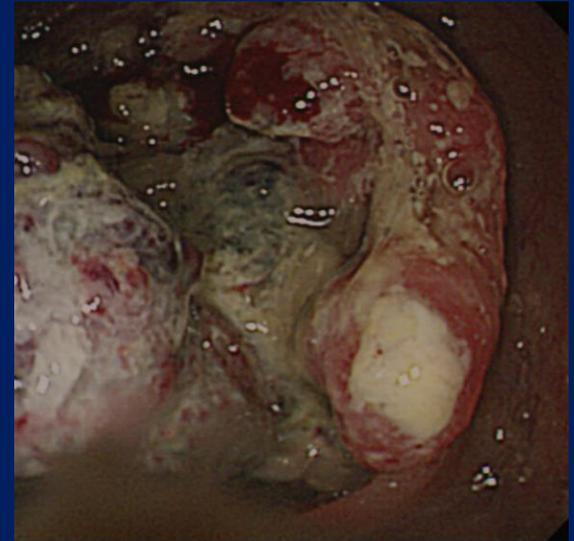
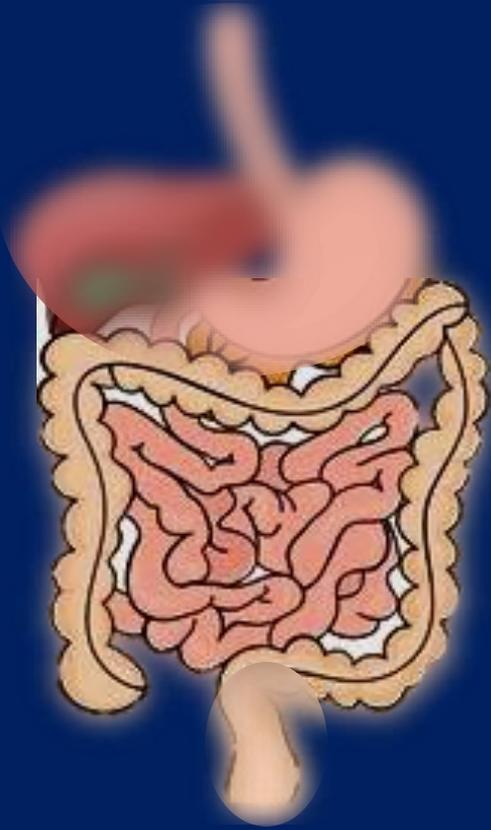


大腸神經內分泌瘤



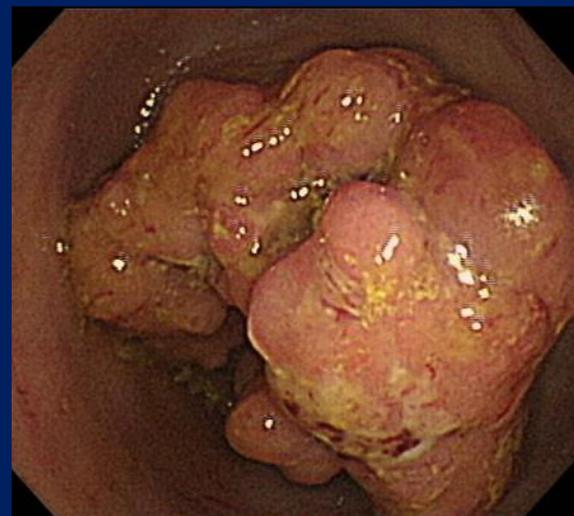
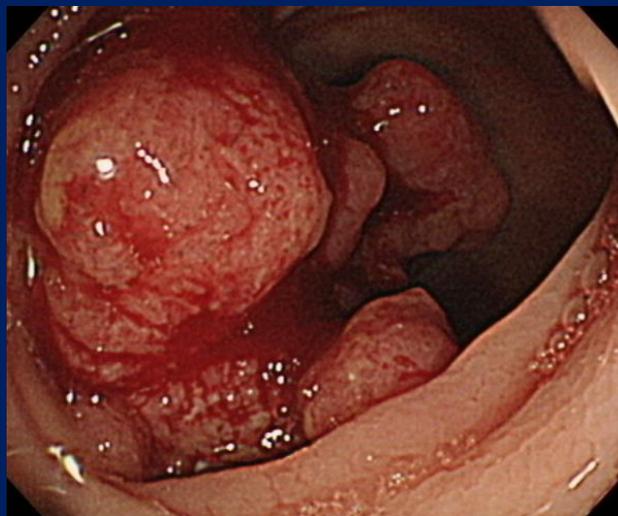
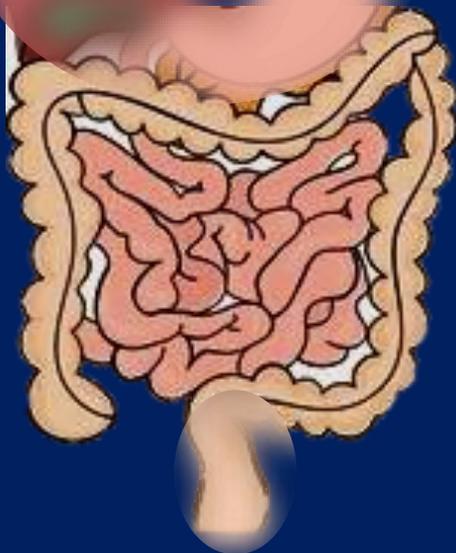
大腸神經內分泌瘤 G2 → 已有肝轉移

Colon NET ?

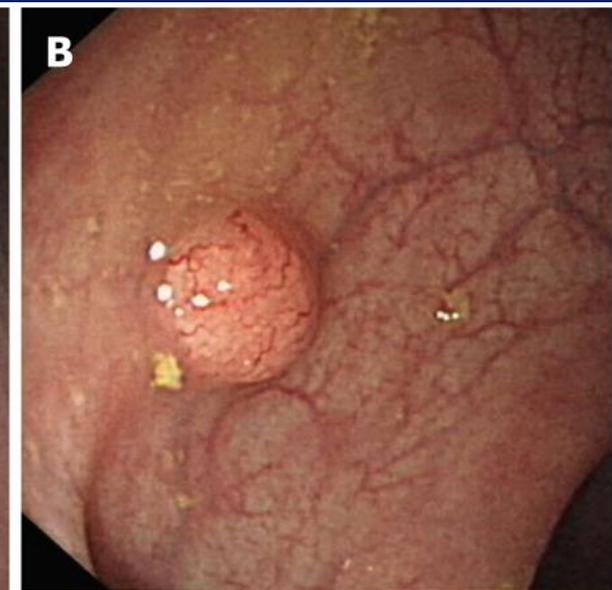


大腸神經內分泌癌（合併腺癌）

A-colon MiNEN

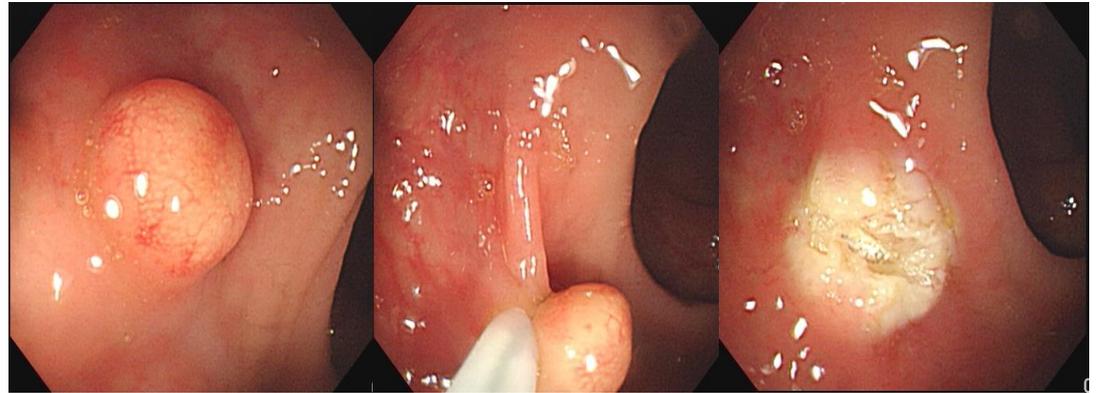


直腸神經內分泌瘤：

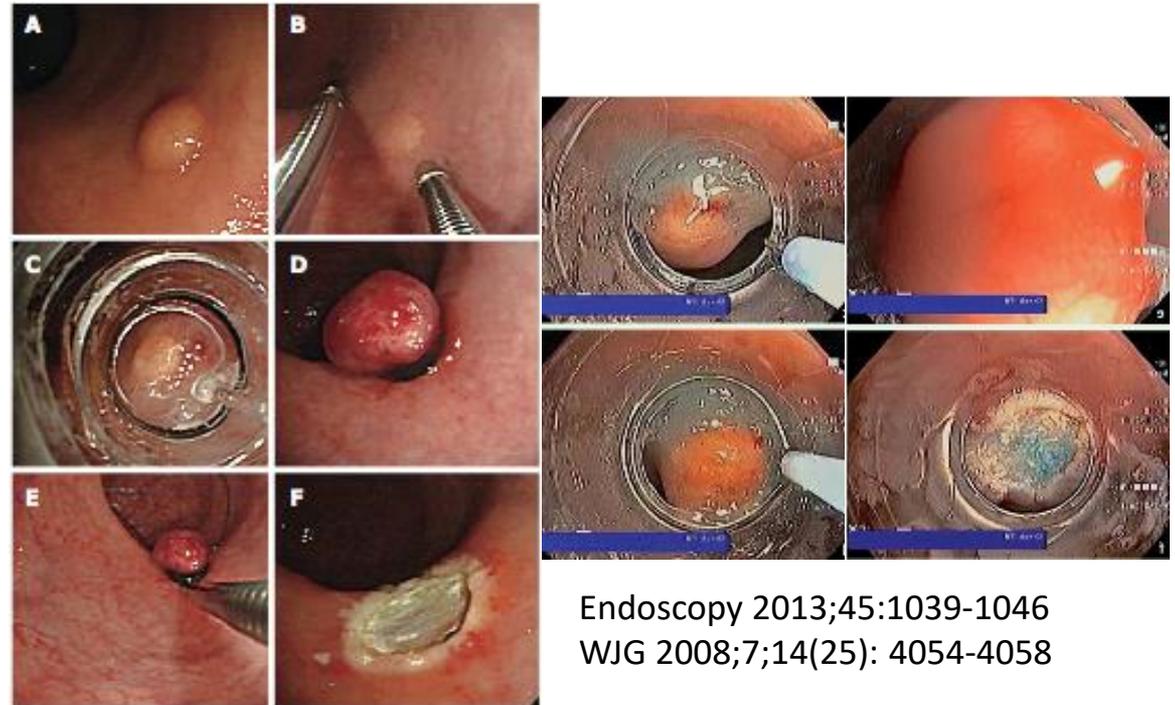


胃腸內科：內視鏡腫瘤切除術

- 瘰肉切除術



- 改良內視鏡黏膜切除術



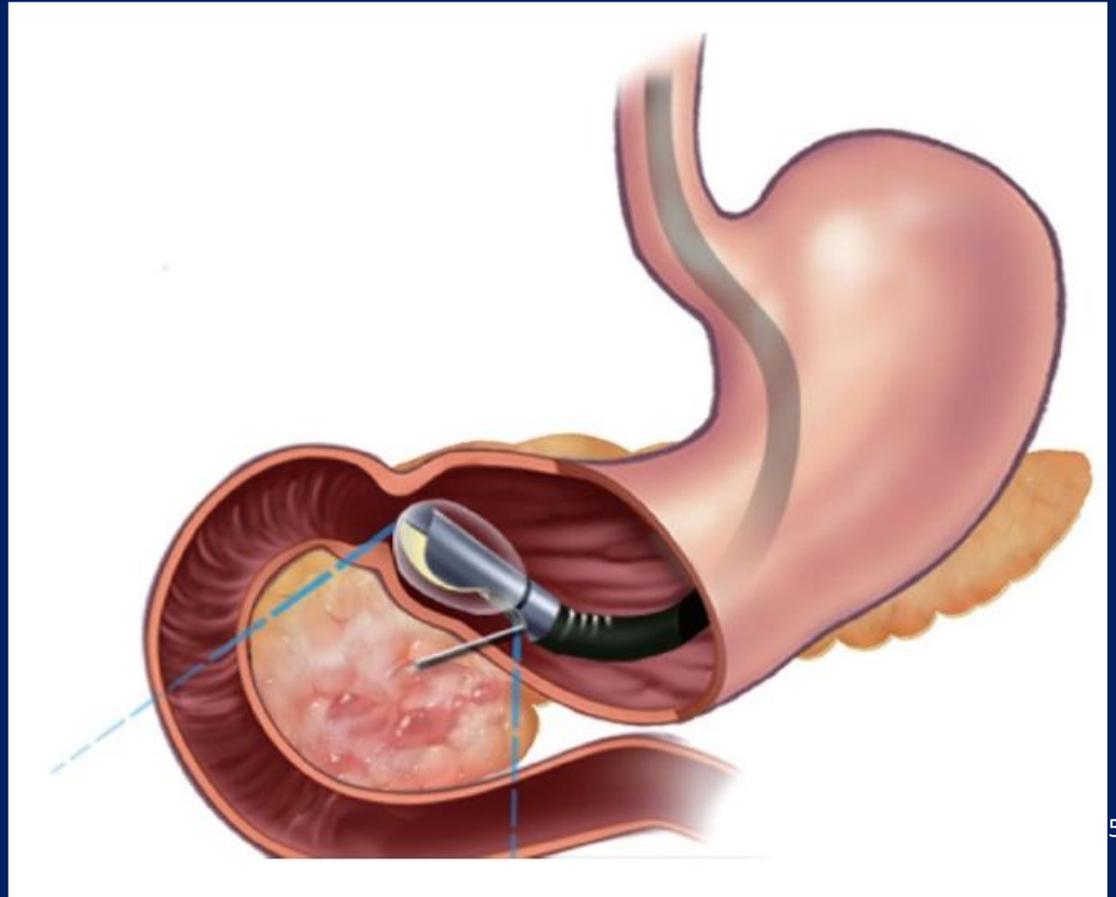
- 內視鏡黏膜下切除術

Endoscopy 2013;45:1039-1046
WJG 2008;7:14(25): 4054-4058

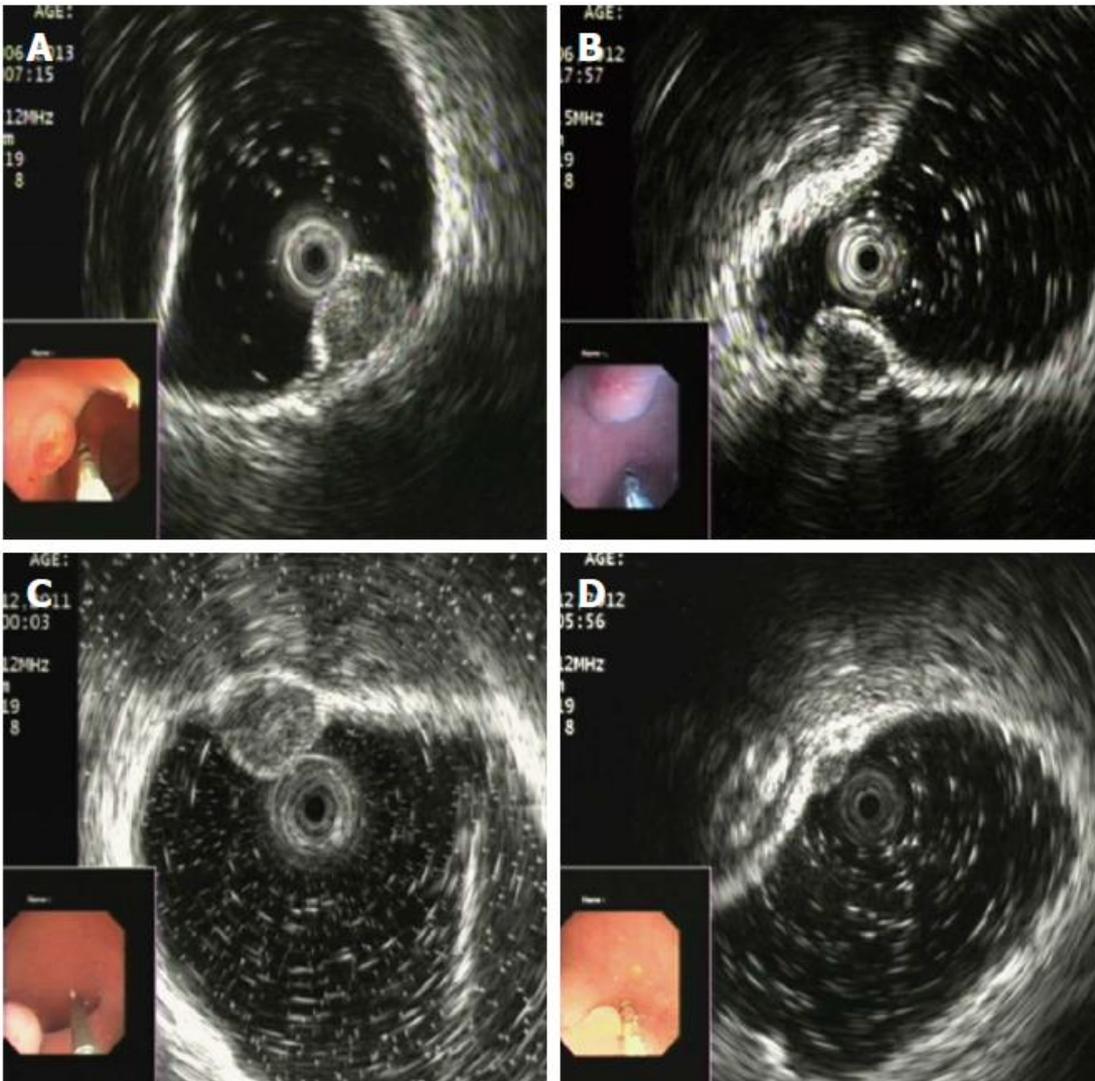
內視鏡超音波

找出微小**胰**神經內分泌瘤的利器

EUS for P-NET



直腸內視鏡超音波也有很高準確度



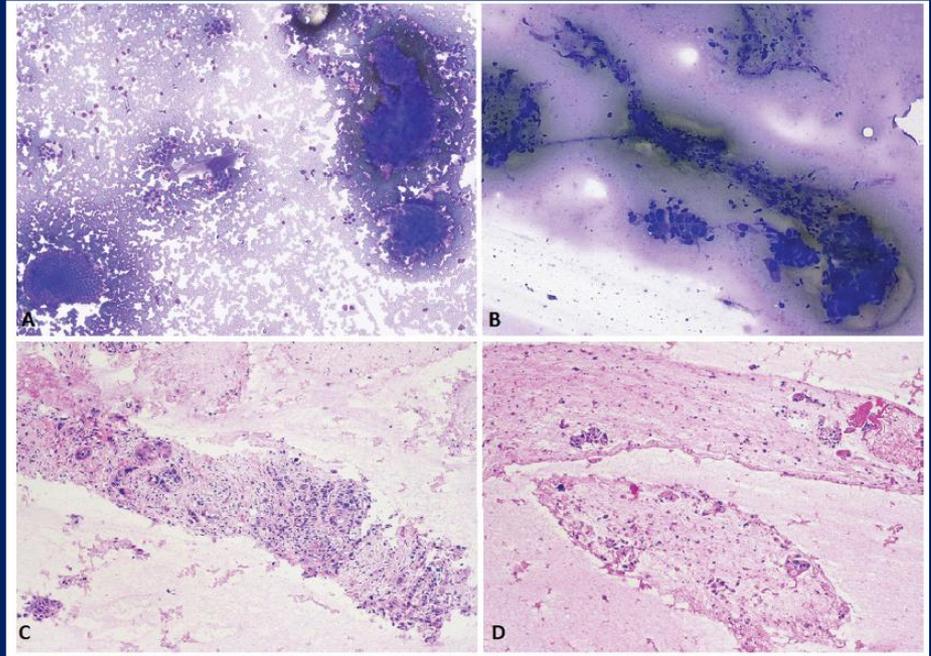
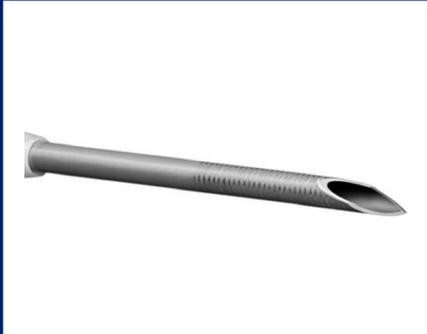
- Positive predictive value: 80.9%.
- Negative predictive value: 92.0%
- Diagnostic **accuracy: 85.1%**

內視鏡超音波併細針切片

取得組織確診胰神經內分泌瘤

EUS-guided fine needle biopsy of pancreatic masses can yield true histology

細針抽吸
(FNA)



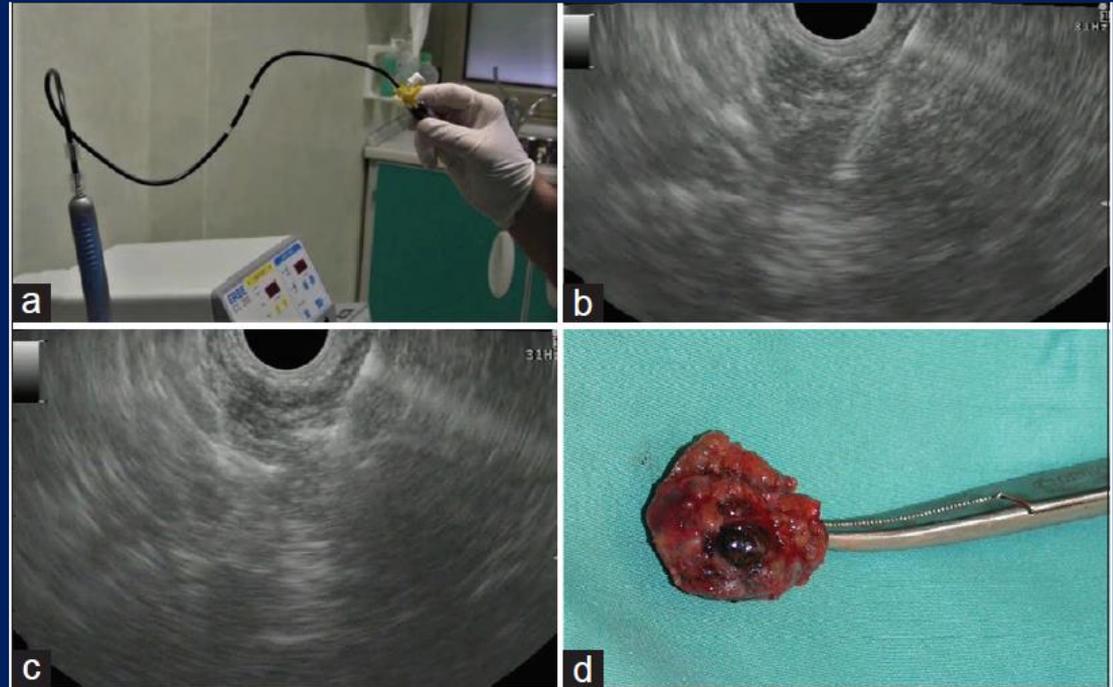
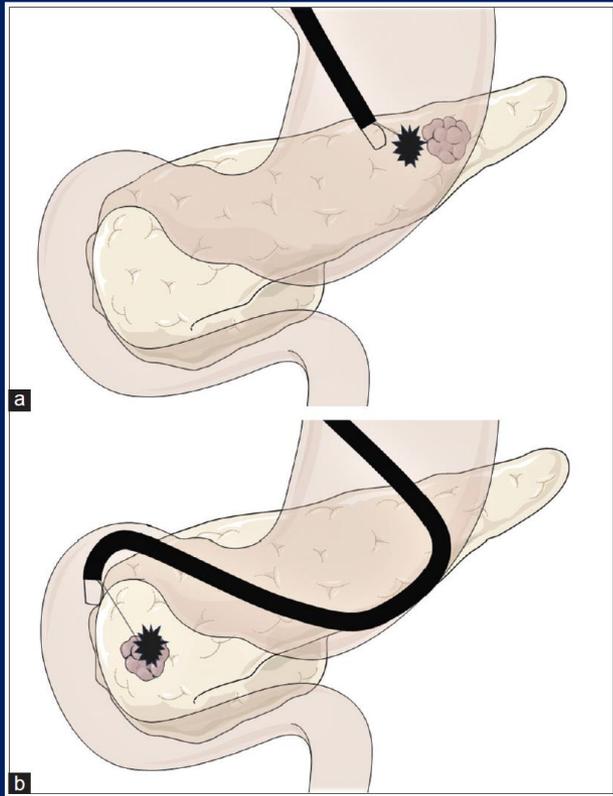
細針切片
(FNB)



內視鏡超音波指引|標記術

幫助開刀中快速找出胰神經內分泌瘤

EUS-guided tattoo



內科(藥物)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 (有絲分裂數)
- 原發部位為何

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**賀爾蒙**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、化學治療用在神經內分泌**癌**，對90%的神經內分泌**瘤**效果不佳，非治療首選

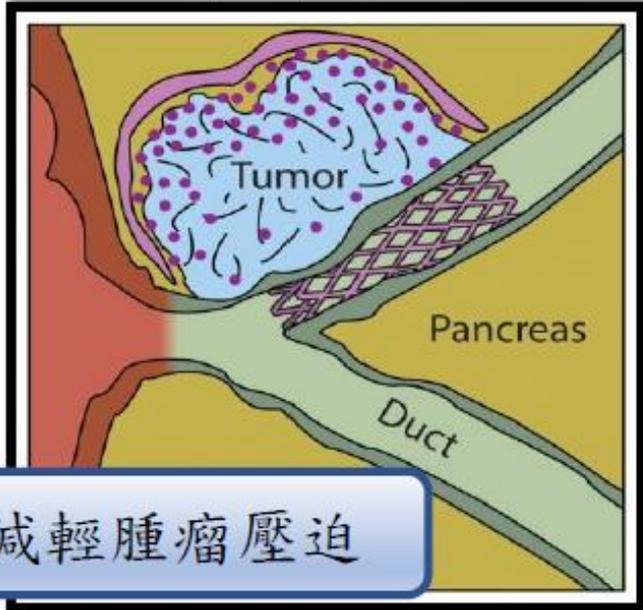
功能性神經內分泌瘤之內科治療原則



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

胰臟神經內分泌瘤內科治療 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

 - 賀爾蒙治療

 - 標靶藥物：sutent（紓癌特膠囊）、everolimus（癌伏妥錠）

 - 細胞毒性藥物(化學治療)

 - 干擾素

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
 - 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。

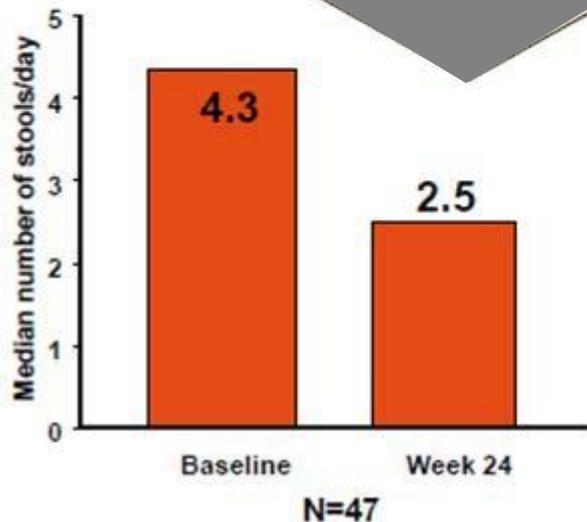
超音波高頻燒灼(RFA)

- **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)。

奧曲肽(octreotide)能緩解神經內分泌腫瘤造成的功能性症狀

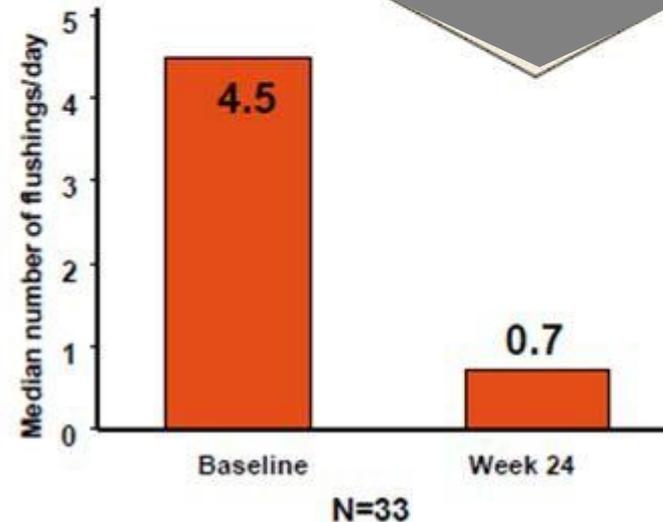
42%

減少拉肚子
頻率



84%

減少臉紅的
頻率



PROMID臨床試驗-奧曲肽可 延長病人的惡化時間

- 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。

- 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。

CLARINET臨床試驗-蘭瑞肽 (lanreotide)可延長病人的惡化時間

- 所有轉移的神經內分泌瘤已轉移且穩定3-6個月的病人，隨機接受長效蘭瑞肽或安慰劑治療。
- 共收案204位病人。

	平均腫瘤 惡化時間(月)	治療12個月後腫瘤 維持穩定的比率
長效蘭瑞肽	尚未達到	66%
安慰劑	18.0	49%

- 有無功能性之神經內分泌瘤的病人療效皆相同。
- 腸胃道的神經內分泌瘤經臨床試驗驗證皆有效果。

轉移性胰臟的神經內分泌瘤 的標靶藥物治療

第三期隨機臨床試驗

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
舒癌特(Sutent) 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%)
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%)

其他已進行第二期臨床試驗用藥：
lanvatinib, sorafenib, pazopanib

化學治療藥物-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 + Capecitabine
- Oxaliplatin
- 5-FU

化學治療藥物-分化極差的神經內分泌癌

▶ 順鉑類藥物為主，反應效果佳，但持續時間短。

副作用：

- 腎臟毒性：與產生的活性氧物種有關，可通過適度飲水、服用自由基清除劑和強迫利尿得到緩解；
- 噁心、嘔吐：順鉑是催吐效果最強的化學治療藥劑之一。可通過樞復寧、格拉司瓊等止吐劑與皮質類固醇聯用得到減輕；
- 神經毒性；
- 其他：耳毒性；落髮；電解質紊亂。

▶ 生長快速且易全身轉移。

▶ 預後極差。

干擾素



- 干擾素反應率約10-20%。
- 大多為穩定（50-70%），非治癒性。
- 目前無大型臨床研究證實療效
- 副作用
 1. 類似重感冒的症狀：發燒、畏寒、疲倦、肌肉酸痛、頭痛、食慾不振等。會逐漸減少。
 2. 落髮。
 3. 甲狀腺機能異常。
 4. 白血球及血小板數目降低。
 5. 焦慮、憂鬱、煩躁、疲倦及容易失眠。

轉移性腸胃胰神經內分泌瘤

細胞分化差 (WHO G3)

細胞分化良好 (WHO G1 and G2)

體能尚可

體能不佳

非局限肝轉移

局限肝轉移

含順鉑為
主的化學治療

症狀治療

功能性

非功能

Lanreotide
Octreotide
+/-
Everolimus
(腸道、胰臟)
Sutent(胰臟)
或
DTIC為主的
化學治療

Everolimus
(腸道、胰
臟)
Sutent(胰
臟)
Octreotide
(小腸)
或
DTIC為主
的化學治療

緩解性手
術切除
經肝動脈
栓塞
超音波高
頻燒灼

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
 - 內視鏡對小的腫瘤在診斷治療上大有進展
- 不論病程，先考慮手術切除或減少體積，再進行藥物治療
- 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，依腫瘤分類進行藥物治療

Thank you!

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

