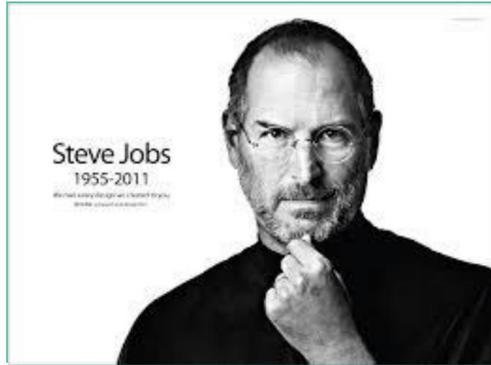




NET 的表現與診斷



高醫 蕭惠樺



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

Outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷

Outline

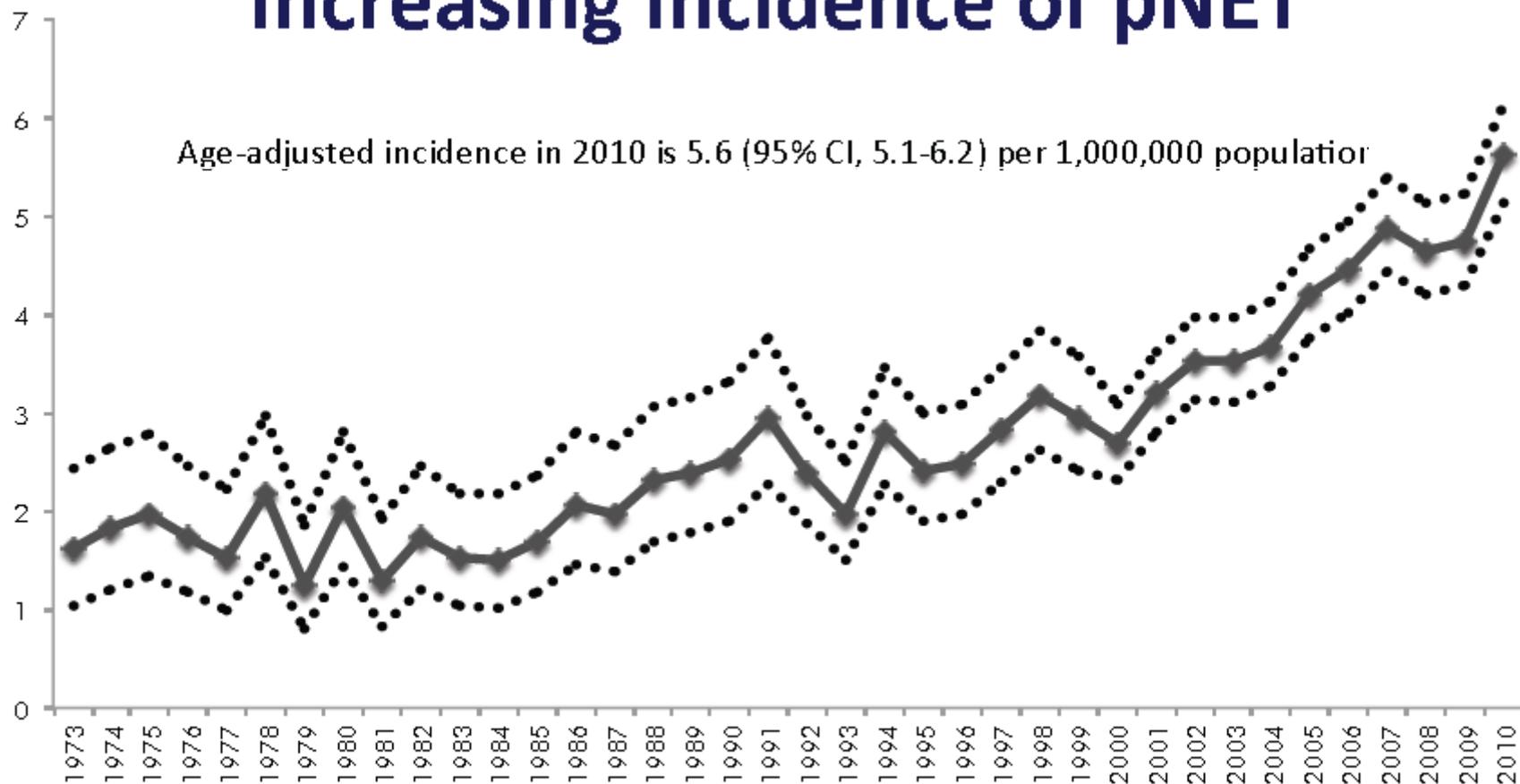
- 盛行率
- 症狀
- 診斷

什麼是神經內分泌腫瘤？

- 一種上皮細胞腫瘤，具有明顯的神經內分泌細胞的分化。
- 細胞內充滿分泌顆粒，可分泌具生物活性的激素。
- 在1907年，首先有學者描述這樣的腫瘤，取名為類癌瘤(carcinoid)。
- 可以出現在很多器官: 胃腸道、胰臟、甲狀腺、肺等。
- 良性 / 惡性。

美國盛行率

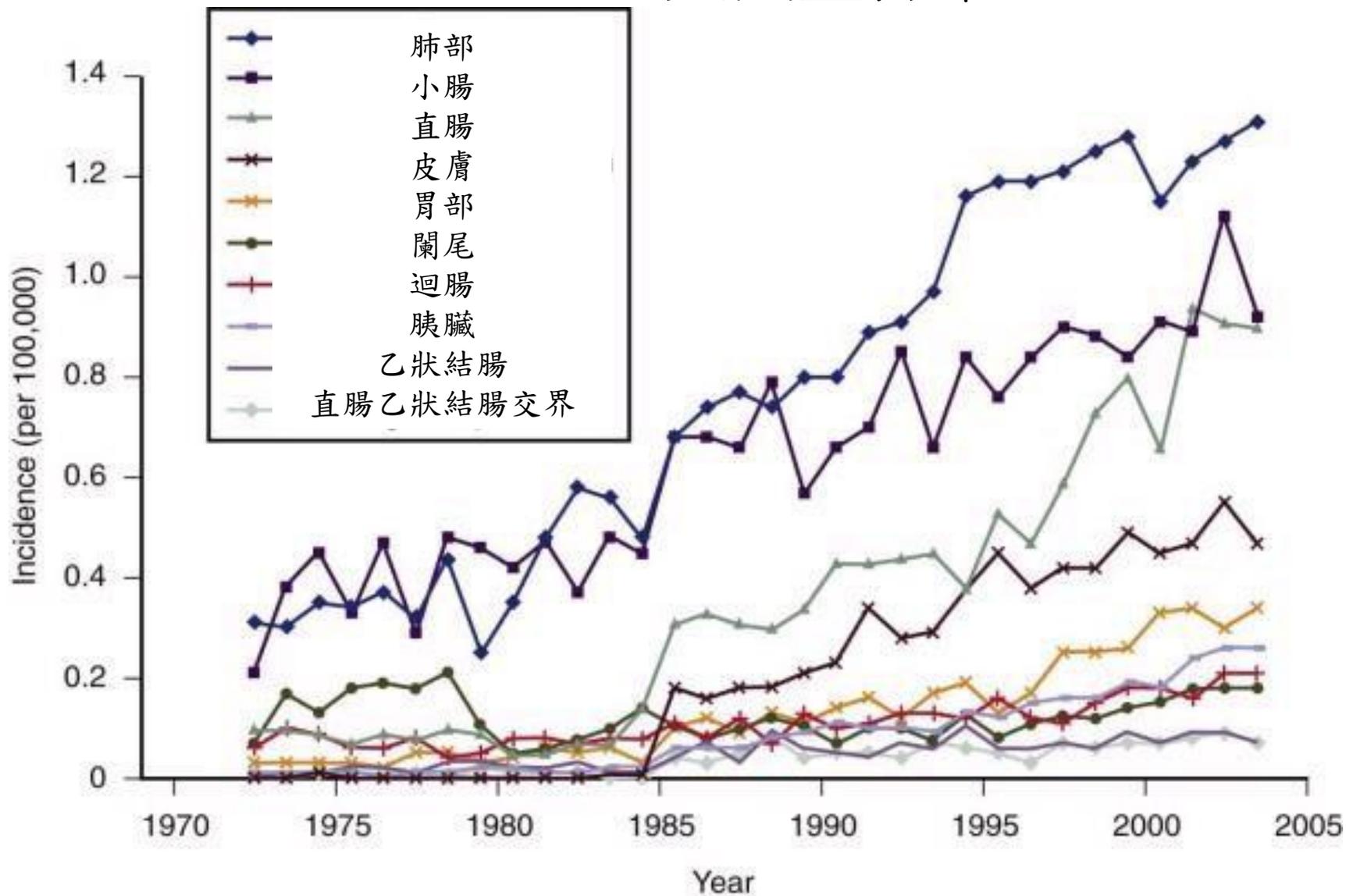
Increasing Incidence of pNET



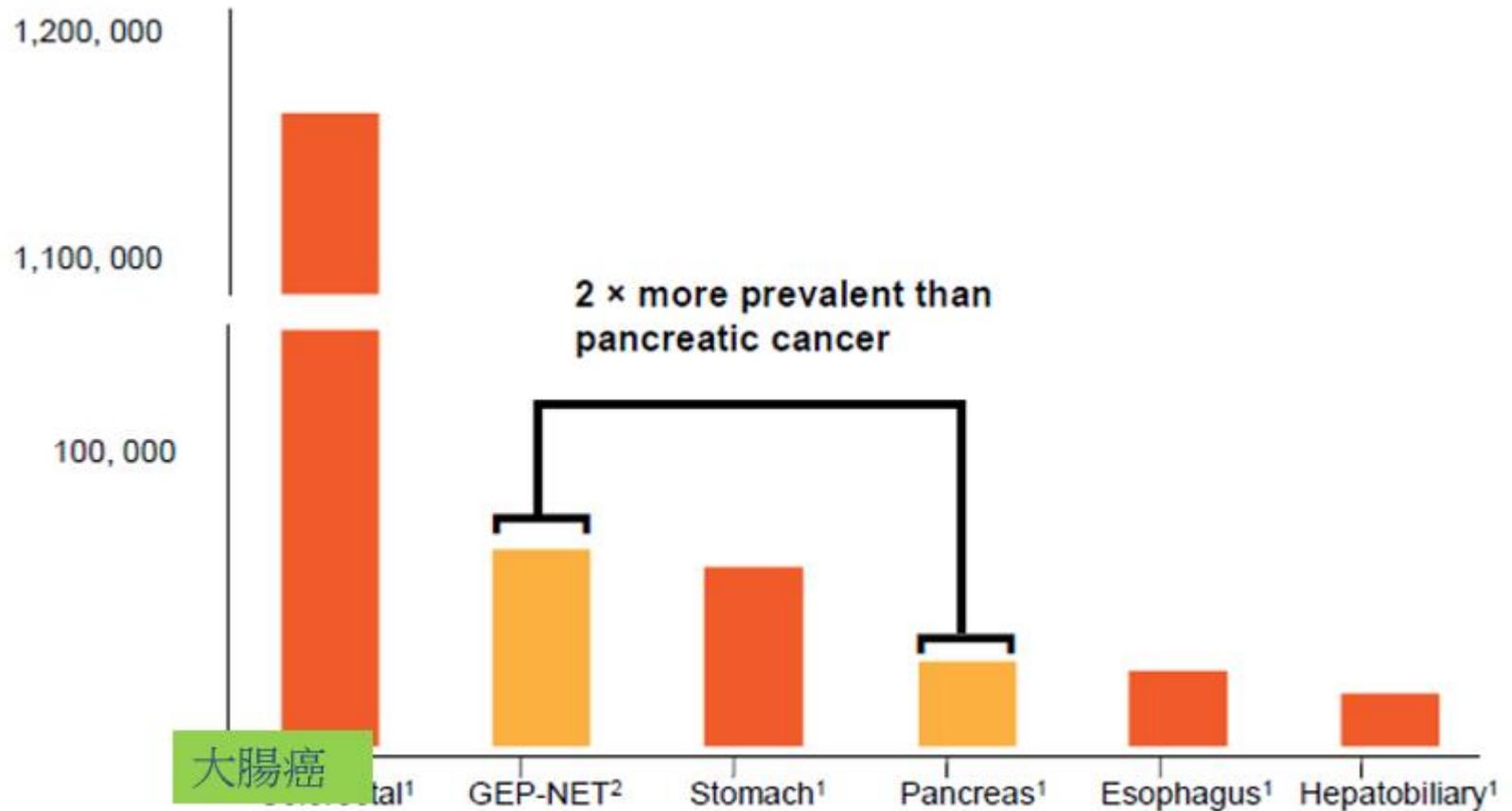
CI, confidence interval; pNET, pancreatic neuroendocrine tumors.

Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data, Nov 2011 Sub (1973-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2010 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission.

美國盛行率



NETS Are the Second Most Prevalence Type of GI Malignancy



大腸癌

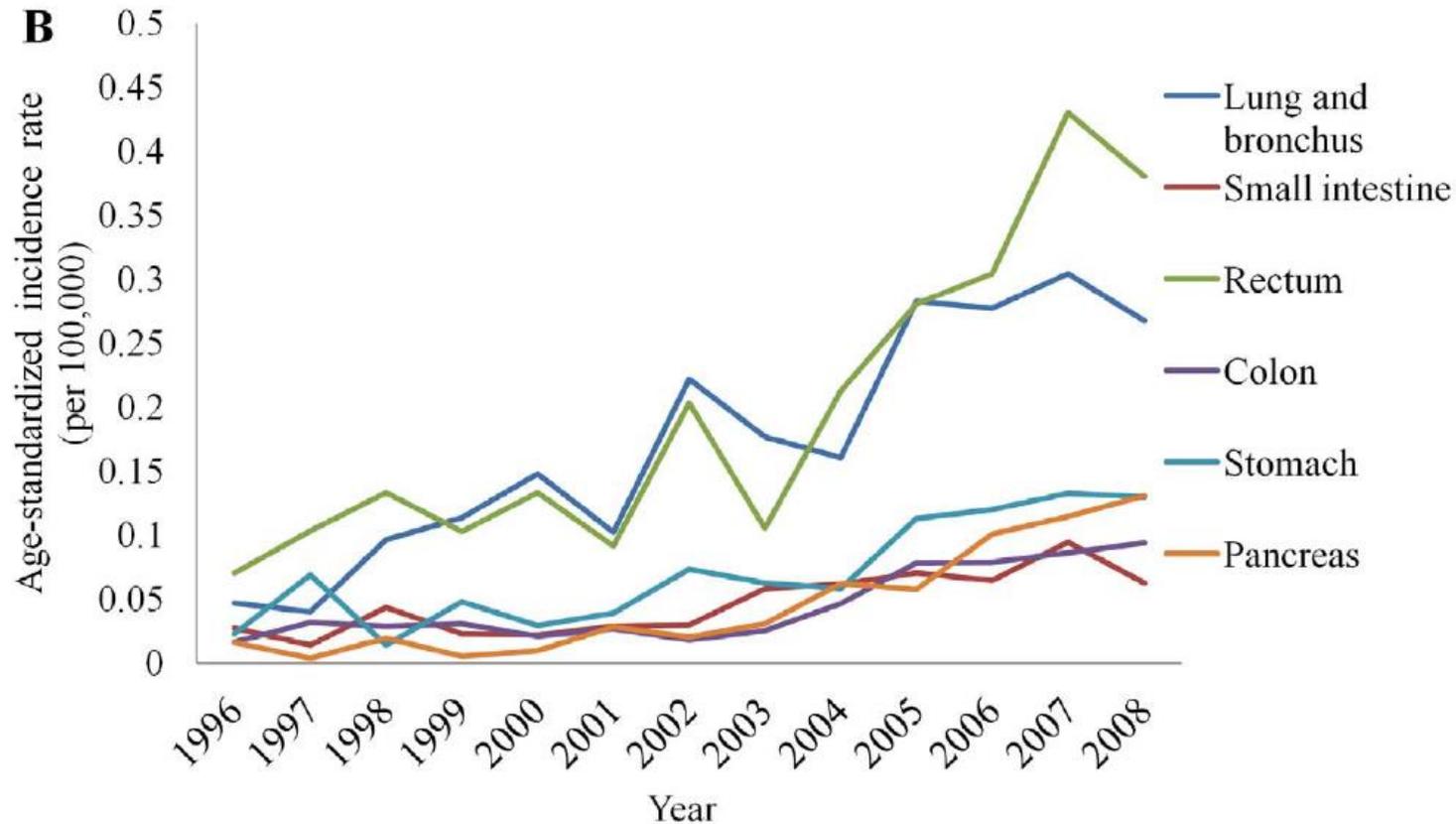
Prevalence in SEER Database

1. National Cancer Institute. US SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.

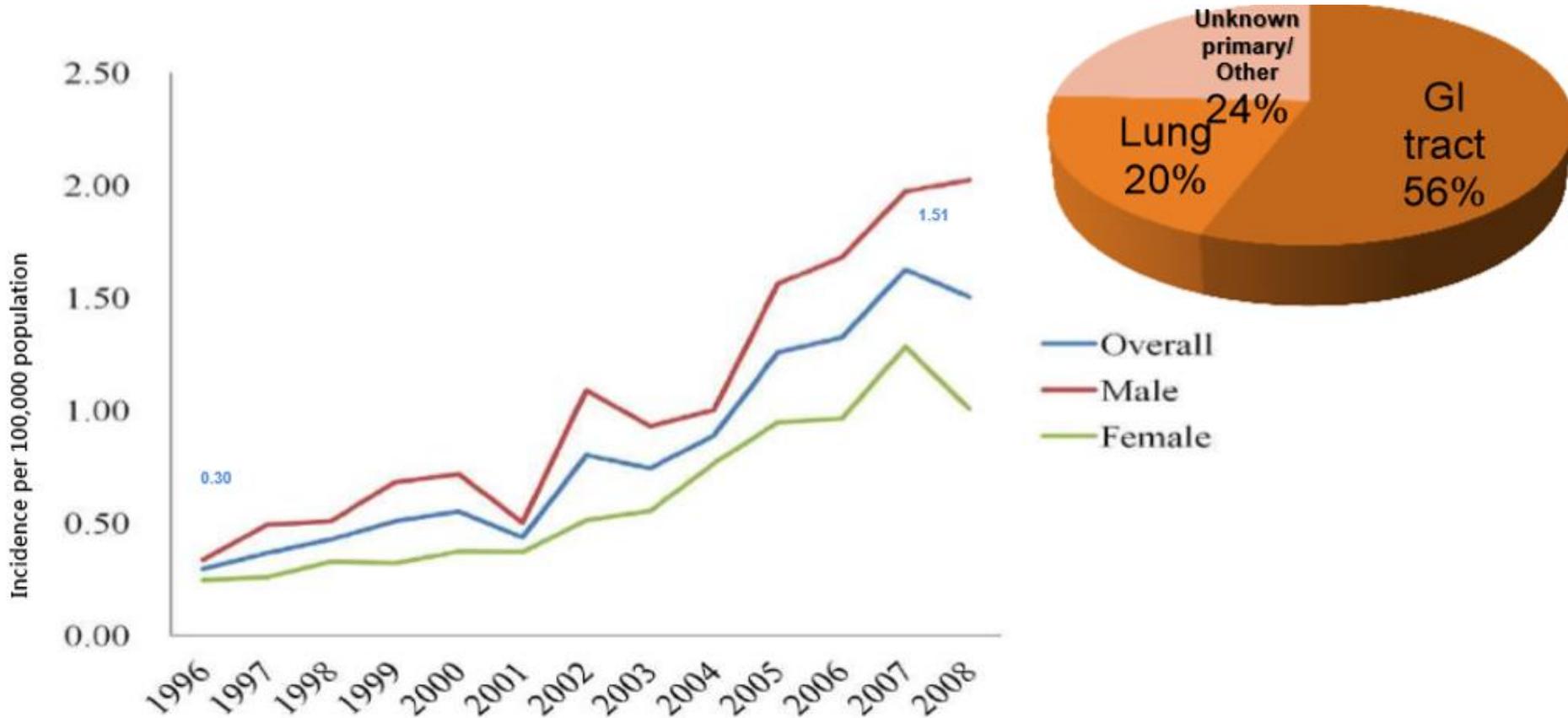
2. Modlin IM, et al. *Cancer*. 2003;97:934-959.

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

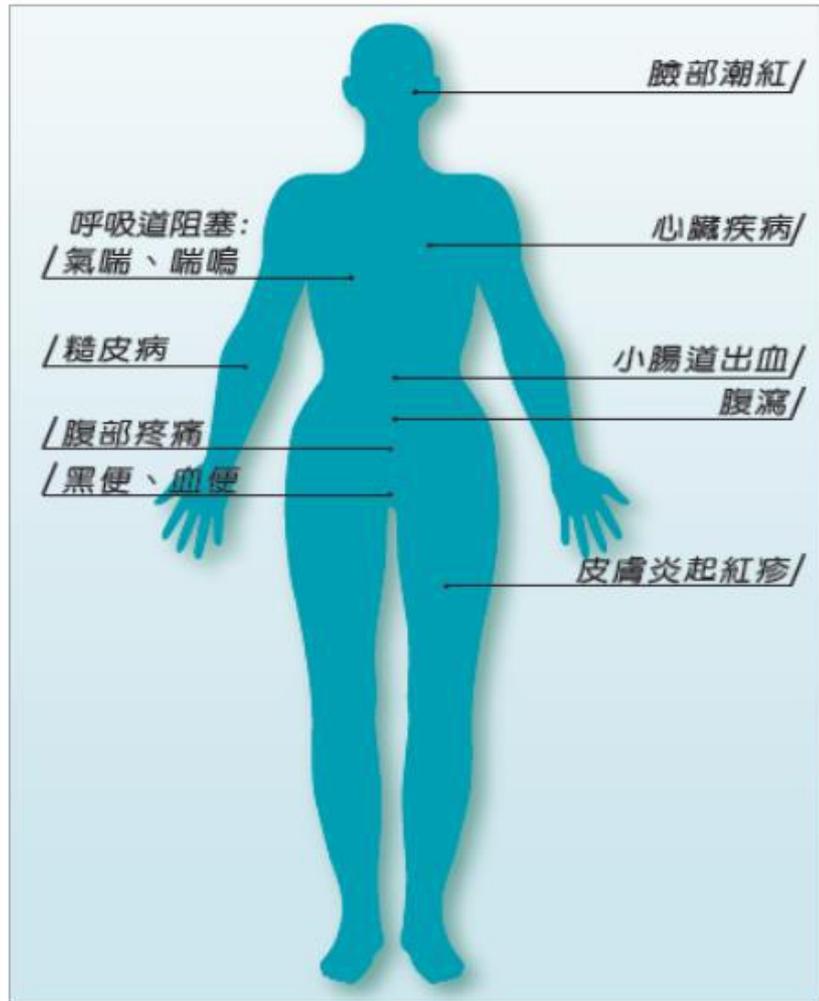


- Based on Taiwan registry data from **1996 to 2008**, NHRI Taiwan has found NET incidence rate increase 5 times in past 12 years

Outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷

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。

症狀與普通疾病 --傻傻分不清

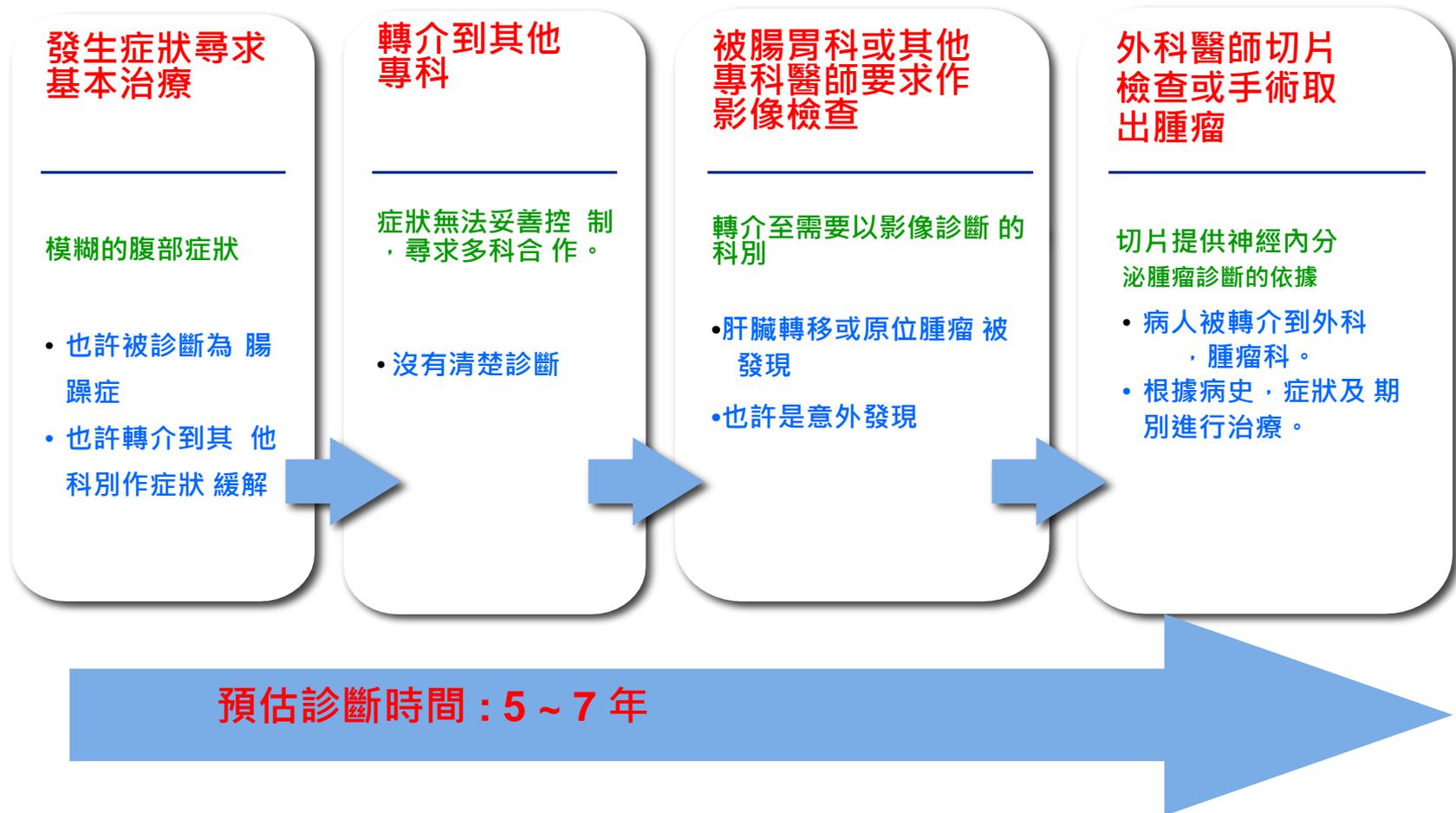
神經內分泌腫瘤會依腫瘤部位、分泌荷爾蒙的不同，而顯現不同的症狀。醫學上用「斑馬」形容，就像是聽到馬蹄聲時，會讓人直覺來的是馬，但有可能是斑馬，用以比喻神經內分泌腫瘤難以診斷、易和其他疾病混淆。許多患者在不了解疾病的狀況下，可能以為自己只是感冒、腸胃不好，而錯過了治療時間，至醫療院所時才發現已經轉移或是控制不佳。

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!



症狀不易分辨常導致病人約需 5-7年才能確診為神經內分泌腫瘤



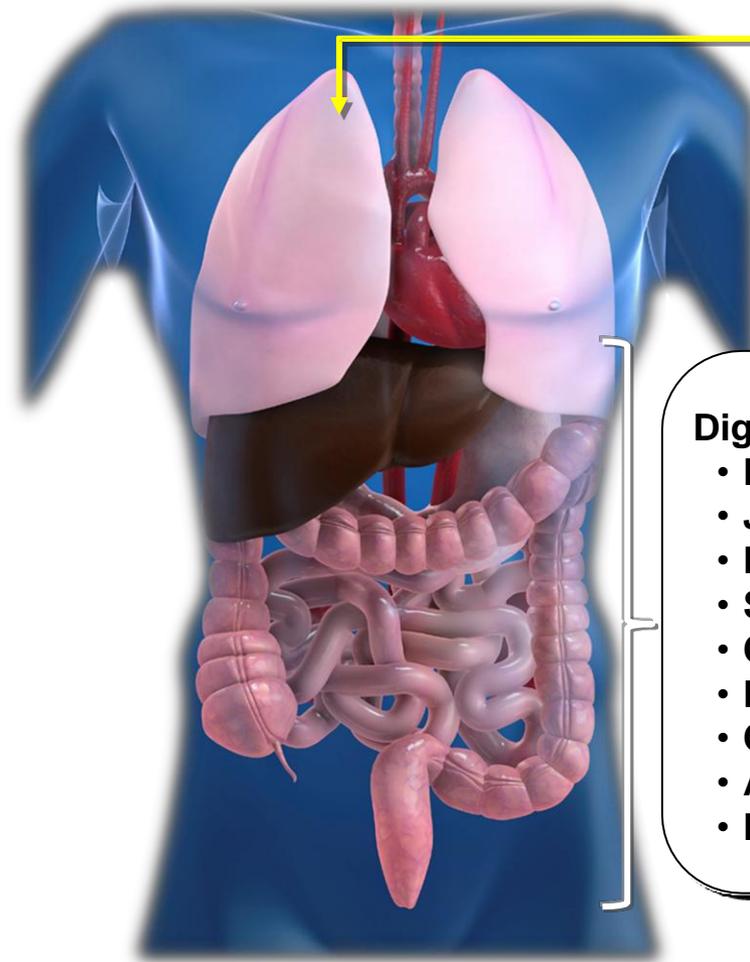
類癌綜合症狀 (carcinoid syndrome)

器官	症狀	發生率	活性因子
皮膚	臉潮紅 微血管擴張 發紺 糙皮病	85 25 18 7	kinins, histamine (組織胺), kallikreins, other Excess tryptophan (色胺酸) metabolism
胃腸道	腹瀉、腸絞痛	75 - 85	serotonin (血清素)
心臟	瓣膜相關 右心左 心	40 13	Serotonin (血清素)
呼吸道	支氣管緊縮		未知

神經內分泌瘤常發生的位置

35,825 cases

In the remaining
15% the primary
tumour site was
unknown



Lung 27%

Digestive System 58%

- Rectum 17.2 %
- Jejunum/Ileum 13.4%
- Pancreas 6.4%
- Stomach 6%
- Colon 4%
- Duodenum 3.8%
- Cecum 3.2%
- Appendix 3%
- Liver .8 %

神經內分泌腫瘤十大警訊

沒有警覺就無法察覺

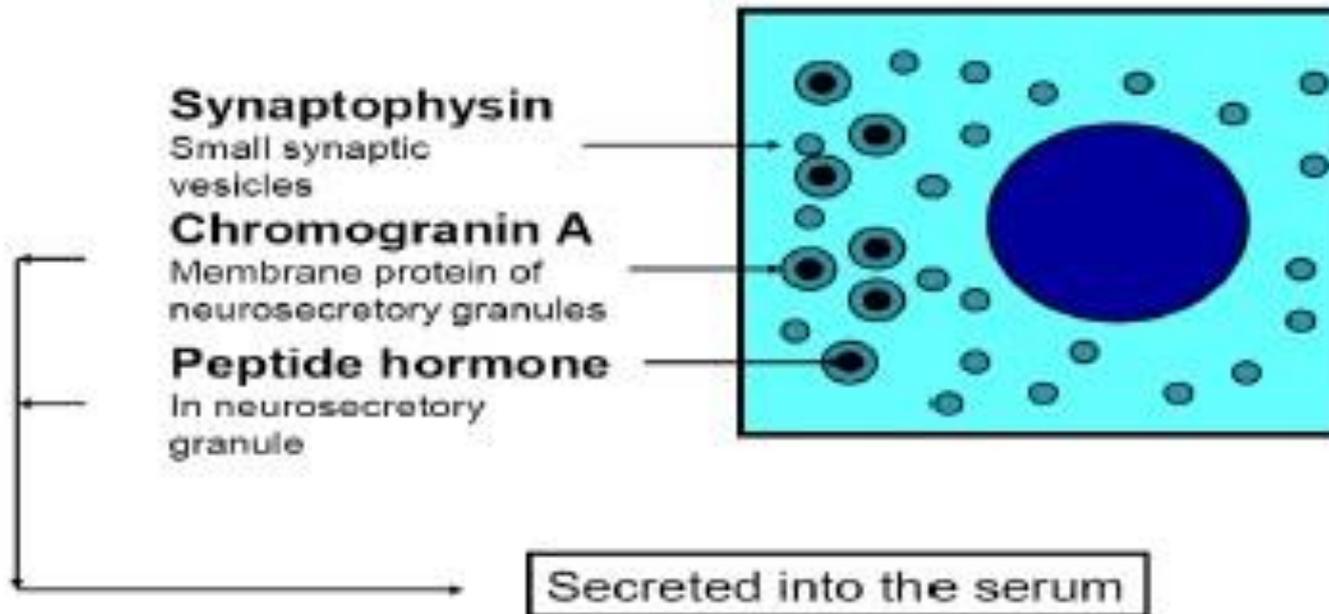
盜汗	熱潮紅	發熱	低血糖嚴重飢餓感	心悸
				
皮膚炎	慢性腹瀉	氣喘	反覆性胃潰瘍	咳嗽
				

Outline

- 盛行率
- 症狀
- 診斷

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



如何診斷神經內分泌腫瘤

- **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。

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SSA的反應

如何診斷神經內分泌腫瘤

- 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!!!)。

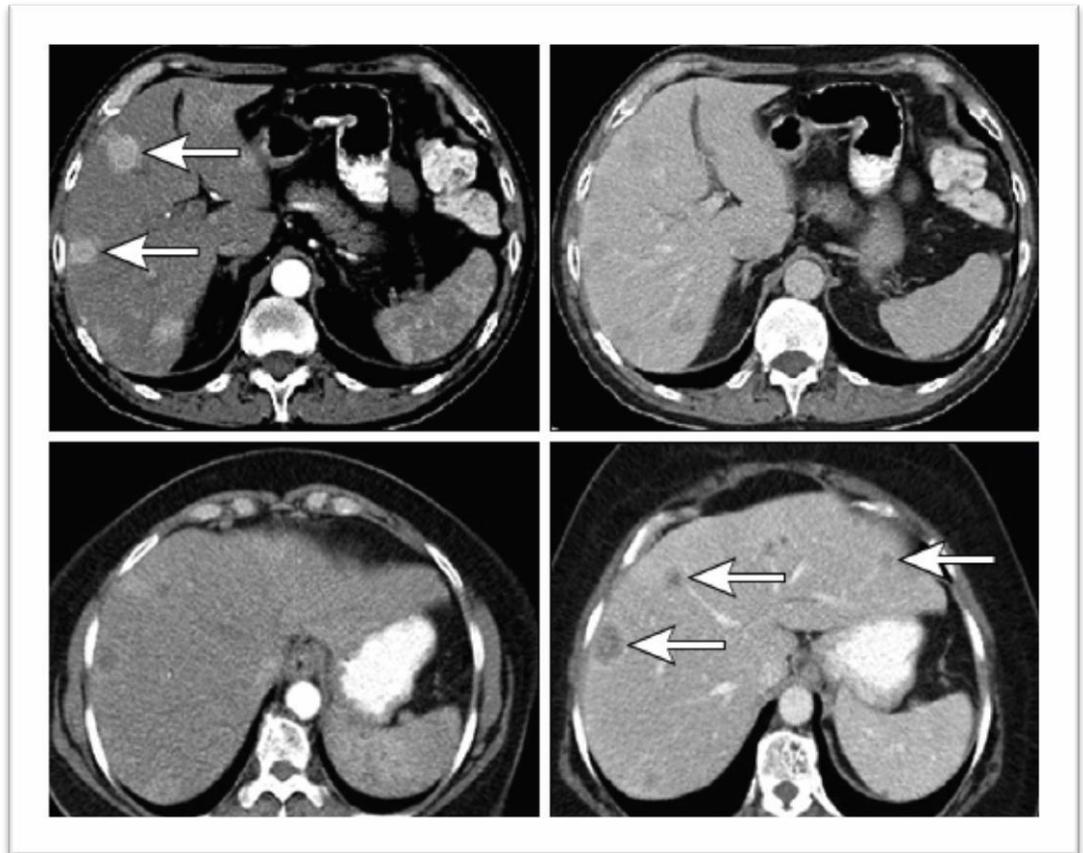
- 尿液檢查：**5-HIAA (5- 氫氧靛基醋酸，5-hydroxyindoleacetic acid)**：血清素分解。

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。

胰神經內分泌瘤

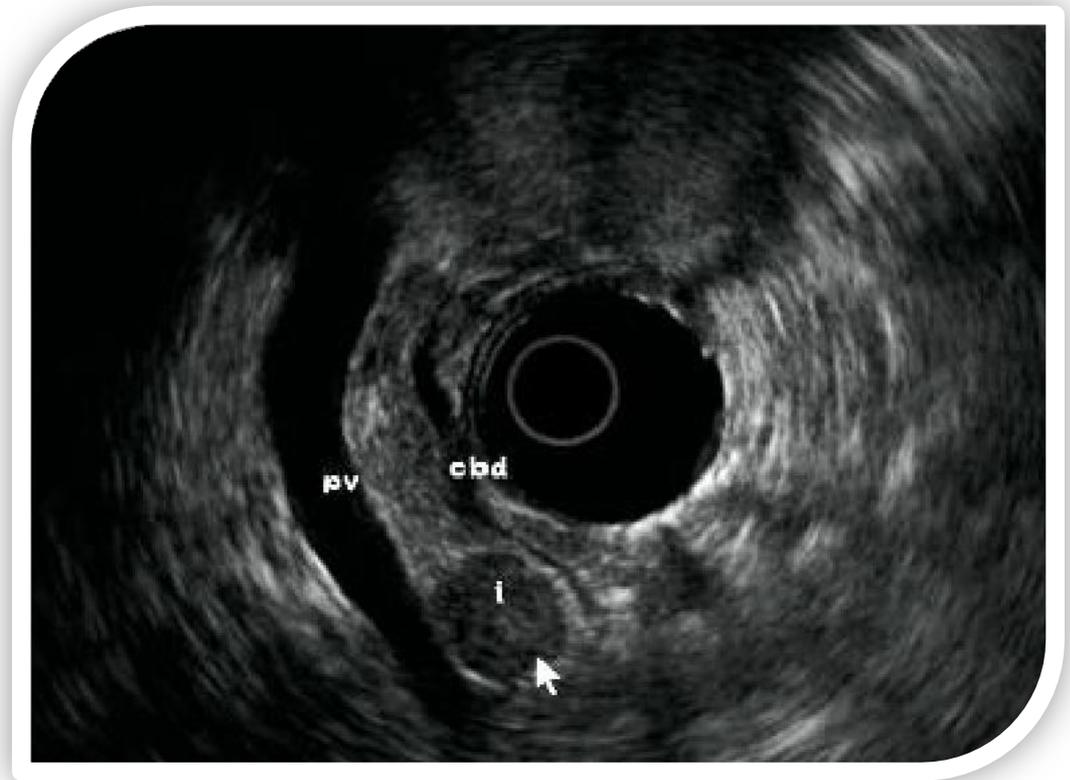
- 診斷(1)：
腹部電腦斷層
腹部核磁共振

具血管分布豐富的特點



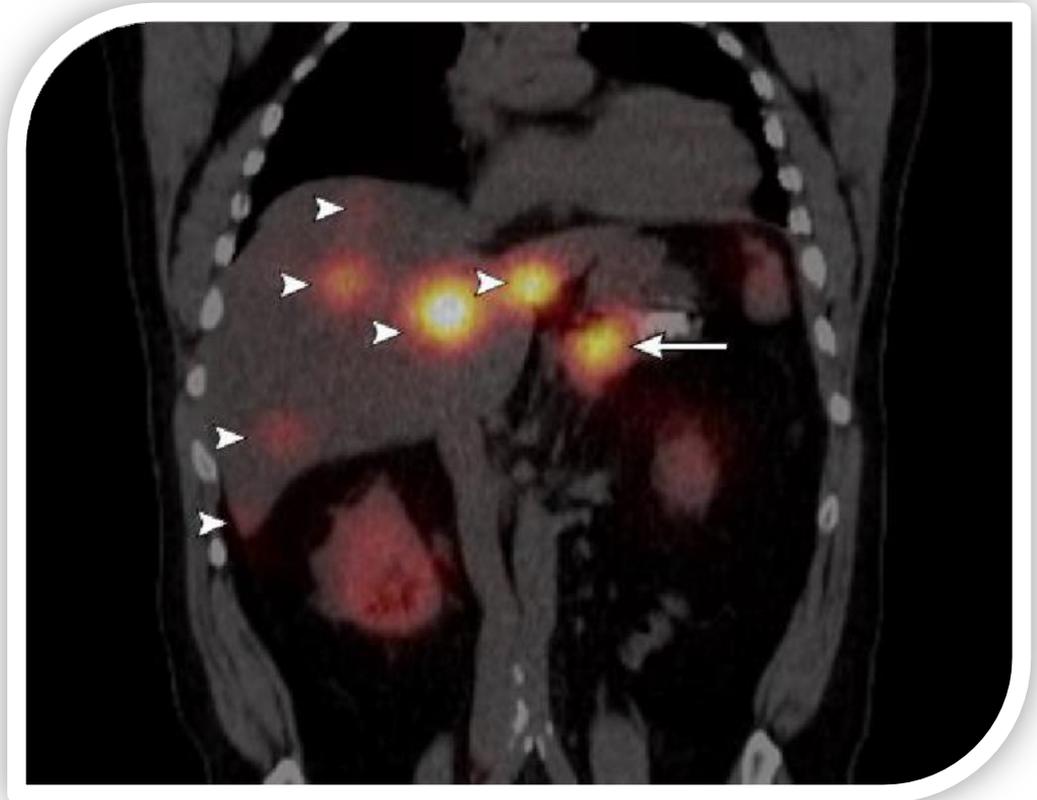
胰神經內分泌瘤

- 診斷(2)：
內視鏡超音波



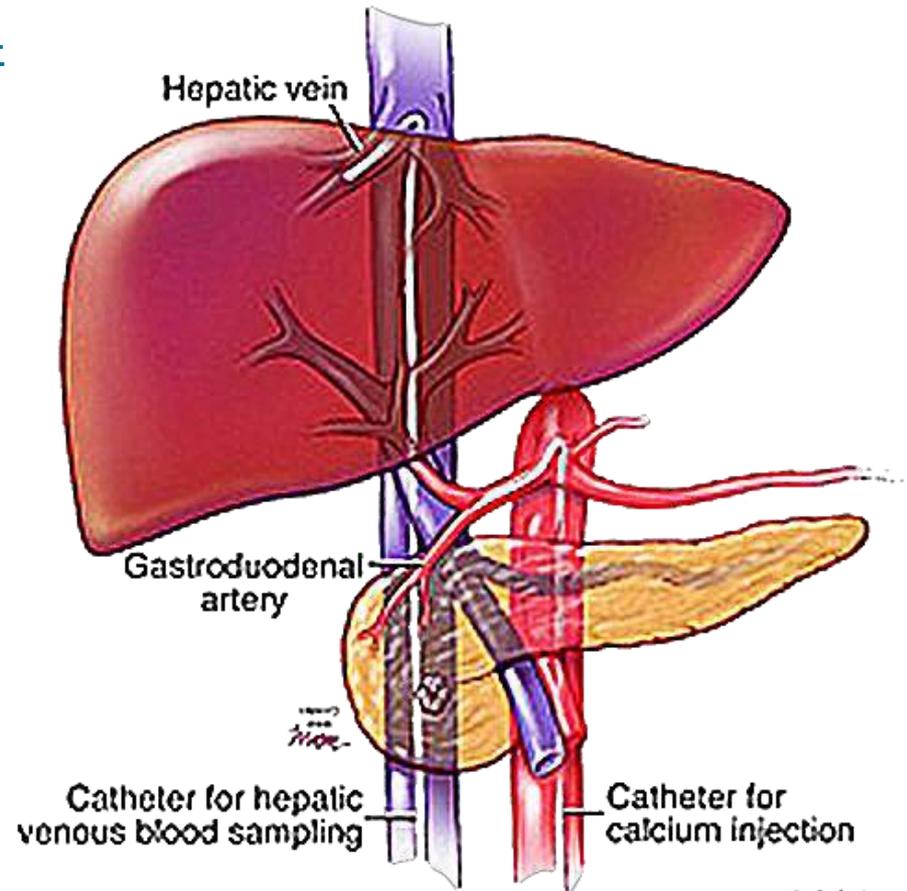
胰神經內分泌瘤

- 診斷(3)：
生長抑素受體閃
爍成像
somatostatin-
receptor
scintigraphy

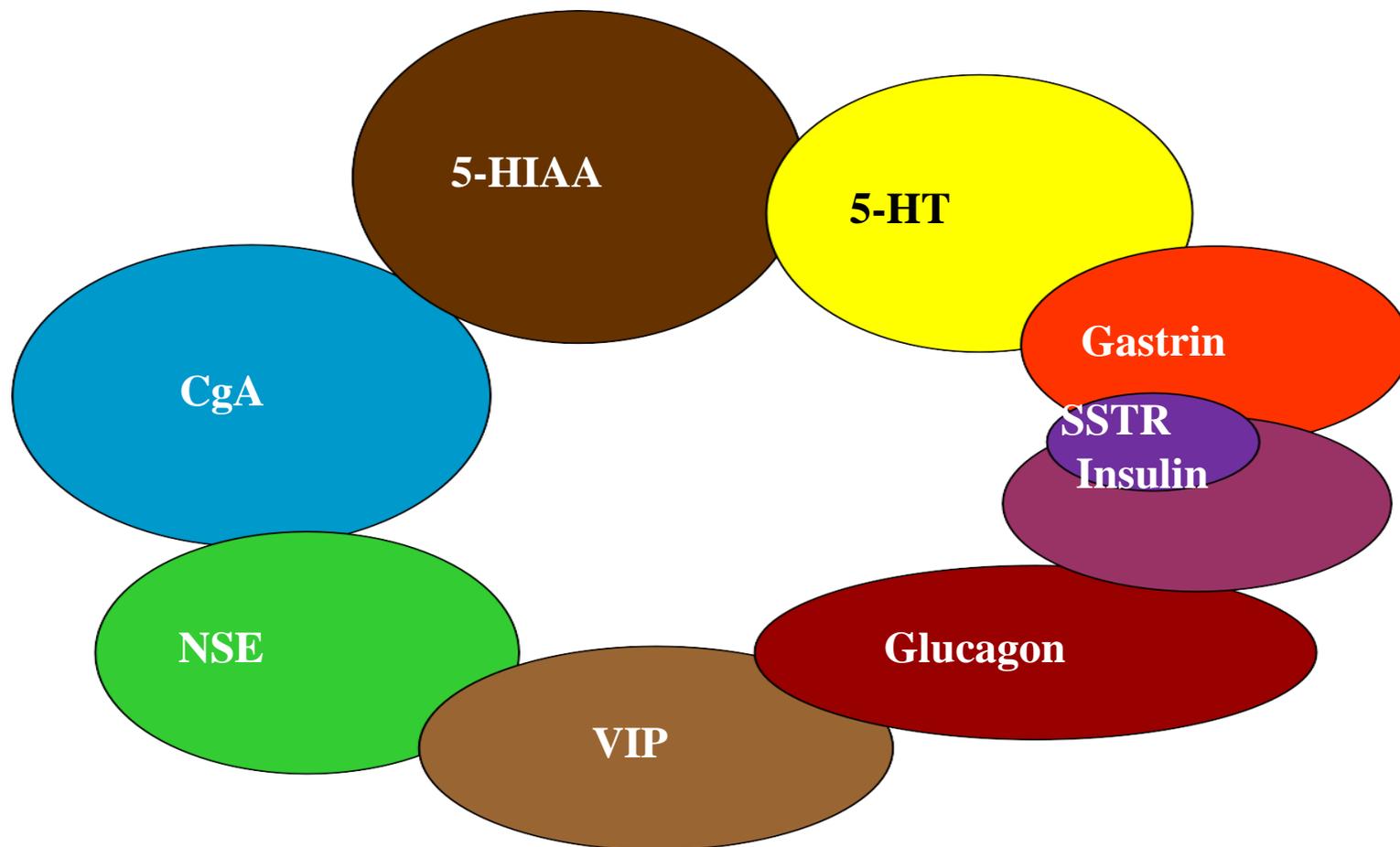


胰神經內分泌瘤

- 診斷(4):
動脈刺激肝靜脈血液採樣術
(arterial stimulation
venous sampling)



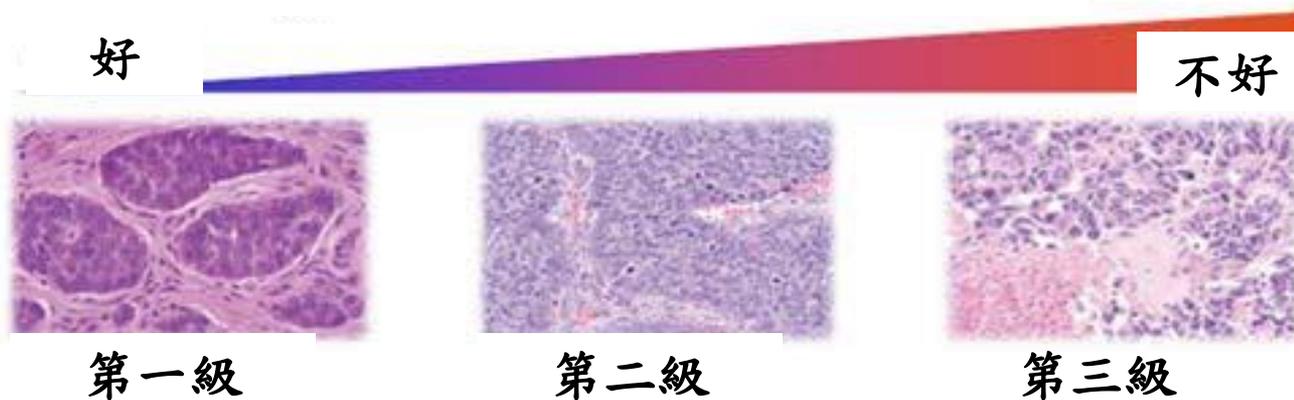
追蹤與監測-生物標記



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

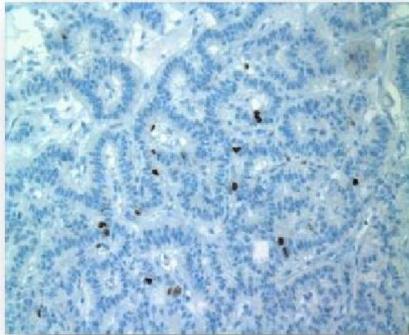
神經內分泌瘤治療的級別

神經內分泌腫瘤的預後

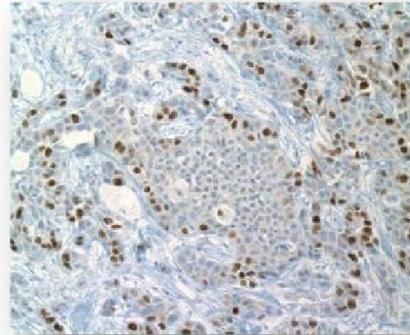


級別越高 預後越差

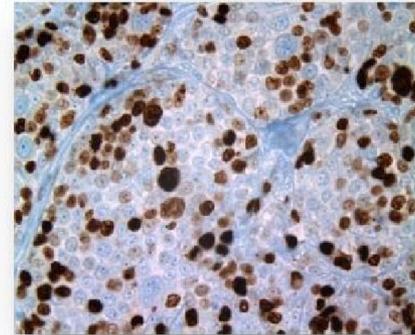
Grading of GEP-NENs According to ENETS



G1



G2



G3

Ki67 index < 2 ≤ 2

2 **3-20**

>20

(% of positive cells per 100 counted cells[§])

Mitotic count < 2
(10 HPF)

2-20

>20

神經內分泌腫瘤的病理學

Neuroendocrine Neoplasms: NENs of the Gastroenteropancreatic (GEP) 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

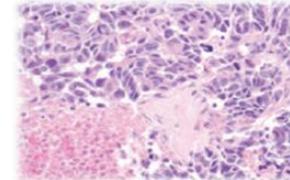
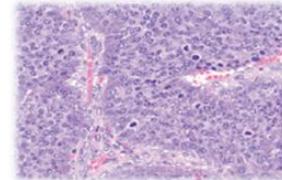
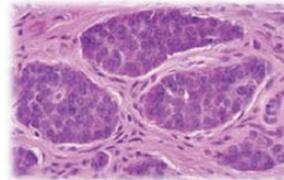
WHO 1980		WHO 2010
I. Carcinoid		1. NET G1 (carcinoid) 2. NET G2*
	(PDEC)	3. NEC G3 large-cell or small-cell type
II. Mucocarcinoid III. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
IV. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like 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.		

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

神經內分泌瘤治療的期別 (Staging)

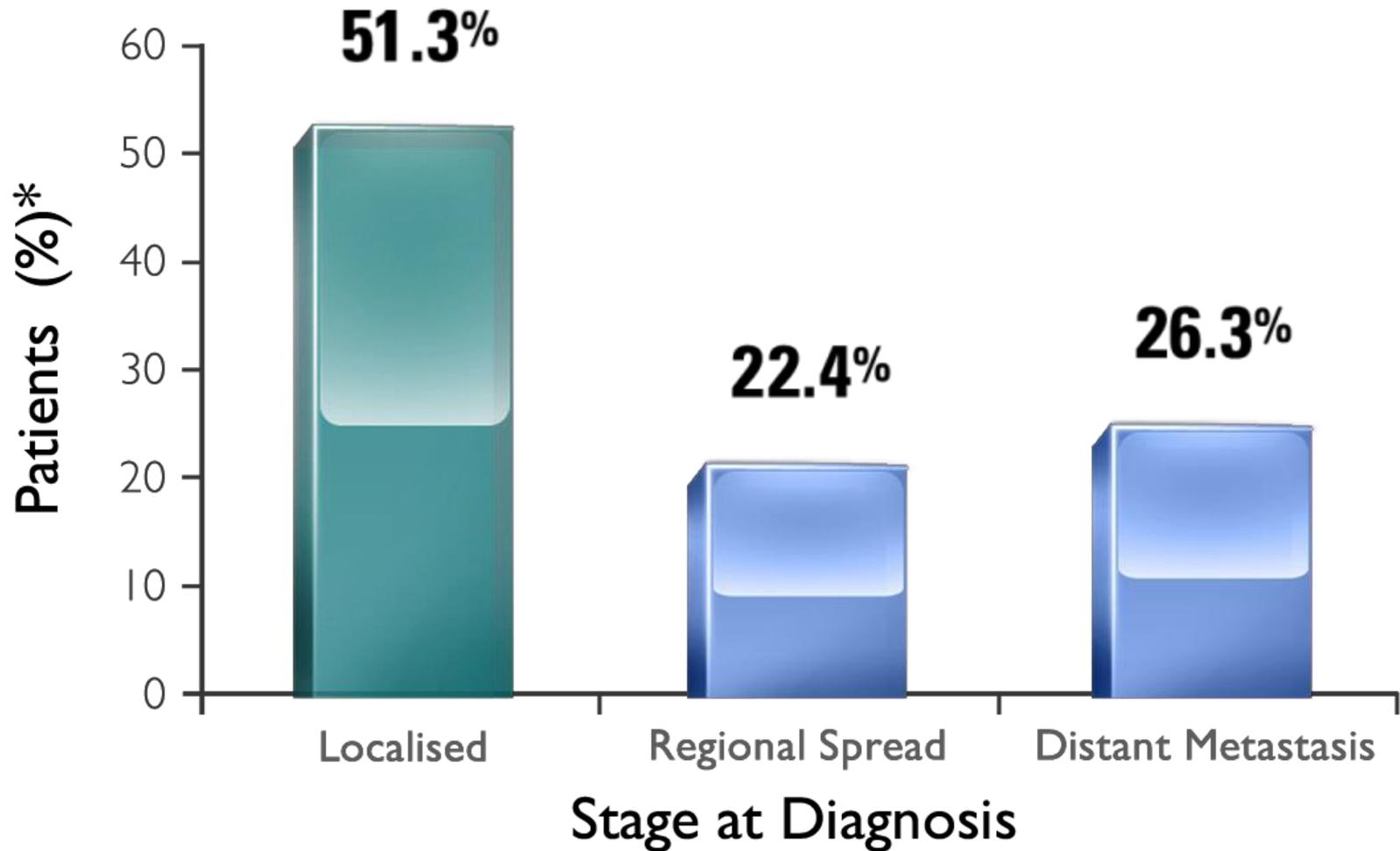
- 神經內分泌瘤的期別是根據部位來判定
- 例如：
- 胰臟的神經內分泌瘤就是依照胰臟腺癌的期別

但是 預後完全不一樣

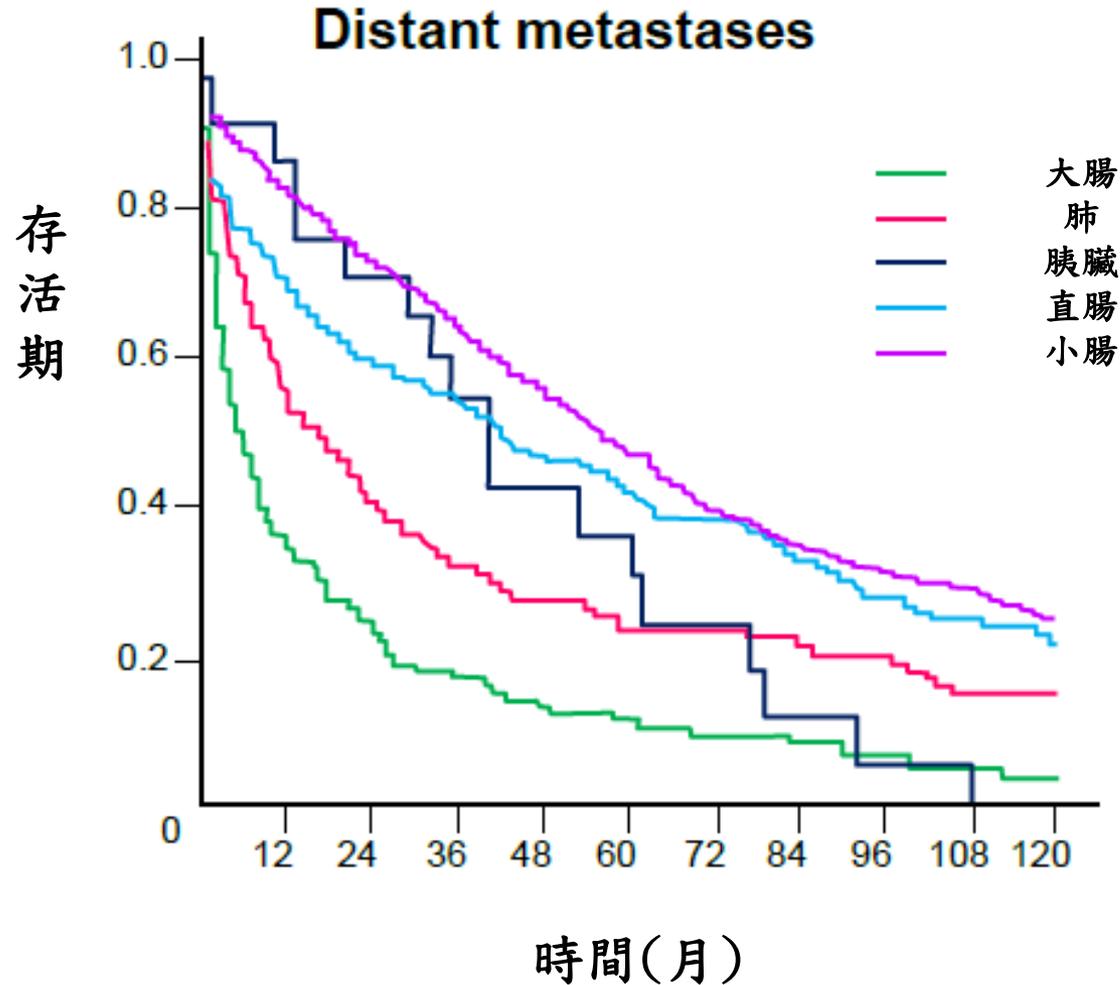
侷限在原發器官

侵犯鄰近器官

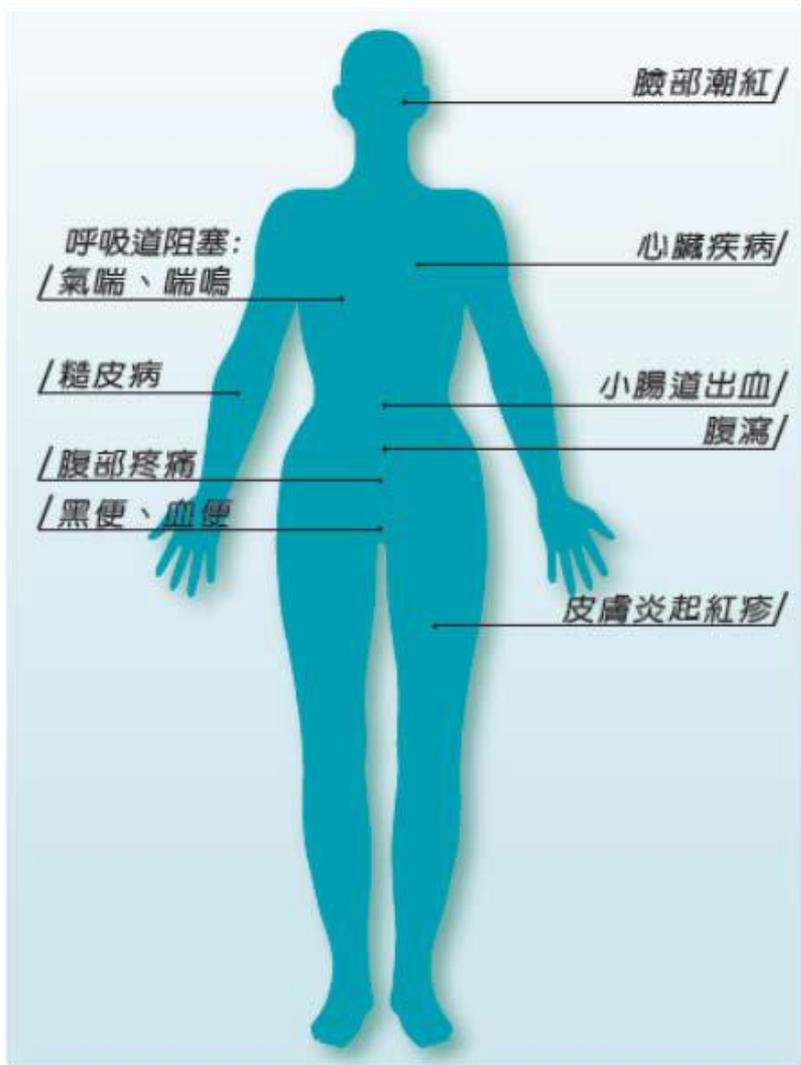
遠處轉移



腫瘤來源不同 存活期也不同



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。

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%)

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
				



購買

Mac

iPod

iPhone

iPad

iTunes

支援服務



謝謝聆聽

P X A R
ANIMATION STUDIOS

Steve Jobs
1955-2011

