漫談 神經內分泌腫瘤 (NET)

Dr. Chia-Jui Yen M.D Ph.D
(顏家瑞)

Department of Oncology
National Cheng Kung
University Hospital

TW2011059739

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。

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

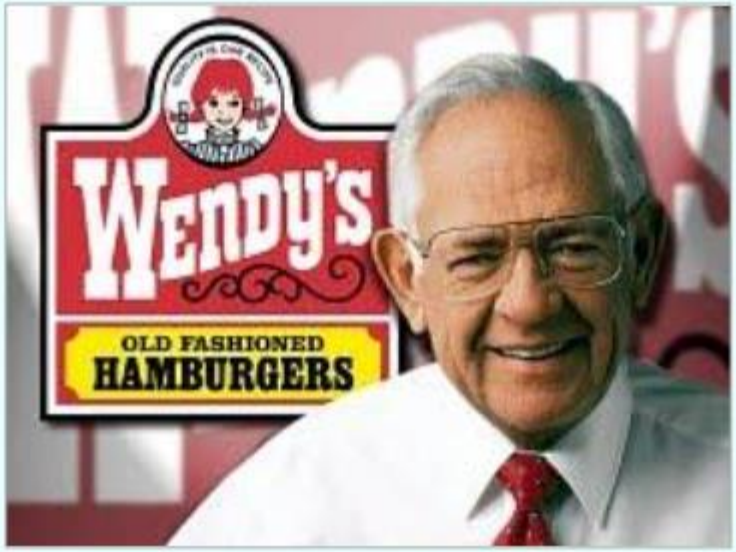
2009 ： 肝臟移植，腹膜已轉移

2010 ： 惡化

2011/10 ：去世

Wilko Johnson 音樂家

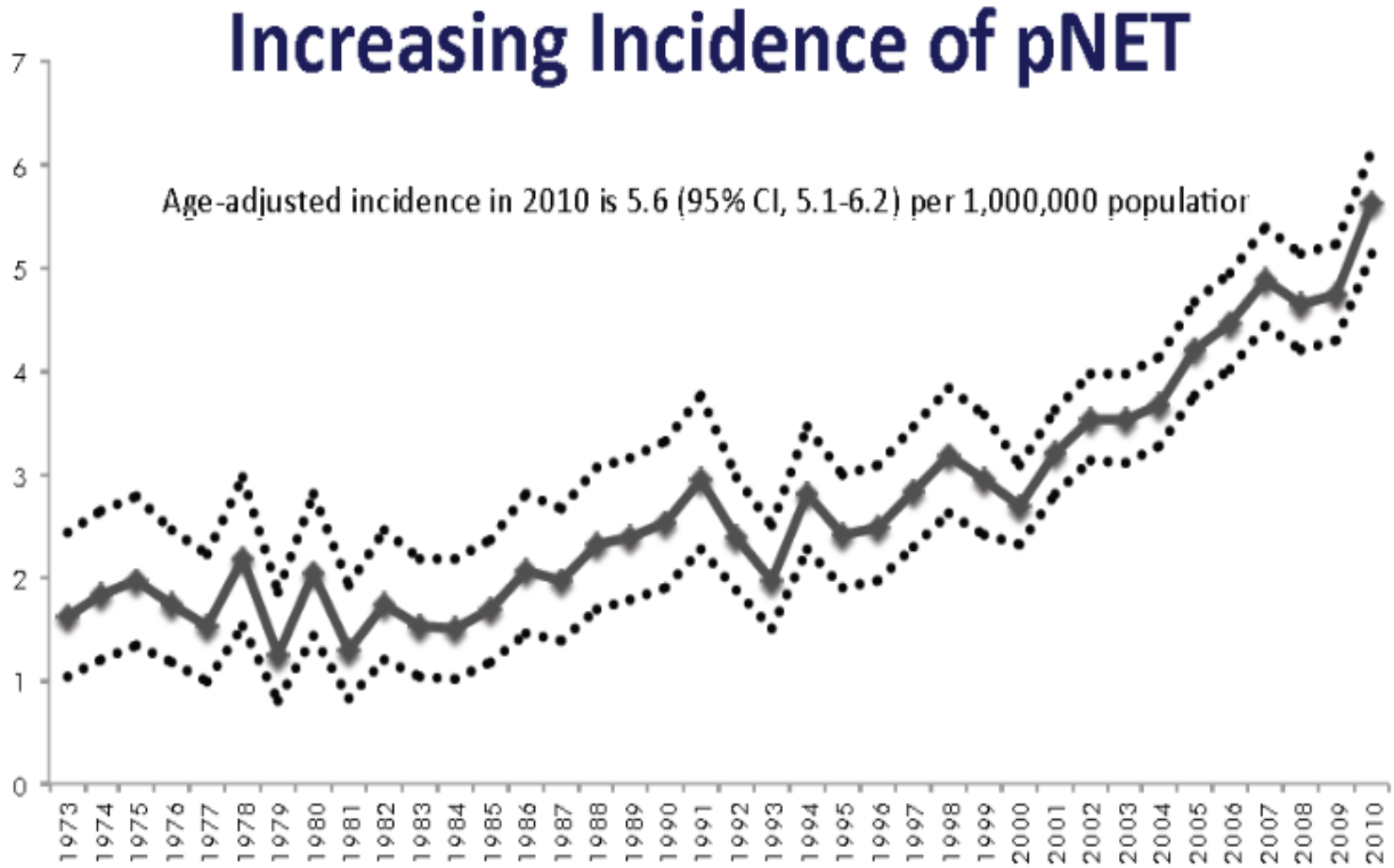
Nick Robinson BBC 播報員



Dave Thomas

Dag Kittlaus Siri 共同創立人

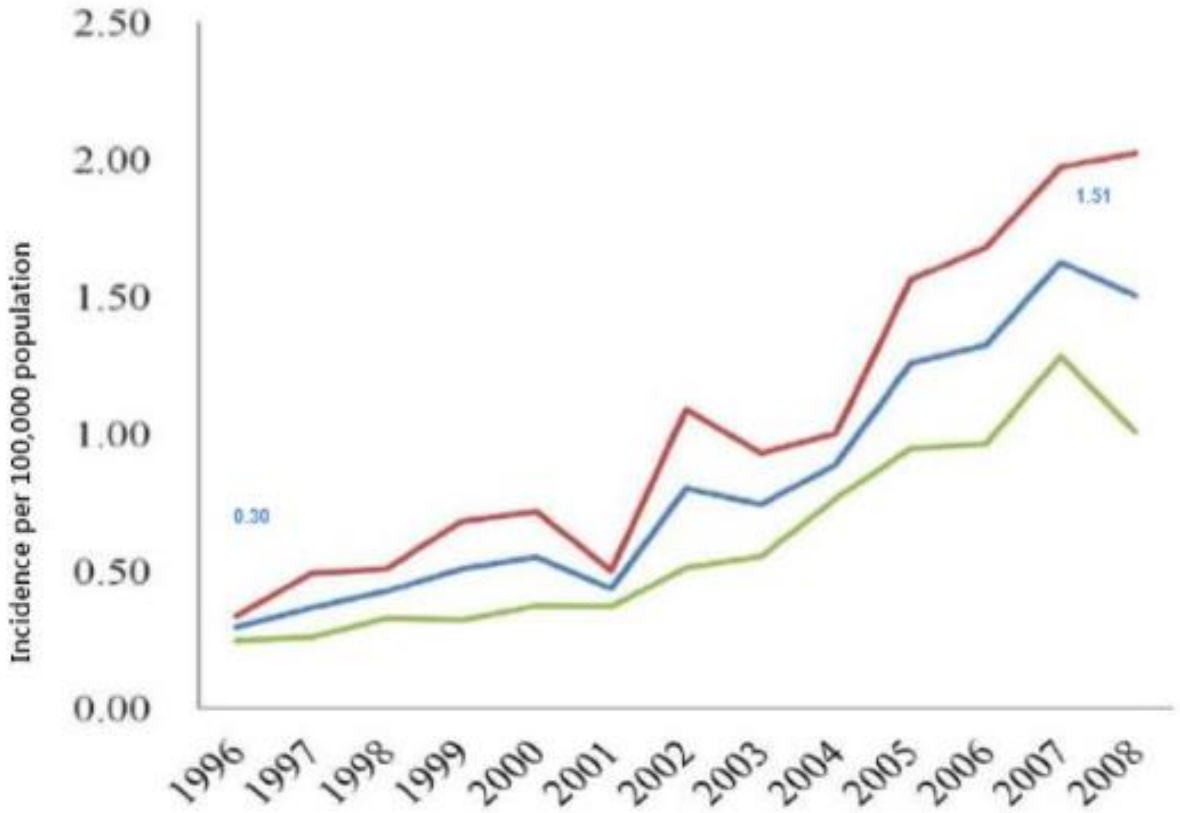
美國盛行率

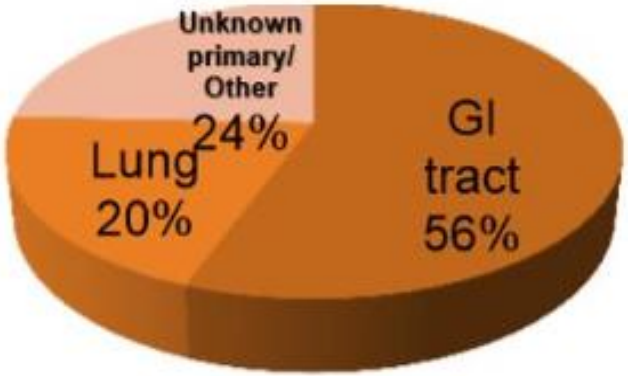


CI, confidence interval; pNET, pancreatic neuroendocrine tumors.

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.

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

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

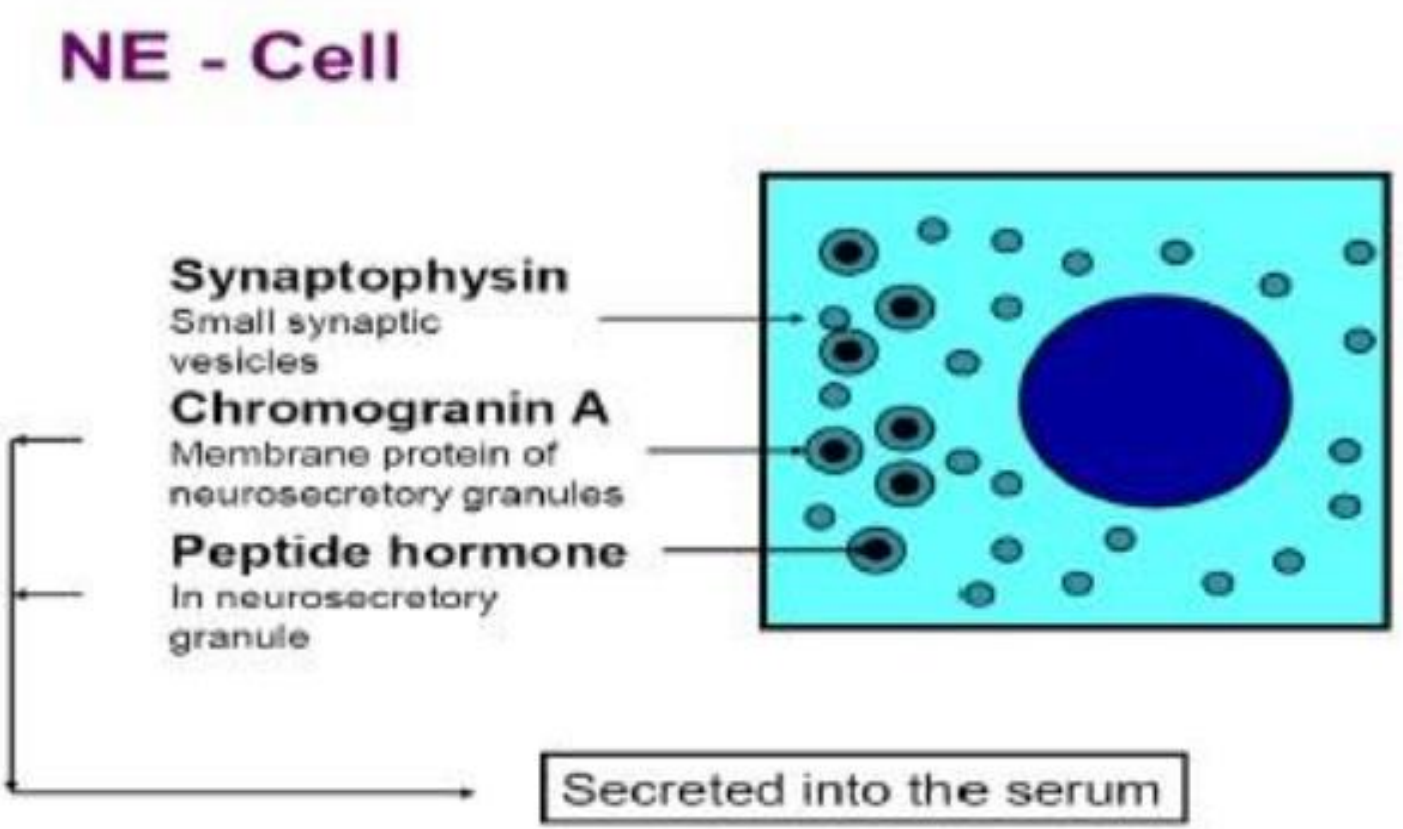
- 人體分泌荷爾蒙的細胞系統
- 與神經系統相輔相成
- 將分泌出的荷爾蒙透過血液帶到身體各處
- 影響人體生長發育、各種代謝，與各種細胞與器官的功能

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

神經內分泌瘤細胞
會同時分泌內分泌賀爾蒙及神經傳導物質



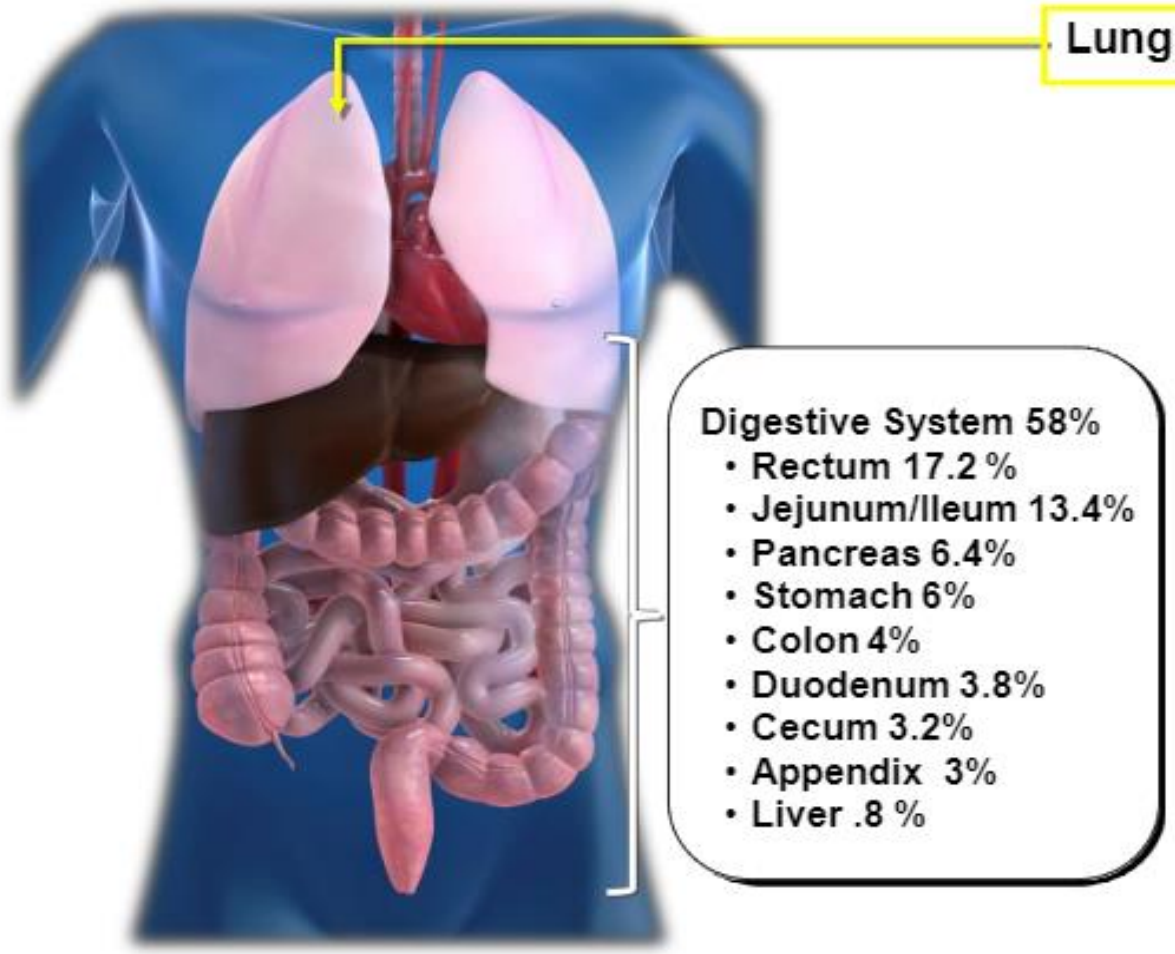
類癌綜合症狀
(carcinoid syndrome)

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



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.

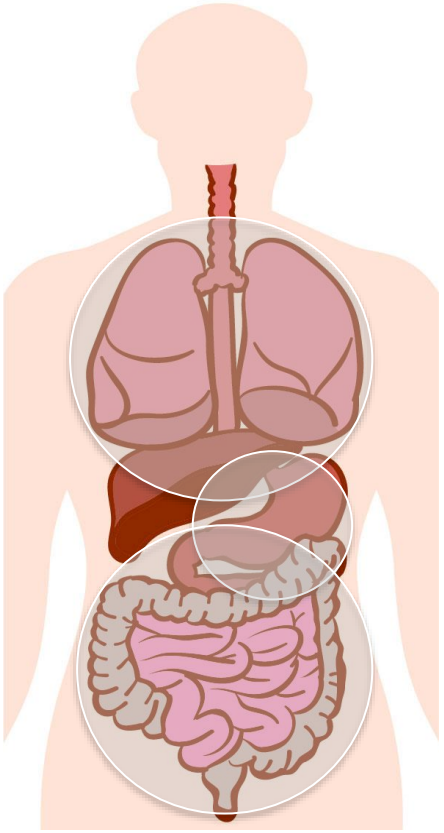
神經內分泌腫瘤的症狀

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

4.癌症希望基金會 神經內分泌腫瘤資訊網 十大警訊-1 http://www.net.org.tw/CustomPage/HtmlEditorPage.aspx?MId=16&ML=1. Accessed 9/12/2017.

神經內分泌腫瘤十大警訊

沒有警覺就無法察覺

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

轉介到其他科別

安排到腸胃科或其他專科進行影像檢查

外科切片檢查或腫瘤手術進行正確診斷

患者 腹部症狀模糊	患者 症狀無法妥善控制 尋求多科合作	患者 進行影像診斷	**切片檢查 提供正確診斷**
被診斷為**腸躁症** 轉介到其他科別作**症狀緩解**	依然**無法**做出清楚的診斷	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	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**

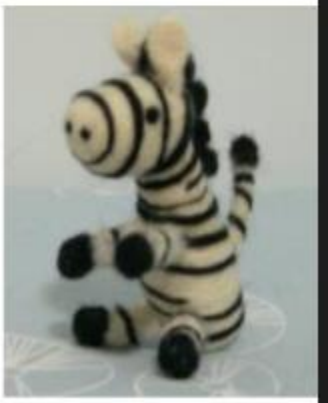
預估診斷時間：5 ~ 7 年

7.Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(18):1282-1289.

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!

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。

什麼檢查可診斷並追蹤神經內分泌腫瘤？

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。

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

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

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

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.

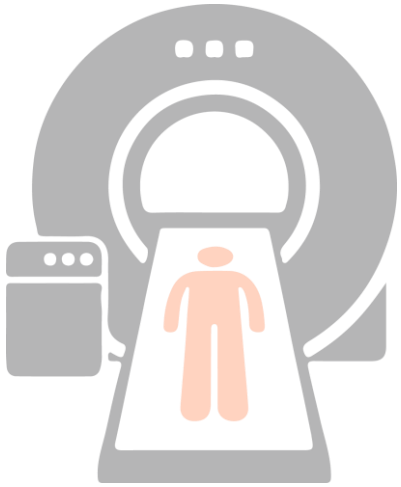
NOVARTIS

TW2011059739

影像學檢查

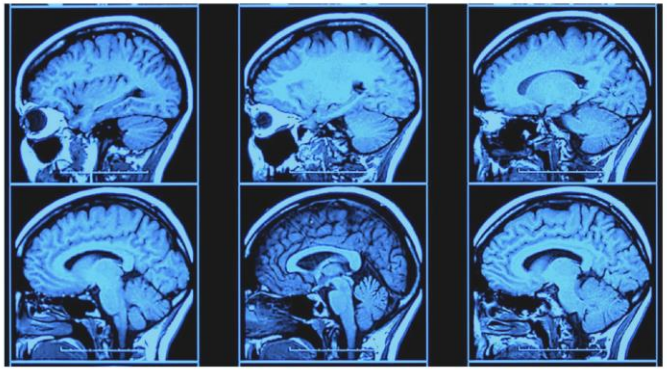
電腦斷層攝影

- 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**

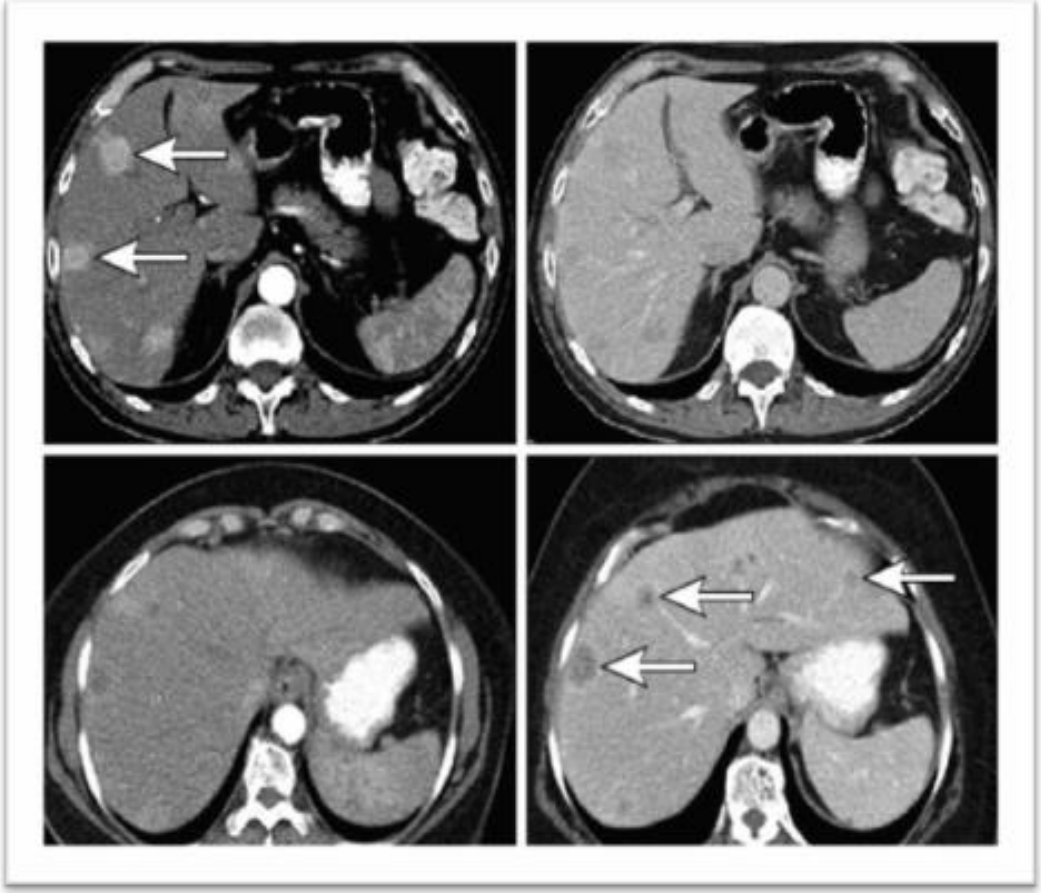


12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis. Accessed 9/14/2017.
13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1. Accessed 9/14/2017.

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

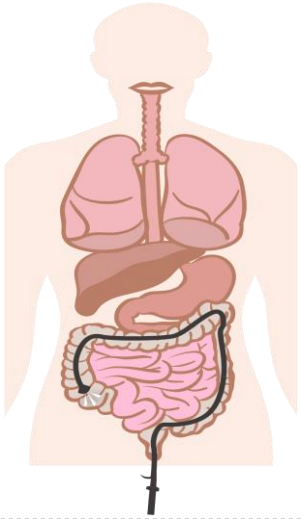


影像學檢查

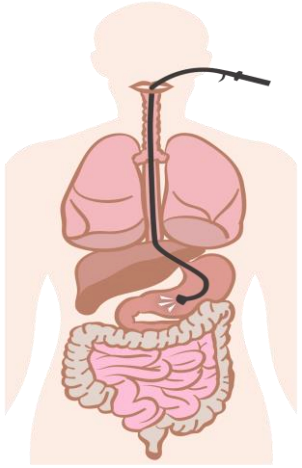
胃腸內視鏡

- 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



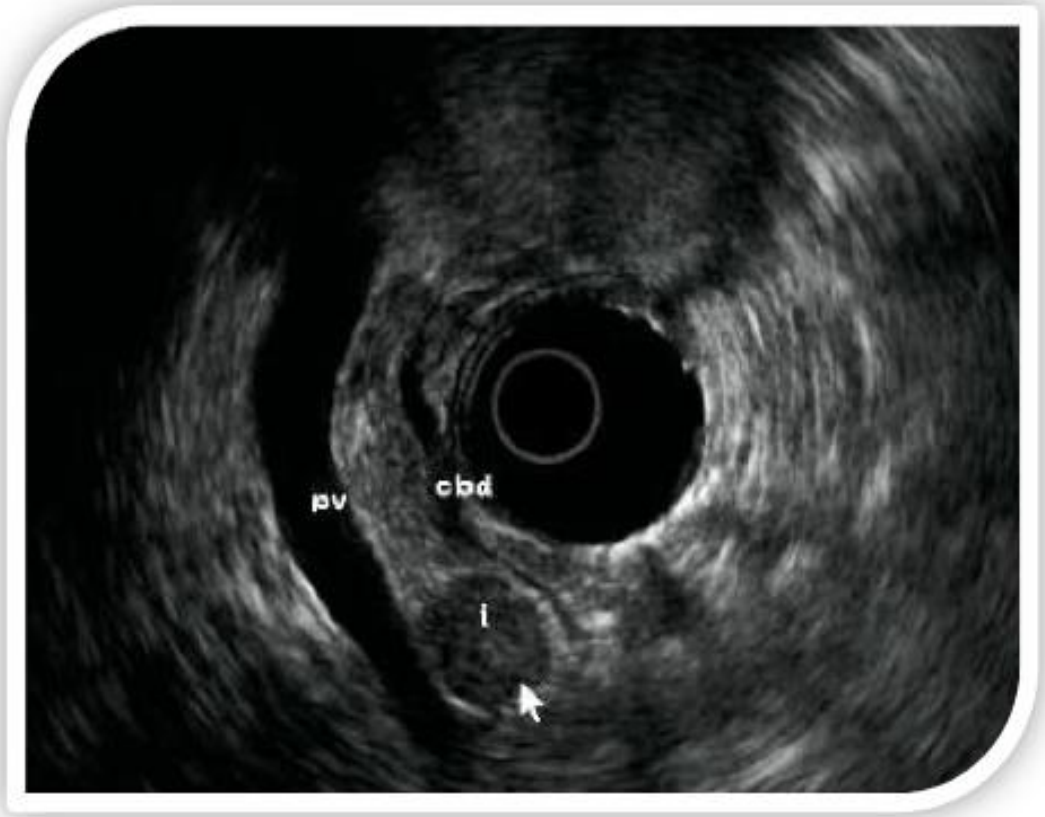
內視鏡超音波

- 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.

胰神經內分泌瘤

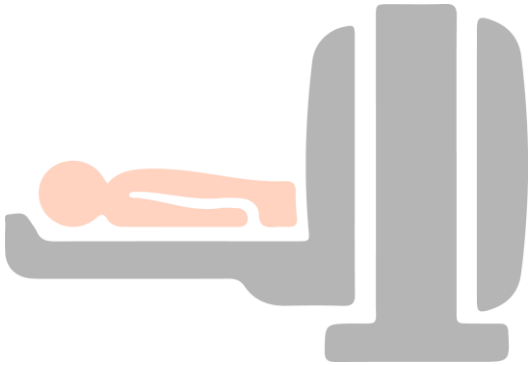
- 診斷(2)：
  內視鏡超音波



影像學檢查

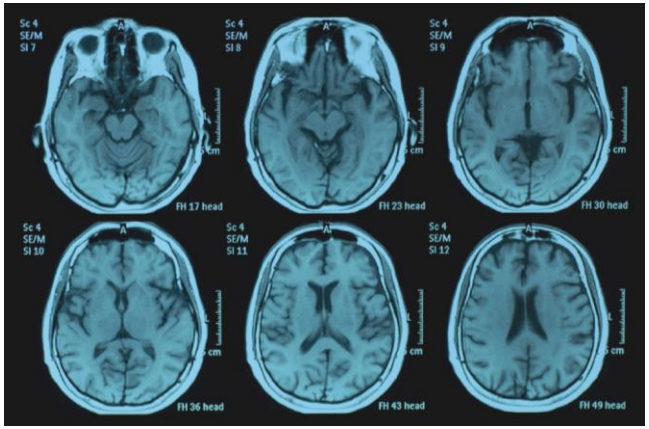
核子醫學造影檢查

- 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

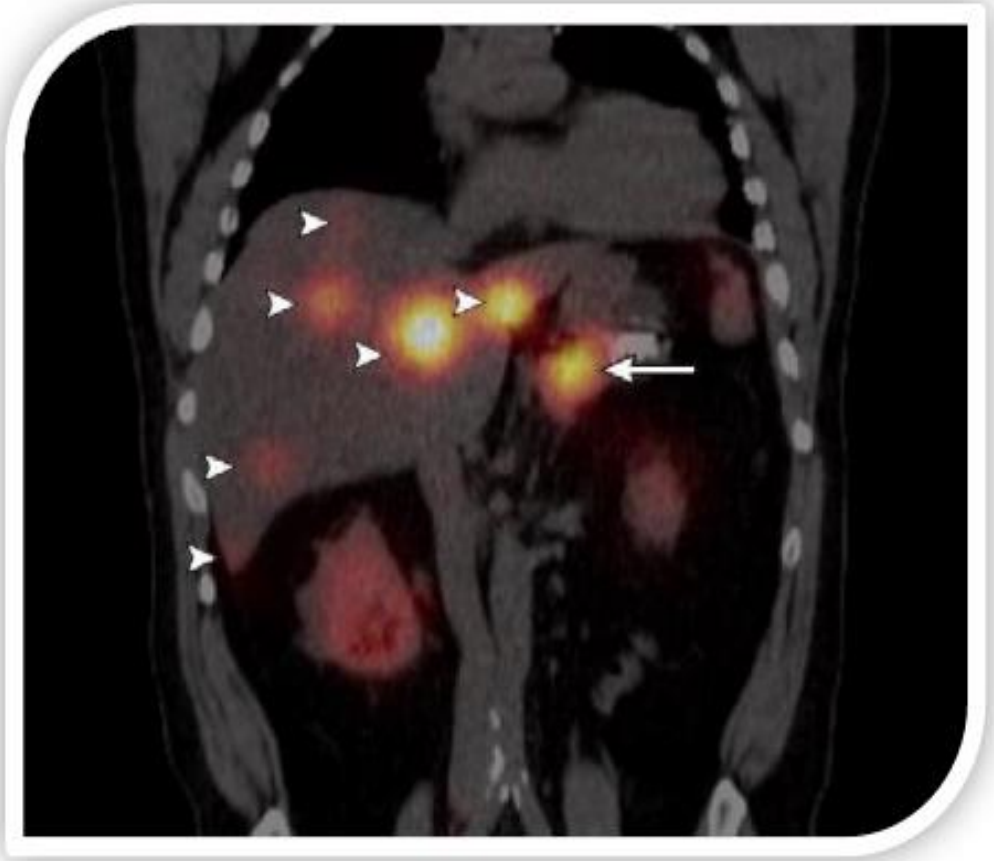
- 正子斷層掃描的方式與 octreotide 掃描類似，只是注射入體內的為有放射性正子標記的葡萄糖，再進行電腦斷層攝影，藉此評估腫瘤狀況。



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.

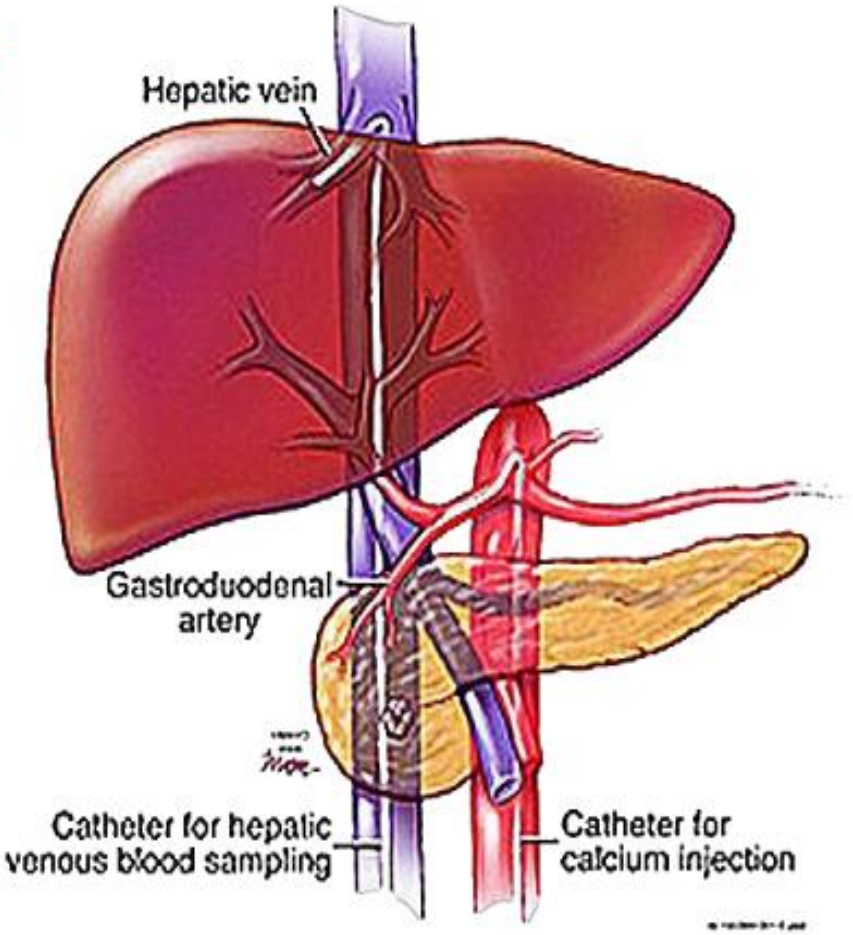
胰神經內分泌瘤

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



胰神經內分泌瘤

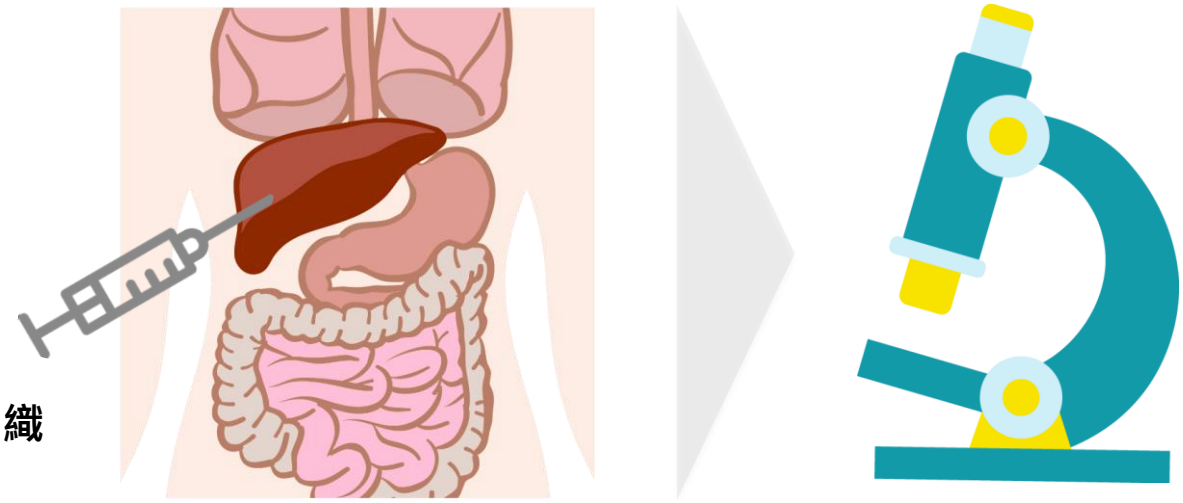
- 診斷(4):
  動脈刺激肝靜脈血液採樣術
  (arterial stimulation venous sampling)



切片檢查

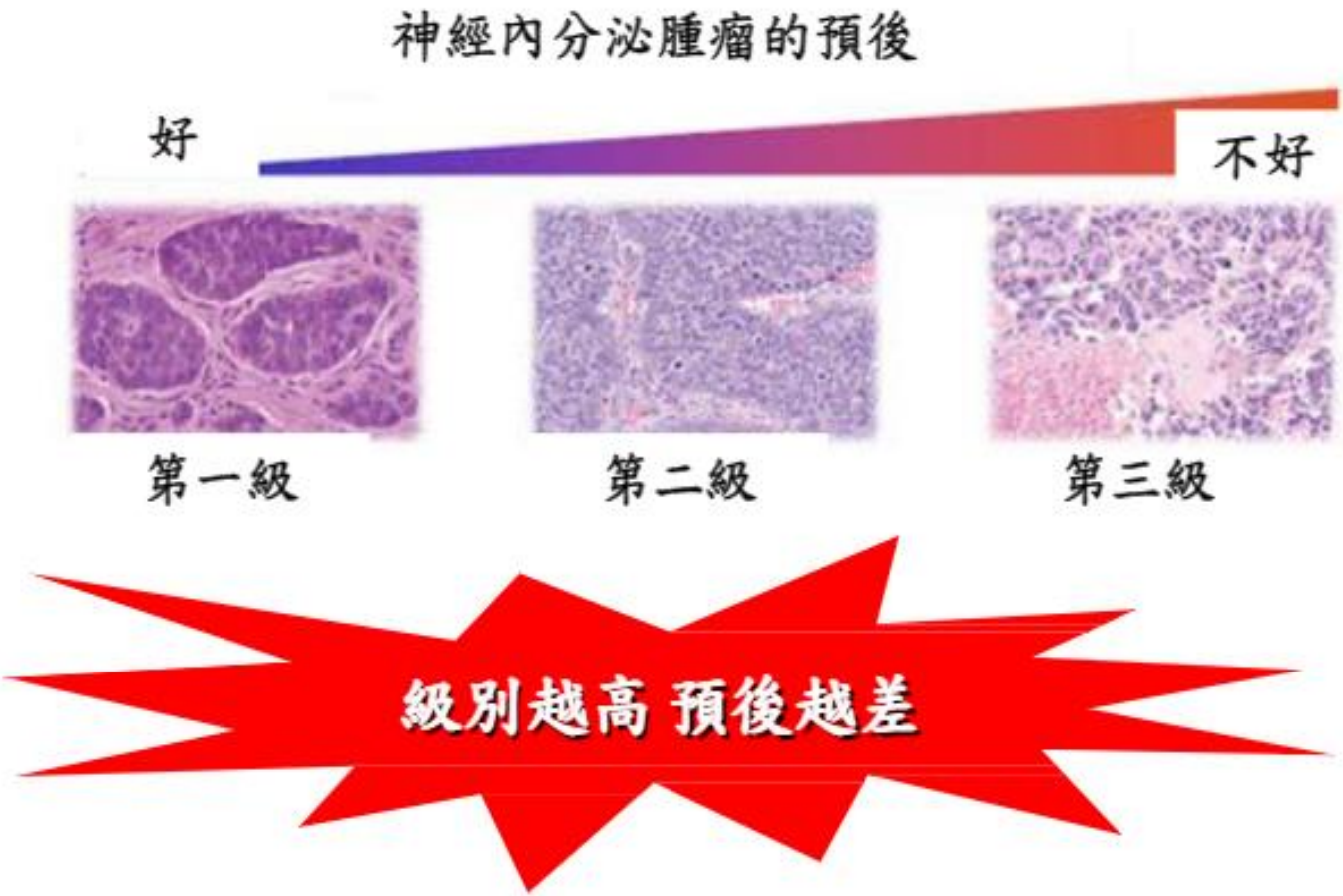
- 所謂切片，就是從您的**腫瘤、器官或組織**中**取出一小部份的樣本**，讓病理醫師能在顯微鏡下評估細胞是否有疾病，以利確定診斷

例如：
用針筒取出部份肝臟組織

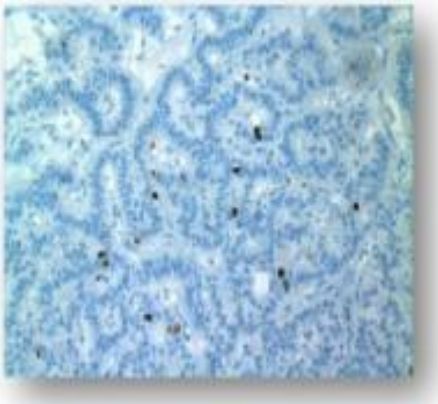


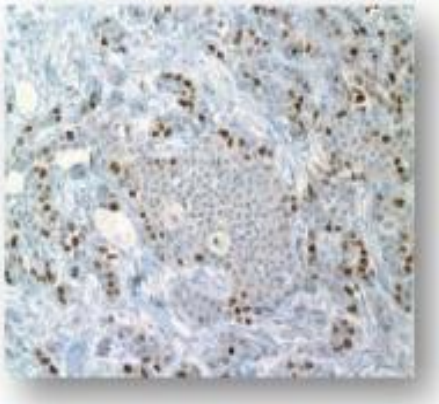
12.Neuroendocrine Tumor - Diagnosis by Cancer.Net http://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/diagnosis. Accessed 9/14/2017.
13.Neuroendocrine Tumor Tests by WebMD. http://www.webmd.com/cancer/neuroendocrine-tumors-tests#1. Accessed 9/14/2017.

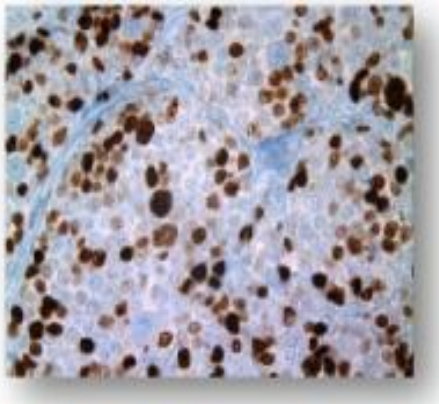
神經內分泌瘤治療的級別



Grading of GEP-NENs According to ENETS







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

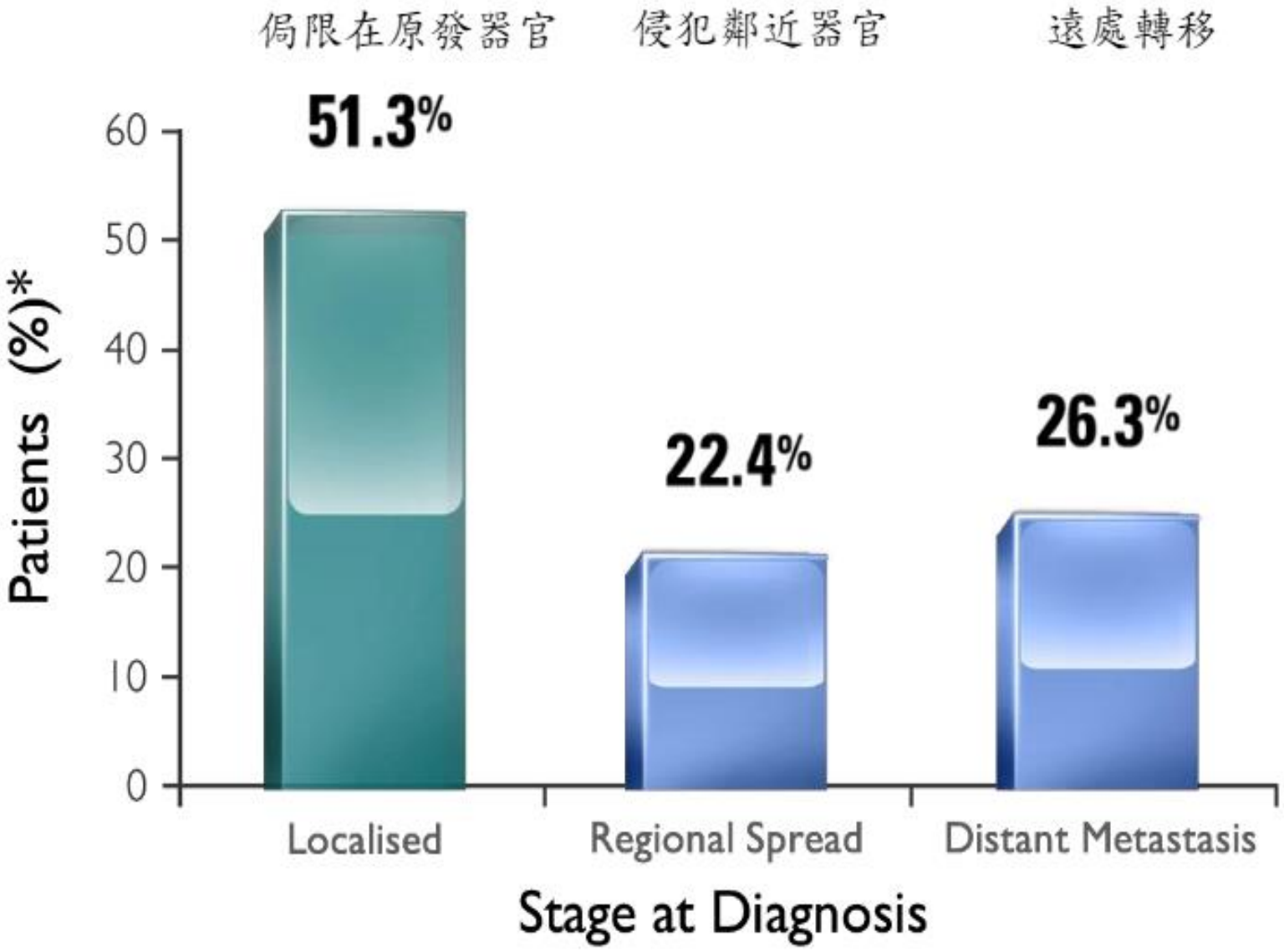
Neuroendocrine Neoplasms: NENs of the Gastroenteropancreatic (GEP) System

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET)*	1. NET G1 (carcinoid)
	2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)*	2. NET G2*
	3. Poorly differentiated endocrine carinoma/small cell carcinoma (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.

Bosman FT, et al. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2010.



Yao et al., 2008; Modlin et al., 2011.7

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

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**。

50-100%
神經內分泌腫瘤患者
CgA 指數會升高

CgA
嗜鉻粒蛋白 A

幫助
診斷與追蹤

- **胃泌素** gastrin
- **胰島素** insulin
- **升糖素** glucagon
- **組織胺** histamine
- **5-HIAA**

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]

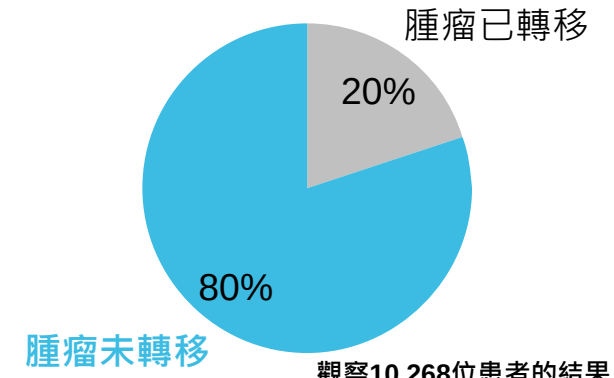
胃腸胰神經內分泌腫瘤	異位促腎上腺皮質荷爾蒙生產腫瘤
腦下垂體前頁腫瘤	神經節細胞瘤、神經母細胞瘤
副甲狀腺腫瘤	嗜鉻細胞瘤
髓樣甲狀腺瘤	小細胞肺癌
Merkel細胞瘤	攝護腺癌

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.

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**

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！

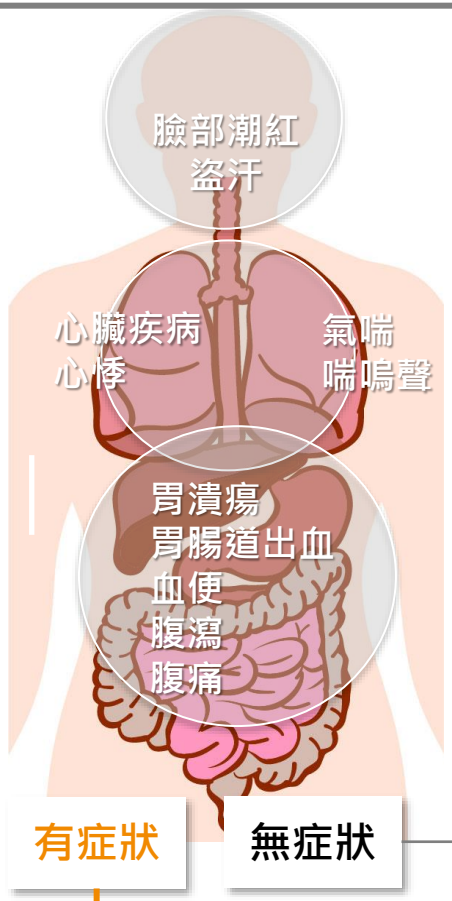


觀察10,268位患者的結果

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.童曜神經內分泌腫瘤 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.

神經內分泌腫瘤的追蹤

有無神經內分泌腫瘤的症狀?



有症狀　無症狀

CgA 腫瘤指數追蹤

CgA
腫瘤指數

異常　正常

每三個月
定期追蹤

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

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

mTOR 抑制劑

其他

Somatostatin analogs

血管生成抑制劑

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。

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

謝謝您的聆聽