

胰臟神經內分泌瘤治療的困境

沈延盛^{1,2}

¹成大醫院外傷科，台南，台灣

²國立成功大學臨床醫學研究所，台南，台灣

摘要

神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor; NET) 的發生率近年來逐漸增加，但診斷不易。基本上，我們可根據症狀作初步判斷，再檢驗各種胜肽荷爾蒙及嗜色顆粒A (chromogranin-A) 加以確認，然後配合影像學檢查來找出病灶，最後施予特殊的鏡檢及切片以獲得病理診斷。2010年世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 建議使用Ki-67將神經內分泌瘤分級。神經內分泌瘤的治療以手術切除及局部治療為主流，藥物治療則包括善得定 (octreotide)、干擾素 (interferon)、胜肽受體放射線療法 (peptide receptor radionuclide therapy; PRRT)、癌伏妥 (everolimus)、舒癌特 (sunitinib) 及化學治療。對於神經內分泌瘤的治療，台灣雖然已有標靶藥品，但是在發病率之統計、病理報告之共識、核醫影像學檢查和放射療法方面仍有進步的空間。(生醫2013;6(1):36-41)

關鍵字：神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor; NET)、Ki-67、癌伏妥 (everolimus)、舒癌特 (sunitinib)

國際現況

2004年美國癌症流行病學統計顯示，神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumor; NET) 的發生率自1985年起逐漸增加，至2004年已達到每十萬人中有5至6個病例，其中胰臟神經內分泌瘤約每十萬人有1個病例，但從屍體解剖發現的病例數為臨床病例的1000倍。臨床上所診斷出來的病例大部份是良性且無荷爾蒙功能的，而惡性的神經內分泌瘤被診斷出來時大都

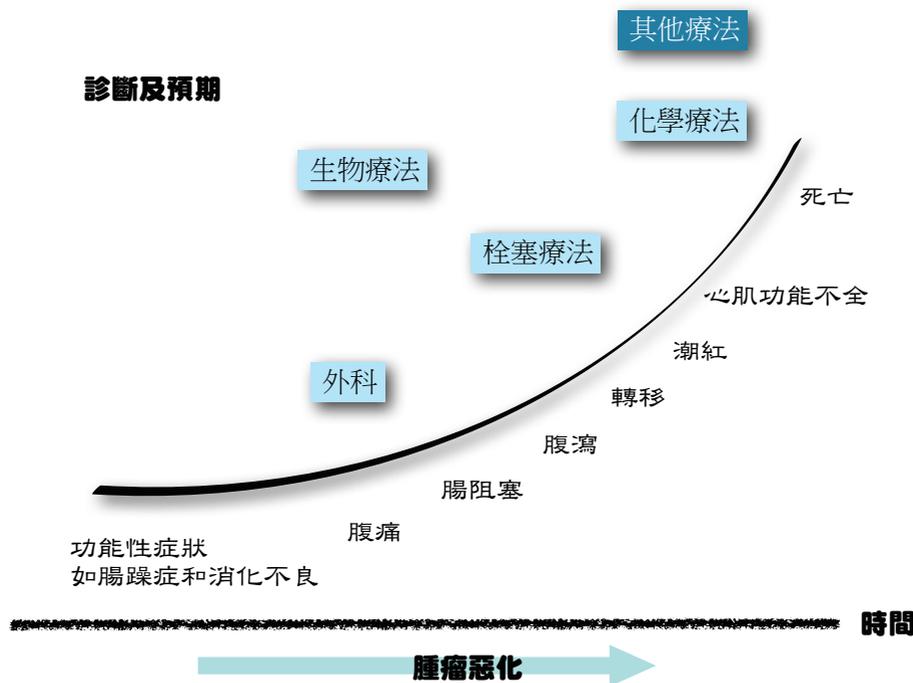
已遠處轉移。1998年Oncologist 雜誌依時間進程，分別標示出疾病症狀及臨床各專家介入治療的時程 (圖一)，疾病的病程在初期所表現的都是腸胃道功能的改變，如腸躁症般的腹瀉或對食物產生不耐受性；再者是產生腹痛、腸阻塞、腹瀉；緊接著遠處轉移，如臉潮紅、心肌功能異常等，最後因疾病而過世。疾病診斷後，外科即可介入手術或使用長效型體抑素 (somatostatin) 之生物療法；若有肝轉移時，則給予血管栓塞或化學治療。

通訊作者：沈延盛 教授

電話：886-6-235-3535 ext 5181

地址：台南市大學路1號 成功大學 臨床醫學研究所

電子郵件：ysshah@mail.ncku.edu.tw



圖一、神經內分泌瘤疾病的進展及各種治療的介入時間（彩圖詳見本刊網頁）

隨著分子生物學的進步，我們對此類疾病逐漸清楚，2006年Modlin對疾病的診斷步驟建議如下（圖二）。當懷疑為神經內分泌瘤時，根據症狀（可分為傳統的症狀及胜肽相關特異的症狀）給予診斷，此時需抽測各種胜肽荷爾蒙及嗜色顆粒A（chromogranin-A）確定之，然後再施予影像檢測，如電腦斷層攝影、正子攝影、核磁共振顯影、體抑素受體掃描（Octreoscan）等去找出病灶所在的器官，再根據不同的器官施予特殊的鏡檢及切片求取病理診斷。若病人的血清荷爾蒙胜肽及嗜色顆粒A為陰性，此時可再給予誘導測試（provocation test），若誘導測試為陰性則繼續追蹤其症狀，誘導測試為陽性亦隨之進入各器官的診斷步驟。

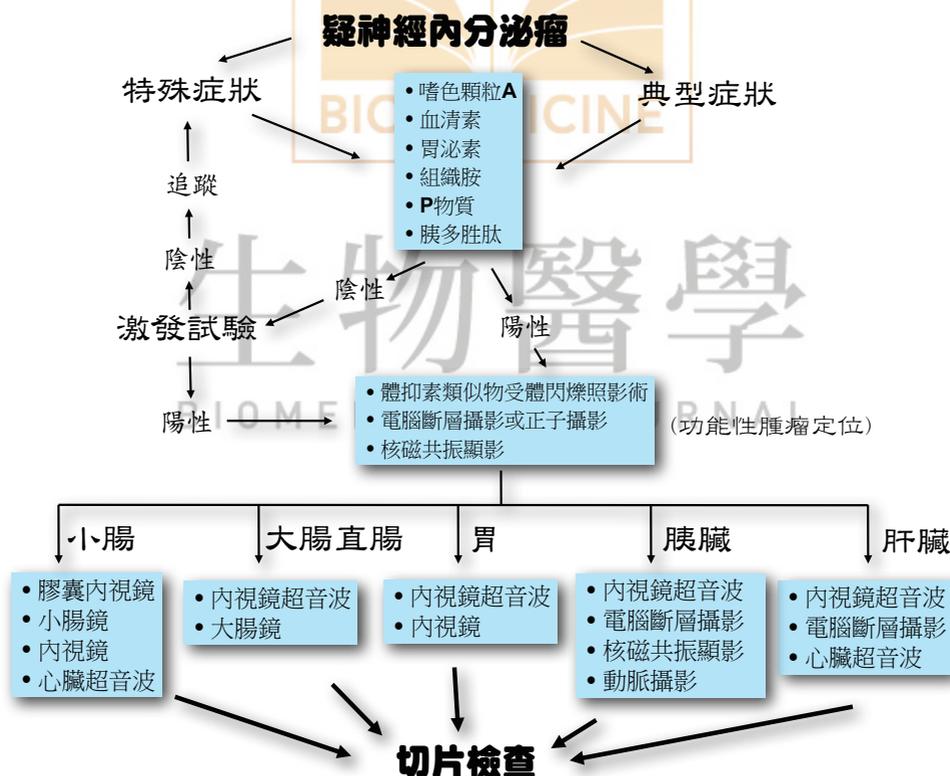
Organization; WHO) 使用Ki-67的表現率將神經內分泌瘤分為G1 (Ki-67百分比 $\leq 2\%$)、G2 (Ki-67百分比為3%至20%) 及G3 (Ki-67百分比 $> 20\%$)，此類分法是依病人的存活率所訂定的。根據此分類法及分子生物學的知識，所有的神經內分泌瘤都是惡性的。而過去100年來，神經內分泌瘤的治療方面，手術及局部治療一直是主流，直至1984年才有化學治療及使用善得定 (octreotide) 和干擾素 (interferon; INF) 來治療類癌症候群，隨後有舒得寧 (lanreotide) 加入治療，此為長效性的善得定。1995年歐洲發展使用胜肽受體放射線療法 (peptide receptor radionuclide therapy; PRRT)；2010年分別有抑制哺乳類動物雷帕黴素標靶蛋白 (mammalian target of rapamycin; m-TOR) 的癌伏妥 (everolimus) 及抑制血管增生的舒癆特 (sunitinib) 二種標靶藥物治療加入治療胰臟

2010年世界衛生組織 (World Health

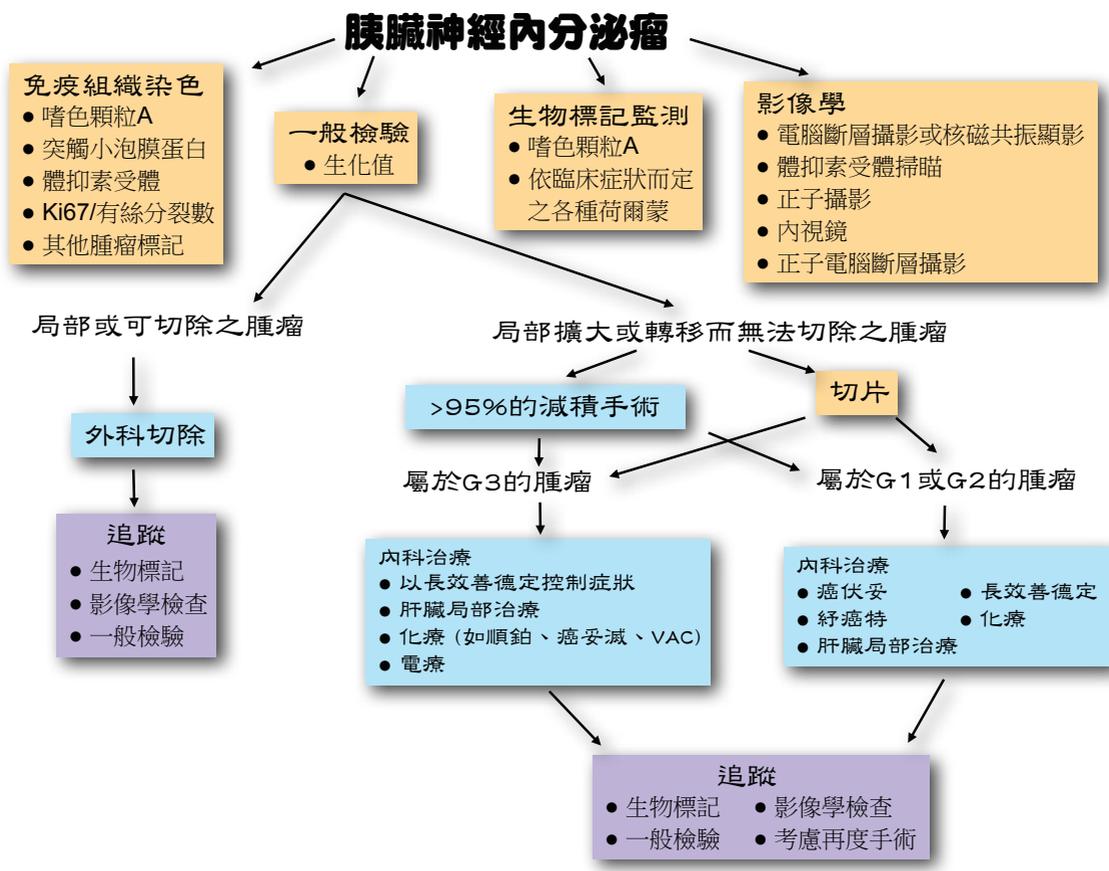
神經內分泌瘤。而此類藥物在胃腸神經內分泌瘤的臨床試驗治療仍在進行中。

合併病理的分類及治療方法，基本上侷限於腸道及胰臟的神經內分泌瘤，其治療方法就是手術切除。在胰臟神經內分泌瘤手術時，術中要使用超音波確定病灶，再根據病灶大小、位置選擇適當的手術方式。而治療的挑戰在於有50%以上的胰臟神經內分泌瘤在診斷時已遠處轉移。在治療已轉移之胰臟神經內分泌瘤方面，2011年美國國家癌症整合網路（National Comprehensive Cancer Network; NCCN）準則中指出，屬於可能完全切除的胰臟神經內分泌瘤，可選擇同時或分期切除肝轉移腫瘤及原發病灶；若是低腫瘤量且疾病狀態穩定的，可先觀察且每3個月使用電腦

斷層追蹤至一年左右，當疾病開始產生惡化時再開始給予治療；若疾病是有症狀的或臨床有意義的高腫瘤量或疾病開始進展，治療上可先用生物治療藥物（如長效的體抑素）去控制症狀，然後再依病人的情況選擇標靶藥物治療、化學治療或肝臟的局部治療（如動脈栓塞、化學藥物栓塞、胜肽受體核醫治療或消融治療）。但是在2011年的歐洲神經內分泌瘤學會所訂定的治療準則是依腫瘤的病理分級以及是否具胜肽功能來分類。有功能的G1/G2神經內分泌瘤，可使用各種藥物先控制其臨床症狀，再施予局部腫瘤治療，如消融治療或手術切除。而無功能的G1/G2神經內分泌瘤，當疾病變化時可考慮先給予化學治療，若化學治療無效時可給予標靶藥物治療或胜肽受體核醫治療。G1的腫瘤可先以體間素攝影檢查，看是否為高體間



圖二、神經內分泌瘤疾病的診斷步驟（彩圖詳見本刊網頁）



圖三、建議台灣處理胰臟神經內分泌瘤之流程 (彩圖詳見本刊網頁)

素攝影呈像，若為高呈像者可給予長效體間素治療。若病人無法接受化學治療，可給予標靶藥物治療或胜肽受體核醫治療。至於生長速度快的G3神經內分泌腫瘤，則直接給予化學治療。

另外，針對肝轉移的治療，其原發病灶必需先切除。若無肝外的轉移，則肝轉移的切除手術必需和化學治療、標靶治療、消融治療交替給予。在衡量手術的併發症高低後，決定是否該切除肝臟轉移處。若是決定要切除肝轉移病灶，一定要能切除90%以上之轉移病灶才能對疾病有助益。至於使用肝臟移植手術治療肝轉移病灶僅在少數病例 (<1%) 可以執行。

國內的困境

從上述神經內分泌瘤的診斷至治療，可知歐美各國醫療團體對神經內分泌瘤的付出，使用科學新知去解決問題，經連續兩年在成大醫院討論胰臟神經內分泌瘤的診斷與治療後，牟聯瑞前理事長及個人試著依國內現況提出對胰臟神經內分泌瘤的準則 (圖三)，但我們發現目前國內醫界在實務運作上會遇到以下諸困境，極需前輩們推動解決。

第一，沒有正確的流行病學統計：美國流行病學監測及最終結果 (Surveillance Epidemiology and End

Results; SEER) 每年都有詳實記錄病例數，所以可以清楚了解神經內分泌瘤的發生率，但是國內在此方面的資料卻不完整。三年前在諾華公司資助下，成立亞太腸胃胰神經內分泌瘤登記臨床試驗，我們發現病例數急速上升，而具腸胃道症狀接受檢測嗜色顆粒A的可疑病例數目亦快速增加，由此可知國內的神經內分泌瘤病例數目是被低估的，希望醫界在可疑病例的診斷上能夠提高警覺，進而增加在腸胃胰神經內分泌瘤的病例統計的正確性。

第二，病理分類及確診：從分子機轉而言，所有的神經內分泌瘤均為惡性，只是復發時間不同，如同胃腸道基質瘤一般，病理診斷必需實施突觸小泡膜蛋白(synaptophysin)及嗜色顆粒A染色外，也必須有Ki-67之染色及計數，如此才能和國際神經內分泌瘤醫界同軌。但是病理界資深醫師似乎尚未全部認同此一趨勢，期待病理界醫師能儘速達成共識，讓臨床醫師處理此類病人有所依據。另外，是否要計數染色體分裂數或染色其他預後相關的因子，如體間素受體種類，都是病理科醫師要達成共識的。當病人產生症狀時，所需的血清胜肽檢測，並不是每一家醫院都可測試，尤其是「嗜色顆粒A」在全台各醫院均無法測試，幸好，自三年前，諾華公司提供檢測試劑，將全台的疑似病例血清集中於林口長庚醫院檢測，讓我們可以提早診斷可疑病例及提供追蹤病人治療結果，希望未來可以在南台灣再開啟另一檢測場所。

第三，期待更多的新陳代謝科及腸胃內科醫師投入診斷此疾病：目前，大部份的病人都是意外發現疾病而至外科或腫瘤科求診，從新陳代謝科及腸胃科處早期診斷的病例並不多，從國內病例明顯偏低來看，

需要醫學界各專家鼓吹及投入才有可能早期診斷及治療。去年起，台大王秀伯教授及數位同好開始使用內視鏡積極篩選檢查，這是一個好開始，相信可喚起大家對神經內分泌瘤的注意，我們亦期待新陳代謝科醫師也能投入胰臟神經內分泌瘤的診斷，能更進一步提升國內診斷的病例數。

第四，核子醫學的檢測及治療：神經內分泌瘤會分泌胜肽，而這些胜肽的分泌是受到體間素的調控，因此，這些細胞的表面散佈著體間素受體，這些受體恰可做為檢測及治療的標的，例如，體抑素受體掃描。可惜的是在台灣「¹¹¹In-體抑素受體掃描(¹¹¹In-Octreoscan)」不是每家醫院可以隨時執行，且核種的製造需仰賴核能所生產，可以提供的數量不多，也僅限於少數醫院。另外，健保也不給付此項檢查，病人需要自付費用。此外有較高級及幅射線較高的核種檢測，如⁶⁸Gallium-DOTATOC及治療用之PRRT-¹⁷⁷Lu-Octreotate等，需要有迴旋加速器的設備及原委會的核准才有辦法執行，目前也只有林口長庚醫院有可能完成，我們期待近年內台灣也可以有「胜肽受體放射線療法」提供病人治療機會。

第五，新的化學治療及標靶藥物處方：在轉移性的神經內分泌瘤開始變化時，可以選擇使用化學治療先治療病人，可惜的是台灣目前並沒有streptozocin這個藥物，所以只能以順鉑(cisplatin)及VP-16治療小細胞癌的藥物或其他傳統藥物來治療神經內分泌瘤。我們期待有更新的藥物被藥廠開發出來或提供臨床試驗幫助病人，如帝盟多(temozolomide)等曾被報導的藥物或PEPO₂曾在第一期臨床試驗顯示有效的藥物。而在標靶藥物方面，雖已有癌伏妥及舒癌特這二個藥物被

核准使用，但是卻無法接著連續使用，且僅核准使用二個月，之後需再重新檢查及申請，似乎是故意設置使用門檻，此項限制亦需醫界前輩爭取突破。

第六，外科醫師的投入：使用手術切除原病灶及轉移處是目前的標準療法，但是胰臟的手術困難度高，術後併發症高，外科醫師應先評估手術的危險性及併發症，術後的照顧及接續治療，再決定手術。可惜的是台灣外科醫師投入困難的胰臟手術人員不多，致使此方面的專家不多。希望藉由醫界的再職教育及研討會，逐步提升外科醫師同仁對神經內分泌瘤的認識及改進國內治療結果。

第七，治療後的影像及生物標記追蹤：目前使用於胰臟神經內分泌瘤的追蹤上有生物標記（嗜色顆粒A）或影像學（如體抑素受體掃描、⁶⁸Gallium-DOTATOC、電腦斷層攝影、核磁共振顯影、正子攝影、正子電腦斷層攝影、內視鏡……等），使用何種方法是最有效的追蹤方式且多久檢測一次均未有定論，是否還有其他更佳的方式？不同的惡性度分級在不同的影像學表現亦不同，如何選擇不同的影像學或生物標記來給病人做最佳追蹤，也期待影像學專家給我們答案。

總而言之，胰臟神經內分泌瘤是一門老學科，隨著分子生物學的進展及病理的了解，促成治療上改變，如同基質瘤的進程一般，國際上治療的觀念及方法在近十年已有極大進展。我們也期待國內各方專業醫師能多投入及加緊腳步，使得上述困境在短期內獲得解決，提升國內治療胰臟神經內分泌瘤的境界。

參考文獻

1. Öberg K. Carcinoid Tumors: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Oncologist* 1998;3:339-345.
2. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:572-582.
3. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.
4. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alim Pharmacol Ther* 2010;31:169-188.
5. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
8. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-1659.
9. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-275.