

2001—2010 年中国胃肠胰神经内分泌癌 临床流行病学研究

杨晓冉, 杨 欢, 闫慧姣, 蒋立明, 石素胜, 依荷芭丽·迟, 范金虎, 乔友林
(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 探讨中国胃肠胰神经内分泌癌 (gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma, GEP-NEC) 的临床流行病学特征。[方法] 本研究是一项基于医院的全国多中心 10 年 (2001—2010 年) 回顾性临床流行病学调查研究。根据 2010 年 WHO 消化道肿瘤分类标准重新归类病案资料, 纳入病理诊断为 GEP-NEC 和胃肠胰神经内分泌瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET) 的患者, 采用病例报告表, 收集患者人口统计学信息、潜在危险因素、临床诊疗特点, 研究 GEP-NEC 与 GEP-NET 临床表现、影像学检查、临床病理结果、治疗方式等的差异。[结果] 共 479 例确诊为 GEP-NEC, 其高发部位为胃 (66.6%, 319/479)、直肠 (11.3%, 54/479)、胰腺 (8.4%, 40/479)。相较 GEP-NET, GEP-NEC 在老年、男性、有吸烟史人群中更常见 ($P<0.001$)。GEP-NEC 病例数呈现持续增加趋势, 与 GEP-NET 相比, 具有脉管内瘤栓、神经侵犯、坏死等恶性特征的患者比例更大 ($P<0.05$), 诊断时发生局部浸润或远处转移的患者比例更大 ($P<0.001$), 仅 24.2% 患者局限于原发部位。88.1% (422/479) 的 GEP-NEC 患者接受了开放式手术, 接受化疗的患者构成比高于 GEP-NET ($P<0.001$)。[结论] 中国 GEP-NEC 病例数呈现持续增加趋势, 诊断时多处于局部浸润或远处转移。对这一类少见且高度异质性的肿瘤, 需要更多临床流行病学研究, 为临床早诊早治提供依据。

关键词: 神经内分泌癌; 回顾性研究; 多中心; 临床流行病学; 消化系统肿瘤

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)01-0074-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A009

Clinical Epidemiological Study of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma in China, 2001—2010

YANG Xiao-ran, YANG Huan, YAN Hui-jiao, JIANG Li-ming, SHI Su-sheng, YIHE-BALI·Chi, FAN Jin-hu, QIAO You-lin

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate clinical epidemiological feature of gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP-NEC) in China. [Methods] This was a hospital-based, nation-wide, and multi-center 10-year (2001—2010) retrospective study. The medical records were reclassified according to the 2010 WHO classification of gastrointestinal tumors, and patients pathologically diagnosed as GEP-NEC and patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) were included in the analysis. The data of demographic information, potential risk factors, features of clinical diagnosis and treatment were collected; and the differences in clinical characteristics, imaging findings, pathological results and treatment methods were compared between patients with GEP-NEC and GEP-NET. [Results] There were 479 cases of GEP-NEC, and the stomach was most involved organ (66.6%, 319/479), followed by rectum (11.3%, 54/479) and pancreas (8.4%, 40/479). Compared with GEP-NET, GEP-NEC was more prevalent in the elderly, male, and those with a history of smoking ($P<0.001$). The case number of GEP-NEC showed continued increase. Compared with GEP-NET patients, there was a higher proportion of GEP-NEC patients with malignant features such as intravascular thrombosis, nerve infiltration, necrosis ($P<0.05$), and a greater proportion of GEP-NEC with local infiltration or distant metastasis at diagnosis ($P<0.001$), only 24.2% of GEP-NEC were confined to the primary site. 88.1% of GEP-NEC received open surgery, and the proportion of patients receiving chemotherapy was higher than that of NET ($P<0.001$). [Conclusion] The number of GEP-NEC cases in China has been increasing and the majority were local invasion or metastatic at diagnosis. For rare and highly heterogeneous tumors like GEP-NEC, more clinical epidemiological studies are needed to provide evidence for early diagnosis and treatment.

Key words: gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma; retrospective analysis; multi-center; clinical epidemiology; digestive system tumor

收稿日期: 2020-08-19; 修回日期: 2020-11-15

通信作者: 范金虎, E-mail: fanjh@cicams.ac.cn

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms,NEN)是一类起源于干细胞、能够产生生物活性胺和/或多肽激素的肿瘤,可发生于全身许多器官和组织,其中以胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm,GEP-NEN)最为常见^[1],占比70%^[2],且发病逐年增加,美国SEER数据库显示其年龄标化发病率由1973年1.09/10万上升到2012年6.98/10万^[3]。根据2010年世界卫生组织(WHO)消化道肿瘤分类标准,GEP-NEN包括分化良好的胃肠胰神经内分泌瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor,GEP-NET)和分化差的胃肠胰神经内分泌癌(gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma,GEP-NEC)^[1,4]。相较GEP-NET,GEP-NEC由于分化差、侵袭性强,早期诊断困难,确诊时多为局部浸润和远处转移,预后差^[5]。同时因为相对低发,其流行趋势、临床特征以及防治状况不甚明了,缺乏大样本、多中心、长时间跨度的中国临床流行病学数据。

本研究是一项基于医院的全国多中心10年临床流行病学回顾性研究,旨在反映10年间中国GEP-NEC流行趋势、临床表现特征,了解中国不同地区GEP-NEC的临床流行病学特征,为规范化治疗提供可靠信息,探寻影响其发病的人文因素及遗传学特征,为制定预防和控制策略提供科学依据,同时提高对该疾病的认知与重视。

1 资料与方法

1.1 研究医院及病例纳入标准

本研究是一项基于医院的全国多中心10年(2001—2010年)回顾性临床流行病学调查研究。中国大陆按照传统行政区域习惯被分为七个大区,每大区抽样至少一家肿瘤医院和一家综合医院,均为三甲级医院,要有病理科、外科、放疗科、内科等相关科室,且病例完整,可被检索查询。根据1999年国家标准《公

民身份证号码》(GB 11643-1999),中国居民身份证号码的第一位编码代表居民的出生地。此编码规则中将中国分为六个大区,第1位编码1代表华北地区,2代表东北地区,3代表华东地区,4代表中南地区,5代表西南地区,6代表西北地区。在接下来的统计分析中,我们对比了不同出生地的GEP-NEC患者的肿瘤好发部位。病例纳入标准:入院日期在2001年1月1日至2010年12月31日之间;纳入病例经病理诊断为GEP-NEN;病例信息完整。针对GEP-NEN相关研究已经于2017年进行了报道^[6]。本文根据2010年WHO消化道肿瘤分类标准重新归类GEP-NEN病案资料,对其中有明确病理分级且被病理诊断为GEP-NEC患者的临床流行病学特征进行深入研究与分析,研究技术路线图见图1(Figure 1)。研究经过中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准,由于本研究对纳入患者不存在潜在危害,故申请了

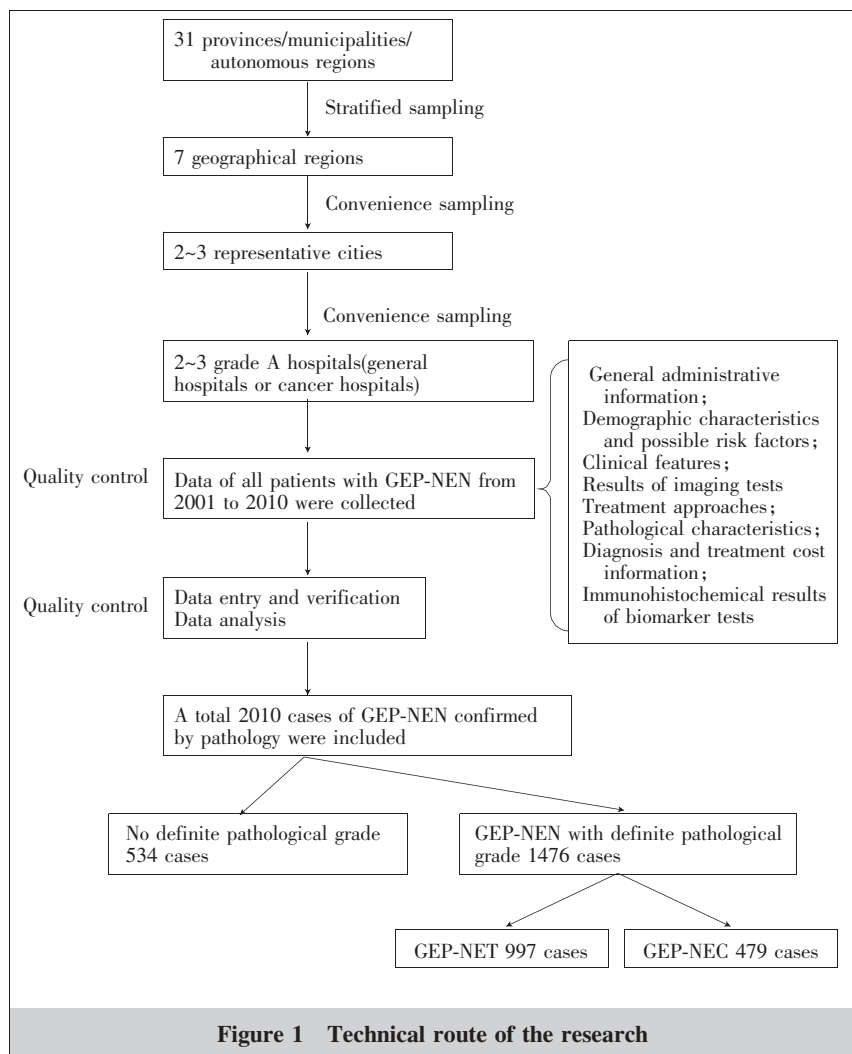


Figure 1 Technical route of the research

免除知情同意过程。

1.2 数据收集及质量控制

病例信息报告表(case report form,CRF)由中国医学科学院肿瘤医院流行病学研究室设计,经中国医学科学院肿瘤医院 GEP-NEN 多学科诊治团队修改完成预试验。预试验后发给各研究中心,分中心临床医生依照 CRF 对病例进行摘录。两名当地数据录入人员(或临床研究护士)将摘录的 CRF 信息录入 EpiData 数据库,并通过邮件发给中国医学科学院肿瘤医院数据处理中心,进行双核查和逻辑核查。专业人员随机抽取其中 5%病例进行复核,确保收集数据真实性和准确性。

1.3 统计学处理

连续型变量用均数±标准差描述,分类变量用率和构成比进行描述。诊断年份与病例数相关趋势采用线性趋势检验,连续型变量组间差异比较采用 *t* 检验,分类变量采用卡方检验(其中有序多分类变量采用秩和检验)。所有数据分析均通过 SAS9.4 实现, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本情况

本研究纳入 2001—2010 年共 23 家医院 2010 例病理确诊为 GEP-NEN 的患者,其中有明确病理分级 GEP-NEN 患者共 1476 例。根据 WHO2010 消化道肿瘤分类标准,479 例患者(32.5%,479/1476)诊断为 GEP-NEC,其中 150 例来自综合医院,329 例来自肿瘤医院。

GEP-NEC 肿瘤原发部位分别为胃(66.6%,319/479)、直肠(11.3%,54/479)、胰腺(8.4%,40/479)及其他部位(13.8%,66/479)。患者平均年龄(57.6 ± 12.8)岁,高于 GEP-NET 患者[(50.5 ± 13.5)岁, $P<0.001$],人口学资料详见表 1(Table 1)。患者原发部位不同,平均年龄差异较大,胃神经内分泌瘤(neuroendocrine carcinoma,NEC)平均 60.3 岁,相对胃神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor,NET)更为年长($P=0.0037$)。值得关注的是,胰腺 NEC 发病年轻化,平均 48.0 岁,小于 40 岁的胰腺 NEC 患者 10 例,占比 25.0%(10/40)。研究显

示 GEP-NEC 患者中男性占比高,尤其胃 NEC 中男性占比 82.4%(263/319),显著高于胃 NET 组($P<0.001$)。较 GEP-NET,有吸烟史和饮酒史的 GEP-NEC 患者显著增多($P<0.001$, $P=0.0254$)。

2.2 发病趋势及地域分布

2001—2010 年,GEP-NEC 病例数呈持续增加的趋势($R=0.880$, $P=0.01$)(Figure 2)。根据 GEP-NEC 患者身份证号码,得到 231 例 GEP-NEC 患者的出生地信息,华北、华东、中南、东北、西北、西南 6 个地理大区的病例数及原发部位占比情况见图 3(Figure 3)。其中胃 NEC 占比较高的 3 个大区是华北、西北、华东。

2.3 临床表现、影像学检查及临床病理特征

479 例 GEP-NEC 患者中,功能性肿瘤占比仅 7.1%(34/479),常见症状为腹痛、吞咽不顺、便血、腹泻、肠易激综合征等非特异性症状。传统影像学检查手段敏感,接受了 CT、腔镜、超声内镜、磁共振检查的 GEP-NEC 中,阳性患者占比超过 94%(Table 2)。

Table 1 Basic characteristics and potential risk factors of GEP-NEN patients[N(%)]

Variable	GEP-NET	GEP-NEC	<i>P</i> ^a
Age at diagnosis(years, $\bar{x}\pm s$)	50.5±13.5	57.6±12.8	<0.001
Gender	997(100.0)	479(100.0)	
Male	538(54.0)	352(73.5)	<0.001
Female	459(46.0)	127(26.5)	
Region	956(100.0)	450(100.0)	
Rural	694(72.6)	226(50.2)	<0.001
Urban	262(27.4)	224(49.8)	
Education level	238(100.0)	97(100.0)	
Below middle school	80(33.6)	35(36.1)	0.6660
Middle school or above	158(66.4)	62(63.9)	
Body mass index	609(100.0)	287(100.0)	
Underweight($\leq 18.49\text{kg/m}^2$)	39(6.4)	22(7.7)	0.001
Normal weight($18.50\sim 24.99\text{kg/m}^2$)	263(43.2)	154(53.7)	
Overweight($25.00\sim 29.99\text{kg/m}^2$)	209(34.3)	93(32.4)	
Obese($\geq 30.00\text{kg/m}^2$)	98(16.1)	18(6.3)	
Tumor family history	933(100.0)	463(100.0)	
No	892(95.6)	439(94.8)	0.5100
Yes	41(4.4)	24(5.2)	
Smoking status	900(100.0)	462(100.0)	
Smoker	237(26.3)	163(35.3)	0.0006
Non-smoker	663(73.7)	299(64.7)	
Alcohol drinking status	897(100.0)	459(100.0)	
Drinker	190(21.2)	122(26.6)	0.0254
Non-drinker	707(78.8)	337(73.4)	

Notes: GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP-NEC: gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma; *: comparison between GEP-NET and GEP-NEC, using Student's *t* test for age at diagnosis, rank sum test for body mass index, and Chi-square test for the rest

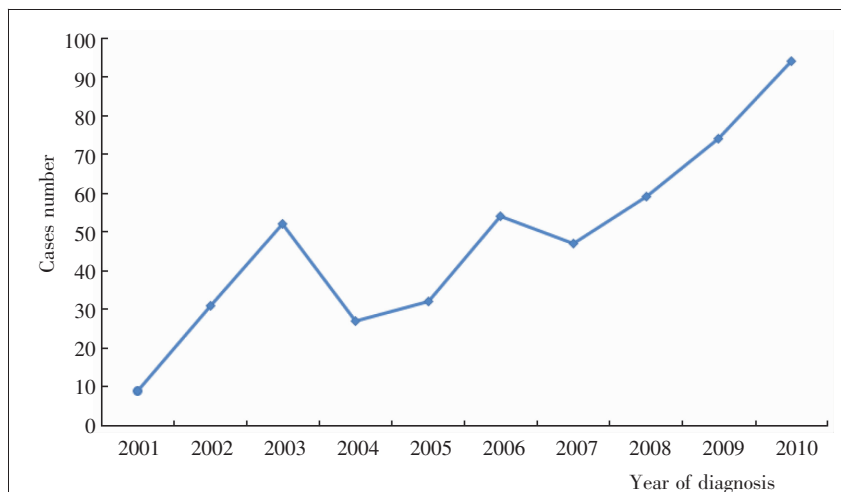


Figure 2 Number of GEP-NEC diagnosed from 2001 to 2010

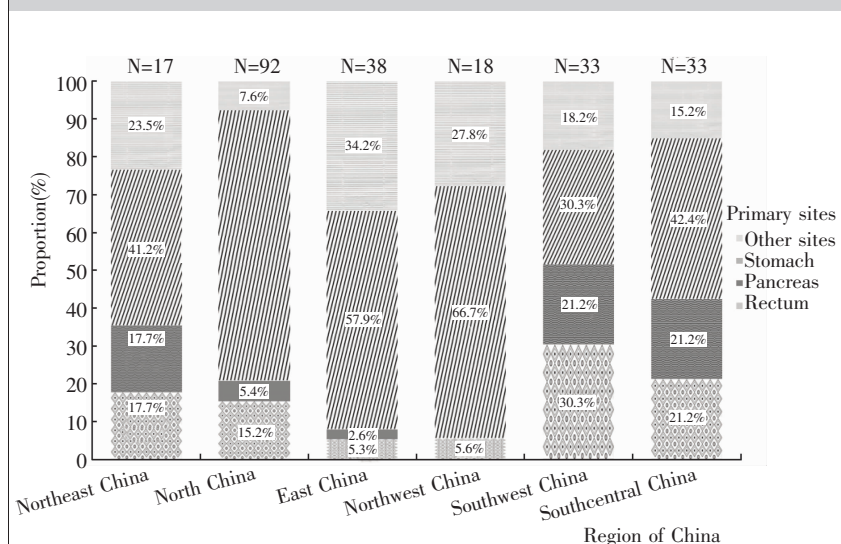


Figure 3 Distribution of GEP-NEC in different geographical regions

半数及以上的 NEC 患者进行了 CT、腔镜检查,仅不足 10% GEP-NEC 患者进行了超声内镜、磁共振检查。245 例 GEP-NEC 患者进行了经腹超声检查,其阳性患者占比 64.9%(159/245),显著高于 GEP-NET ($P=0.0036$)。超过 400 例 GEP-NEC 患者病理报告中详细记录了脉管内瘤栓、神经侵犯、坏死等恶性特征,其阳性患者占比均显著高于 GEP-NET ($P<0.001$, $P=0.0251$, $P<0.001$)。GEP-NEC 分化差,侵袭性高,相较于 GEP-NET,诊断时已发生局部浸润或淋巴结浸润 (58.1%, 269/463) 以及远处转移 (17.7%, 82/463) 的患者占比更高 ($P<0.001$)。

2.4 治疗方式

91.6%(439/479) 的 GEP-NEC 患者进行了开放式、腹腔镜下或内镜下手术,且以开放式手术为主

(88.1%, 422/479), 远高于 GEP-NET ($P<0.001$)。39.0%(187/479) 患者采用了全身化疗,个别患者采用生物治疗、靶向治疗及放疗,比重非常小,详见表 3(Table 3)。

3 讨论

本研究通过中国七个大区 GEP-NEC 病例 10 年临床流行病学数据的收集,全国范围内回顾了这类高异质性少见肿瘤,大致反映了中国 GEP-NEC 整体发病及诊治情况。

意大利一项 NEN 回顾性研究显示,NEC 患者在 NEN 中占比 32.0%^[7]。郑州大学第一附属医院 GEP-NEN 单中心研究结果显示,NEC 患者在 NEN 中占比 33.2%,确诊时 15.9% 发生远处转移^[8]。本研究纳入有明确病理分级 GEP-NEN 患者 1476 例,479 例诊断为 GEP-NEC,占比 32.5%,与前述研究结果一致。本研究 479 例 GEP-NEC 患者中仅 150 例来自综合医院。分析可能的原因首先是 NEC 病情相对严重,几乎不能够内镜下

切除,患者收治向肿瘤专科医院集中,同时 NEC 少见,症状不典型,疾病重视程度及诊疗水平较大影响了患者的发现与诊断。做好二级预防,早发现、早诊断、早治疗对降低死亡率、改善预后意义重大,应提升综合医院对 GEP-NEC 的重视程度。

一项欧洲八个中心的回顾性研究纳入 NEC 患者 167 例,其中胰腺 NEC41 例,结肠 NEC30 例,直肠 NEC25 例,胃 NEC14 例 (8.4%, 14/167)^[9]。本研究中 GEP-NEC 最常见原发部位为胃 (66.6%, 319/476)。相较欧洲,胃 NEC 占比的巨大差异可能与种族、地域、生活习惯,以及我国胃部肿瘤高发等因素有关。中国是全球胃癌高发国家,据全国肿瘤登记中心发布的 2015 年中国癌症统计结果,我国胃癌年新发病例约为 67.9 万,占全球 42.6%^[10]。胃 NEC 地理分布

Table 2 Clinical and pathological characteristics of patients with GEP-NEN

Variable	GEP-NET* (n=997)(%)	GEP-NEC* (n=479)(%)	P [#]
Imaging diagnosis			
Positive in endoscopic ultrasonography	160/170(94.1)	27/28(96.4)	0.6208
Positive in transabdominal ultrasound	355/656(54.1)	159/245(64.9)	0.0036
Positive in CT scan	545/624(87.3)	291/308(94.5)	0.0007
Positive in magnetic resonance imaging	92/102(90.2)	32/32(100.0)	0.0656
Positive in endoscopy	418/428(97.7)	227/234(97.0)	0.6105
Pathology characteristics			
Intravascular tumor thrombus positive	75/707(10.6)	99/411(24.1)	<0.001
Perineural invasion positive	30/704(4.3)	30/404(7.4)	0.0251
Necrosis positive	37/711(5.2)	66/407(16.2)	<0.001
Neuron-specific enolase positive	295/345(85.5)	102/154(66.2)	<0.001
S-100 positive	66/125(52.8)	12/50(24.0)	<0.001
Tumor classification			<0.001
Local	670/951(70.5)	112/463(24.2)	
Regional(lymph node invasion or local invasion)	180/951(18.9)	269/463(58.1)	
Distant metastasis	101/951(10.6)	82/463(17.7)	

Notes: GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP-NEC: gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma; *: number of positive patients / total number of patients participating in the examination or evaluation (percentage of positive patients); #: comparison between GEP-NET and GEP-NEC using Chi-square test

Table 3 Surgery and other therapy information of GEP-NEN

Variable	GEP-NET (n=997)[N(%)]	GEP-NEC (n=479) [N(%)]	P
Surgery type			
Radical surgery	868(87.1)	415(86.6)	0.154
Palliative surgery	52(5.2)	29(6.1)	
No surgery	29(2.9)	21(4.4)	
Unknow	48(4.8)	14(2.9)	
Surgery method			
Open surgery	695(69.7)	422(88.1)	<0.001
Laparoscopic surgery	50(5.0)	16(3.3)	
Endoscopic surgery	114(11.4)	1(0.2)	
No surgery	29(2.9)	21(4.4)	
Unknow	109(10.9)	19(4.0)	
Chemotherapy			
No	852(85.5)	280(58.5)	<0.001
Yes	120(12.0)	187(39.0)	
Unknow	25(2.5)	12(2.5)	
Biotherapy			
No	872(87.5)	460(96.6)	<0.001
Yes	103(10.3)	16(3.3)	
Unknow	22(2.2)	3(0.6)	
Target therapy			
No	971(97.4)	468(97.7)	0.938
Yes	7(0.7)	3(0.6)	
Unknow	19(1.9)	8(1.7)	
Radiotherapy			
No	965(96.8)	460(96.0)	0.023
Yes	20(2.0)	18(3.8)	
Unknow	12(1.2)	1(0.2)	

Notes: GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP-NEC, gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma; *: using Chi-square test

广泛,地区差异明显,在华北、西北、华东三个大区占比较高,这与中国胃癌高发区分布相对一致^[11-12]。同时本研究显示,胃 NEC 在老年、男性人群高发。胃 NEC 年龄平均 60.3 岁,相对胃 NET 更为年长 ($P=0.0037$)。319 例胃 NEC 患者中男性 263 例,占总数 82.4%,显著高于胃 NET 组 ($P<0.001$),与韩国学者 Kim 等^[13]报道一致。山西省肿瘤医院 2009 年 11 月至 2016 年 6 月间收治的 73 例胃 NEC 患者中,平均年龄 60.3 岁,男性 58 例,占总数 79.45%,男女比例 3.81:1^[14],情况基本一致。

研究发现 10 年间 GEP-NEC 病例数逐年增加。与胃 NEC 以老年男性为主不同,胰腺 NEC 男女比例相当,发病年轻化,平均 48.0 岁,小于 40 岁患者 10 例,占比 25.0%(10/40),与韩国学者报道胰腺 NEC 临床罕见,好发于中青年一致^[15]。因缺乏特异性临床表现和影像学特征,479 例 GEP-NEC 中确诊时发生远处转移的占 17.7%(82/463),显著高于 GEP-NET($P<0.001$)。

手术是国内外共识首推的 GEP-NEN 的治疗方式,也是唯一可能治愈的手段^[16]。但对于晚期转移性 NEC 患者,姑息性手术有争议,因为与 NET 相比,NEC 分化低、预后差,获益有限。日本一项多中心回顾性研究甚至认为即使无转移的胰腺 NEC,手术也应极其谨慎地考虑。该研究纳入 46 例胰腺 NEC 患者,分为有转移手术组、无转移手术组和非手术组。结果发现,无论有无转移,手术组与非手术组间总生存(OS)差异均无统计学意义($P=0.018$ 和 $P=0.022$)^[17]。另外一项在广东省五家医院开展的 1183 例 GEP-NEN 回顾性研究显示,姑息性手术对于 114 例 GEP-NEC 患者有获益($P=0.046$)。作者认为该研究中组织多学科团队进行 NEC 患者全面评估且谨慎筛选,选择低肿瘤

负荷、疾病状态相对稳定,以及身体状态相对较好的合适患者是获益关键^[18]。本研究收集的 479 例 GEP-NEC 患者中,91.6%(439/479)的患者进行了开放式、腹腔镜下或内镜下手术,且以开放式手术为主(88.1%,422/479),远高于 GEP-NET($P<0.001$)。进行手术的患者比例过大,是否进行了多学科团队的谨慎筛选,值得思考,但也与研究纳入的均为有组织标本病理确诊的患者有一定关系。

该研究 GEP-NEC 患者中,39.0%(187/479)采用了全身化疗,比例远高于 GEP-NET($P<0.001$)。极个别患者采用了生物治疗、靶向治疗及放疗。由于 GEP-NEC 与小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 具有相似的临床病理学特征,例如均有高 Ki-67 指数以及神经特异性烯醇化酶和嗜铬素 A 的高阳性表达^[19],目前多采用与 SCLC 标准治疗一致的包括依托泊苷和以铂为基础的化疗方案^[19-20]。缺乏足够患者开展 II 期或 III 期临床试验,限制了靶向治疗、免疫治疗的研究与探索^[21]。

该研究存在一定局限性,比如缺少分子特征的分析与讨论。有国外研究结果显示,NEN G3 患者中 PD-L1 表达阳性率 31.6%,特别在 GEP-NEC 中 PD-L1 表达强于 NET G3,给 NEC 患者尝试应用免疫治疗提供了理论依据^[22-23]。尚需要结合流行病学现场研究方法,从分子、基因水平了解疾病生物学特征,从而为早诊断、早治疗,延长患者生存提供有力参考。

参考文献:

- [1] 尔丽绵,李勇,吴明利,等.IMP3 蛋白在 21 例低增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤中的表达 [J]. 肿瘤学杂志,2019,25(5):475-478.
Er LM,Li Y,Wu ML,et al.The expression of IMP3 in 21 cases with gastrointestinal neuroendocrine tumor with low proliferative activity [J]. Journal of Chinese Oncology,2019,25(5):475-478.
- [2] Fraenkel M,Kim M,Faggiano A,et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours;a systematic review of the literature [J]. Endocr Relat Cancer,2014,21(3):153-163.
- [3] Dasari A,Shen C,Halperin D,et al. Trends in the incidence,prevalence,and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol,2017,3(10):1335-1342.
- [4] Jean-Yves S,Anne C. The new WHO classification of digestive neuroendocrine tumors [J]. Ann Pathol,2011,31(2):88-92.
- [5] Tsuda H,Kushima R. Neuroendocrine carcinoma of the stom-

- ach;morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis[J]. Am J Surg Pathol,2013,37(7):949-959.
- [6] Fan JH,Zhang YQ,Shi SS,et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms in China [J]. Oncotarget,2017,8(42):71699-71708.
- [7] Darbà J,Marsà A. Exploring the current status of neuroendocrine tumours;a population-based analysis of epidemiology,management and use of resources[J]. BMC Cancer,2019,19(1):1226-1230.
- [8] 张梦,石晓丹,赵萍,等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤 405 例的临床病理特征及其诊治分析 [J]. 中华消化杂志,2016,36(12):816-821.
Zhang M,Shi XD,Zhao P,et al. Analysis of clinicopathologic features,diagnosis and treatment of 405 cases with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm [J]. Chinese Journal of Digestion,2016,36(12):816-821.
- [9] Heetfeld M,Chougnat CN,Olsen IH,et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Endocr Relat Cancer,2015,22(4):657-664.
- [10] Chen WQ,Zheng RS,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,6(2):115-132.
- [11] 邹文斌,李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(4):408-415.
Zhou WB,Li ZS. Progress in research on incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine,2014,34(4):408-415.
- [12] 常敏,张久聪,周琴,等. 胃癌流行病学研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(9):966-969.
Chang M,Zhang JC,Zhou Q,et al. Research progress of clinical epidemiology of gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology,2017,26(9):966-969.
- [13] Kim BS,Park YS,Yook JH,et al. Comparison of relapse-free survival in gastric neuroendocrine carcinoma (WHO grade 3) and gastric carcinoma [J]. Therap Adv Gastroenterol,2017,10(5):407-415.
- [14] 陶遂. 73 例胃神经内分泌癌临床及预后相关影响因素分析[D]. 太原:山西医科大学,2018.
Tao S. Analysis of clinical and prognostic factors in 73 cases of gastric neuroendocrine carcinoma [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University,2018.
- [15] Kim DW,Kim HJ,Kim KW,et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT:comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour [J]. Eur Radiol,2015,25(5):1375-1383.
- [16] 陈洛海,陈洁,周志伟. 胃肠道神经内分泌肿瘤治疗最新指南解读[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(11):1201-1204.
Chen LH,Chen J,Zhou ZW. Interpretation of the latest guidelines in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2016,19(11):1201-1204.
- [17] Tsukasa Y,Susumu H,Waki H,et al. Surgery for pancre-

- atic neuroendocrine tumor G3 and carcinoma G3 should be considered separately[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1385-1393.
- [18] Cheng F, Wei W, Yu Z, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter study in South China[J]. Chin J Cancer, 2017, 36: 51.
- [19] Fazio N, Spada F, Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39: 270-274.
- [20] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2): 186-194.
- [21] Thomas KEH, Voros BA, Boudreaux JP, et al. Current treatment options in gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma[J]. Oncologist, 2019, 24(8): 1076-1088.
- [22] Martina F, Arno S, Stefanie Z, et al. PD-L1 expression and immune cell infiltration in gastroenteropancreatic (GEP) and non-GEP neuroendocrine neoplasms with high proliferative activity[J]. Front Oncol, 2019, 9: 343.
- [23] Anna Kathrin S, Bertram W. Sustained partial remission of a metastatic NEN using off-label immunotherapy with pembrolizumab[J]. Oncotarget, 2019, 10: 3302-3311.

《中国肿瘤》稿约

《中国肿瘤》杂志创办于1986年,1992年经国家科委批准公开发行人。由国家卫生健康委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。主编赫捷院士。ISSN 1004-0242, CN 11-2859/R, 月刊, 大16开, 80页, 单价15元, 全年180元, 邮发代号: 32-100。

《中国肿瘤》是《中文核心期刊要目总览》(第8版)核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊(核心库)、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国百种杰出学术期刊、中国精品科技期刊。《中国肿瘤》以肿瘤控制为特色,在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜,是社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要平台。主要栏目有: 癌情监测、防治工作、专题报道、医院管理、研究进展、论著等。

有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论据充足, 结论明确。文字通顺、准确、简练、重点突出, 层次清楚。
2. 文稿作者顺序请自行排列, 并注明全部作者的单位名称、邮政编码以及详细的联系方式、邮箱等。
3. 需附中英文摘要和关键词。结构式摘要包括目的、方法、结果、结论四部分。英文摘要务必与中文摘要一一对应。英文摘要前需加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在地名及邮政编码。全部作者均需列出。关键词3~8个。

4. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理, 数字用阿拉伯数字。稿件中图表的所有内容均需中英文各一份。

5. 所列参考文献为作者亲自阅读的已发表的近5年内主要文献, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在文内引用处右上角以[]号注明序号; 需特别注意的是, 中文文献要求采用中英文对照, 中英文上下排列。具体格式如下:

期刊文献: [序号]作者(3位以下全部写出, 姓名中间加逗号; 3位以上时只写前3位于后加“等”)。文题[J], 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页。

书籍: [序号]作者, 书名[M], 卷(册)次, 版本, 出版地: 出版者, 年: 起页-止页。

中文期刊文献格式举例:

- [1] 邱敏丽, 谢雅, 王晓红, 等. 骨质疏松症患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(12): 953-959.

Qiu ML, Xie Y, Wang XH, W, et al. Practice guideline for patients with osteoporosis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(12): 953-959.

英文期刊文献格式举例:

- [2] Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer—a Meta-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 403-407.

6. 《中国肿瘤》已启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 不接受电子邮件投稿和纸质稿。

《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

7. 网上投稿成功后, 请将单位介绍信、基金项目批文复印件、无学术不端承诺书(下载中心下载)邮寄至编辑部。本刊对所有来稿一律不收审稿费。

8. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知, 作者欲改投它刊, 请函告编辑部。

9. 来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志2册。

地址: 浙江省杭州市江干区机场路30号(310004) 咨询电话和传真: 0571-88122280 E-mail: zgzl_09@126.com