

2001~2010 年中国胰腺神经内分泌肿瘤的 临床流行病学特征分析

张雨晴¹, 马莉², 贺宇彤³, 孙丽华⁴, 乔友林¹, 范金虎¹

(1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 大连医科大学
流行病学与统计学教研室, 辽宁 大连 116044; 3. 河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 河北 石家
庄 050011; 4. 辽宁省肿瘤医院肿瘤防治办公室, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 分析中国 2001~2010 年胰腺神经内分泌肿瘤患者的流行病学特征。[方法] 将中国大陆按传统的习惯分为七个区, 每个大区选取至少一家肿瘤医院和综合医院。收集医院 2001~2010 年间所有经病理确诊为胰腺神经内分泌肿瘤的病例信息, 摘录至病例信息收集表并进行统计分析。[结果] 研究共纳入中国七个地理大区 23 家医院共 633 例胰腺神经内分泌肿瘤患者, 平均年龄 45.7 ± 14.0 岁, 男性占 41.2%。10 年间病例数持续增加, 且以低级别早期肿瘤的增加为主。功能性胰腺神经内分泌肿瘤占 57.1%。其中, 出现 Whipple 三联征的患者占 46.8%。诊断时局限于胰腺内(70.0%)、G₁/G₂ 级(57.8%)的患者较多。临床上最常用的影像学检查手段为超声(78.2%)和 CT(85.9%)。手术是最主要的治疗方式, 92.4% 的患者接受了手术切除。[结论] 中国胰腺神经内分泌肿瘤患者的诊断年龄较早, 分期及分级较低, 且 10 年间以低级别病变的检出增加为主。传统影像学手段对于肿瘤的检出率较高, 手术治疗为主要的治疗方式。

关键词: 胰腺神经内分泌肿瘤; 回顾性研究; 多中心; 临床流行病学

中图分类号: R735.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)05-0329-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.05.A001

Clinical and Epidemiological Features of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm in China, 2001~2010

ZHANG Yu-qing¹, MA Li², HE Yu-tong³, et al.

(1. National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Epidemiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 3. Hebei Cancer Registry, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the clinical and epidemiological features of pancreatic neuroendocrine neoplasm in China, 2001~2010. [Method] At least one general hospital and one cancer hospital at tertiary level were selected in each of the seven geographic regions in China. Patients with pathologically confirmed pancreatic neuroendocrine neoplasm admitted in these hospitals during 2001~2010 were selected and the data were collected based on the case report form. [Results] Clinical data of 633 eligible cases of pancreatic neuroendocrine neoplasm from 23 hospitals, including 261 males and 372 females with a mean age of 45.7 ± 14.0 years, were analyzed. The case number was increasing in 10 years, especially for early-stage tumors. The functional pancreatic neuroendocrine tumors accounted for 57.1% of total cases, and Whipple triad was found in 46.8% of patients. There were 70.0% of pancreatic neuroendocrine neoplasms confined to the pancreas and 57.8% in G₁/G₂ grade when diagnosed. Ultrasound and CT were the most common imaging examinations and were performed on 78.2% and 85.9% patients. Surgery was performed on 92.4% patients. [Conclusions] Patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm were diagnosed at a relatively early age with lower stage and grade in China. The increasing trend of case number was mainly due to the increase of early lesions. The conventional imaging methods are well performed with satisfied detection rates. Surgery remains as the main modality of cure.

Key words: pancreatic neuroendocrine neoplasm; retrospective study; multi-center; clinical epidemiology

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, Pan-NEN)是起源于胰腺神经内分泌细胞,

以能够过量分泌不同激素和肽类物质为特征的一组异质性罕见肿瘤, 其发病率低于 2/10 万^[1,2], 仅占所有胰腺肿瘤的 1%~2%^[3]。根据临床上激素相关症状的有无, 可将 Pan-NEN 分为功能性和非功能性两大

收稿日期: 2015-12-20; 修回日期: 2016-03-02

通讯作者: 范金虎, E-mail: fanjh62@hotmail.com

类。非功能性肿瘤早期多无典型临床表现, 仅以腹痛、黄疸等非特异性症状就诊, 极易与胰腺癌相混淆; 功能性肿瘤又包括分泌胰岛素、胃泌素、胰高血糖素等不同激素的肿瘤, 临床症状复杂。虽然所有神经内分泌肿瘤均具有恶性潜能, 但与被称为“癌症之王”的胰腺癌相比, Pan-NEN 患者有良好的预后和生存, 其 5 年生存率可达 80%^[4]。本研究通过分析全国七个大区的代表性医院 10 年间 Pan-NEN 患者病例信息, 对目前国内 Pan-NEN 患者的流行病学特征及诊疗现状进行描述, 以提高临床医生对其认识, 为后续的诊治和研究提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 研究医院及病例纳入

本研究是一项基于医院的, 全国多中心 10 年 (2001~2010) 回顾性研究。中国大陆按照传统的行政区域习惯被分为七个大区, 每个大区抽样至少一家肿瘤医院和一家综合医院。抽取的医院必须是三级甲等医院; 在院内能够获得住院患者的全部病历信息。在所抽取的医院中, 检索 2001 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日所有经病理诊断为 Pan-NEN 的病历。本研究经中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 数据收集

病历信息报告表由中国医学科学院肿瘤医院流行病学专家与神经内分泌肿瘤多学科诊治团队 (multi disciplinary team, MDT) 的专家共同设计。调查表内容包括以下方面: (1) 患者的基本人口学信息, 包括年龄, 性别, 职业等; (2) 可能的危险因素信息, 包括家族史, 吸烟, 饮酒情况等; (3) 临床表现, 包括激素相关综合征及非特异性症状如腹痛等; (4) 影像学检查信息, 包括超声, CT 等; (5) 所接受的治疗, 包括手术, 化疗等; (6) 病理学阅片结果, 包括核分裂计数, 嗜铬蛋白 A 免疫组化染色结果等。预试验在中国医学科学院肿瘤医院开展, 用以确保调查表的清晰完整。

1.3 数据录入和核查

纳入病例的信息由一位接受过调查表填表培训的当地医生摘录, 记录在病例报告中。两名数据录入人员将表中内容录入 EpiData 数据库, 利用邮件

发送至项目数据管理小组, 进行数据的一致性检验。对于录入不一致的变量发回至分中心, 由录入人员分别对照信息表进行修改, 直至两人上传的数据库完全一致。然后利用 FoxPro 软件的逻辑核查语句核查数据库中相互矛盾的变量, 出现逻辑错误时记录, 并返回至当地医院, 由负责信息摘录的医生对病历信息加以核对, 直至逻辑错误被全部改正。上述过程保证了所收集信息的真实性和准确性。

2 结果

2.1 病例基本信息

研究共纳入来自七个大区的 14 家肿瘤医院和 9 家综合医院, 共收集 Pan-NEN 病例 633 例, 其中 104 例来自肿瘤医院, 529 例来自综合医院。男性 261 例, 女性 372 例, 女性是男性的 1.43 倍。年龄 8~86 岁, 平均年龄 45.7 ± 14.0 岁。Pan-NEN 病例数在 2001~2010 年间持续增加, 见 Figure 1。纳入患者的出生地分布: 华北、东北、华东、中南、西南及西北地区分别为 180、84、84、75、42 及 25 例, 华东、东北及华北地区病例数相对较多。633 例患者的人口学资料见 Table 1。城镇患者是农村户籍患者的 2 倍以上, 多数为从事企事业单位管理, 技术及教学等职业的脑力工作者, 部分为从事与生产、运输、制造等有关的工人及农、林、牧、渔业的体力劳动人员。

2.2 临床表现及检查结果

633 例 Pan-NEN 患者的临床症状及检查结果见

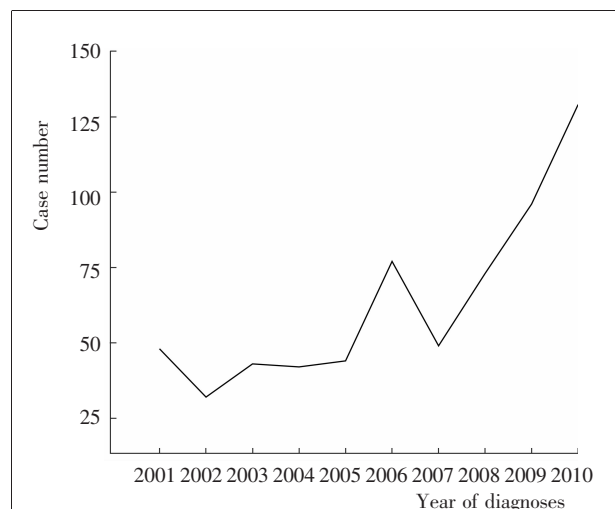


Figure 1 Number of cases diagnosed from 2001 to 2010

Table 1 General characteristic of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm

Variable	n(%)
Registration type	
Rural	179(28.3)
Urban	417(65.9)
Unknown	37(5.8)
Occupation	
Manual worker	169(26.7)
Mental worker	254(40.1)
Unknown	210(33.2)
Education	
Primary school and below	32(5.1)
Middle school	58(9.2)
Junior college and above	32(5.1)
Unknown	511(80.7)
Marital status	
Married	557(88.0)
Single	71(11.2)
Unknown	5(0.8)
Tumor family history	
No	592(93.5)
Yes	21(3.3)
Unknown	20(3.2)
Smoking history	
Never	478(75.5)
Current or used	114(18.0)
Unknown	41(6.5)
Alcohol drinking history	
Never	491(77.6)
Current or used	99(15.6)
Unknown	43(6.8)

Table 2。最常见的激素相关症状是 Whipple 三联征，患者表现出自发性周期发作的低血糖、昏迷及神经精神症状。其他激素相关症状包括 Zollinger-Ellison 综合征,Verner-Morrison 综合征,以及以发作性皮肤潮红、腹泻为表现的类癌综合征等。功能性神经内分泌肿瘤占 57.1%。诊断时多数肿瘤尚局限于胰腺内，仅 26.7%患者出现了局部浸润或远处转移(Figure 2)。按照 WHO 2010 年制定的神经内分泌肿瘤分级标准，根据 Ki-67 阳性指数和核分裂计数将所有神经内分泌肿瘤分为 G₁、G₂ 和 G₃ 三级,本研究中,肿瘤以 G₁ 级为主。10 年间，各期别肿瘤均持续增加，2006 年起早期低级别的肿瘤增长幅度逐渐高于其它组,见 Figure 3。本研究显示,目前临床上使用最多的检查手段为 CT 和经腹超声检查，接受这两种

Table 2 Clinical and pathological characteristics of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm

Variable	n(%)
Clinical symptoms	
Whipple triad	296(46.8)
Other hormone-related symptoms	65(10.3)
No hormone-related symptoms	272(43.0)
Tumor classification	
Local	443(70.0)
Regional (Lymph node invasion or local invasion)	79(12.5)
Distant metastasis	90(14.2)
Unknown	21(3.3)
Tumor grading	
G ₁	280(44.2)
G ₂	86(13.6)
G ₃	40(6.3)
Unknown	227(35.9)
Imaging diagnosis	
Positive in ultrasound diagnosis	383/495(77.4)
Positive in CT scan	510/544(93.8)
Positive in magnetic resonance imaging	117/133(88.0)
Positive in positron emission computed tomography imaging	26/29(89.7)
Positive in endoscopic ultrasonography	123/133(92.5)
Positive in somatostatin receptor scintigraphy	41/85(48.2)
Pathology characteristics	
Vascular space involvement positive	45/258(17.4)
Perineural invasion positive	23/256(9.0)
Necrosis positive	30/266(11.3)
Cystic degeneration positive	26/266(9.8)
Immunohistochemical test	
Synaptophysin positive	305/327(93.3)
Chromogranin A positive	307/376(81.6)
CD56 positive	105/117(89.7)
Neuron-specific enolase positive	113/135(83.7)
S-100 positive	17/49(34.7)

检查的患者分别为 544 例 (85.9%) 和 495 例 (78.2%),而奥曲肽核素扫描方法的应有有限,仅 85 例(13.4%)患者接受了此检查。本研究中,约 40%的患者病历中对于病理标本的脉管内瘤栓 (258 例),神经侵犯(256 例),坏死(266 例)和囊性变(266 例)的情况进行了记录;分别有 327 例(51.7%)和 376 例(59.4%)的患者进行了突触素和嗜铬蛋白 A 的免疫组织化学染色。

2.3 治疗方式

所收集病例中,治疗方法情况见 Table 3,多数病例进行了手术治疗(94.2%),其中以传统开放式的手术为主。

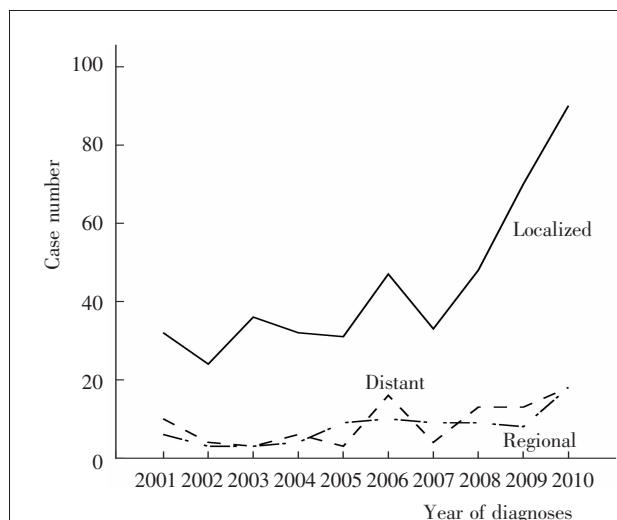


Figure 2 Number of cases in each year by three classifications

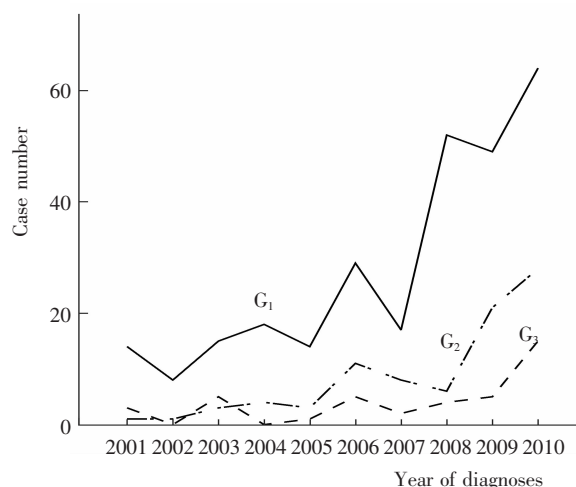


Figure 3 Number of cases in each year by three grades

3 讨论

此次研究通过对全国七个大学的代表性医院 10 年间的所有 Pan-NEN 病历信息进行收集,回顾性的描述了过去 10 年间 Pan-NEN 患者的人口学特征以及临床诊断和治疗的特点。研究纳入的 633 例患者均经病理确诊。

本研究中患者的平均年龄为 45.7 ± 14.0 岁,这一年龄较基于美国的 SEER(the Surveillance Epidemiology and End Results) 监测系统得出的发病年龄小 10 岁左右^[2],这种诊断年龄的提前是否全部归因于 SEER 系统登记的病例大部分为恶性肿瘤,尚需进一步分析。本研究中女性患者数明显高于男性患者,这与同样是以亚裔人群为研究对象的日本和台湾的研究结论一致^[5,6],却与美国和法国勃艮第报道的结论相反^[7,8]。2001~2010 年间 Pan-NEN 病例数持续增加,且局限期及 G₁ 级的肿瘤病例数增加更快,这种病例增加的现象可能部分是由于诊断水平的提高及医生的重视导致的。本研究中华北、东北、华东地区的确诊病例数明显高于相对欠发达的西南及西北地区,尚需要结合医院的床位数、病种构成等情况对这种差异进一步分析。

本研究收集的 633 例病例中,近一半的患者临床上出现了以血糖降低为主要表现的胰岛素瘤特征性 Whipple 三联征,胰岛素瘤作为临床上最被熟知的 Pan-NEN,其预后相对较好,较容易通过 R0 切除

Table 3 Therapeutic modalities of patients with pancreatic neuroendocrine neoplasm

Variable	n(%)
Surgery type	
Radical surgery	562(88.8)
Palliative surgery	23(3.6)
No	48(7.6)
Surgery method	
Open surgery	507(86.7)
Laparoscopic surgery	47(8.0)
Other method	31(5.3)
Other treatment methods	
Partial hepatectomy	23/630(3.7)
Transcatheter hepatic arterial chemoembolization	34/599(5.7)
Liver radiofrequency ablation therapy	4/629(0.6)
Chemotherapy	69/627(11.0)
Biotherapy	171/621(27.5)
Target therapy	6/629(1.0)
Radiotherapy	5/632(0.8)

达到治愈^[9]。另一方面,非功能性胰腺神经内分泌肿瘤由于其没有特异性的临床表现,患者多在出现肿瘤压迫症状或者出现转移后就诊,且这种肿瘤极易被误诊为胰腺导管细胞癌,从而采取更为激进的手术方式,甚至放弃手术^[10]。非功能性胰腺神经内分泌肿瘤在本次研究中占 40%,低于其他国家^[1,11],尚需要临床医师加强对这类胰腺肿瘤的警惕性,更好的选择治疗方案。

不同的影像学检查手段对于 Pan-NEN 的探查、分级和定位具有重要意义。初步的影像学检查主要

依赖传统的手段,包括超声和 CT。利用 Pan-NEN 在动脉期、门静脉期延迟期的特征性表现,通过增强 CT 可以达到较高的检出率,本研究中,超过 90% 的肿瘤可以通过 CT 诊断。相比之下,超声检查虽然安全经济,但检查结果易受患者肥胖、消化道气体,操作者的经验和熟练程度等因素的影响。MRI 检查在国内的应用并不广泛,但它能提供较清晰的组织对比度^[12],与 CT 相比能够发现更多的胰腺及肝脏病变。本研究中 MRI 的检出率略低于 CT,多因其主要针对更小更隐匿的病变。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)是利用肿瘤细胞能够摄取胺前体的特性,使用多种由同位素标记的示踪剂,如 ¹⁸F, ¹¹C, ⁶⁸Ga 等,对肿瘤细胞进行特异性显像的手段。肿瘤增殖活性越高,PET/CT 的检出能力越强^[13],对于分化良好的神经内分泌肿瘤,可能得到假阴性的结果^[14]。生长抑素受体成像(SRS)是一种较新的神经内分泌肿瘤检测技术,能够特异性标记生长抑素受体的分布,对于淋巴结及远处转移情况的评估及后续治疗具有指导作用。PET/CT 与 SRS 检测由于成本较高,目前国内尚未普及。在内镜引导下实行的超声检查是目前敏感度最高的检查方式,并可同时通过细针穿刺取得病理标本,但因其具有一定侵入性,且操作水平要求相对较高,仅在有限医院能够开展。

根据 NCCN 2014 年神经内分泌肿瘤的治疗指南^[15],对于所有满足手术条件的患者,当未出现转移时,均需进行手术切除;对于肿瘤最大径小于 2cm 的无功能性神经内分泌肿瘤,还可仅进行随访;对于转移性 Pan-NEN,在转移灶能够被完全切除的情况下,仍推荐进行手术切除。本研究中,超过 90% 的患者进行了手术治疗,这与本研究中所纳入的均为有病理标本确诊的患者也有一定关系。

本研究回顾性的描述了国内七个地理大区代表性医院 10 年间经病理确诊的 Pan-NEN 患者的临床流行病学特征,是目前已知的国内针对 Pan-NEN 的最大规模的研究。然而,本研究依然存在局限性:首先,为了保证病历资料的完整和准确性,我们选择了医疗水平较高的医院;其次,考虑临床上对于 Pan-NEN 准确诊断,仅纳入了具有病理终点的病例。尚需要结合各地区人口、医院及床位情况进行抽样,并合理进行病例纳入的研究对本研究结果进行进一步

验证和补充。

参考文献:

- [1] Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis [J]. *Gastroenterol*, 2014, 50(1): 58–64.
- [2] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10): 1727–1733.
- [3] Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(5): 753–781.
- [4] Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) [J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(6): 394–424.
- [5] Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(2): 234–243.
- [6] Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, et al. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62487.
- [7] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063–3072.
- [8] Lepage C. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population [J]. *Gut*, 2004, 53(4): 549–553.
- [9] Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al. Pancreatic insulinoma: current issues and trends [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9.
- [10] Sadaria MR, Hruban RH, Edil BH. Advancements in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(5): 477–490.
- [11] Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4): 1083–1092.
- [12] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 70–78.
- [13] Adams S, Baum RP, Hertel A, et al. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen [J]. *Nucl Med Commun*, 1998, 19(7): 641–647.
- [14] Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(5): 704–712.
- [15] NCCN.org Neuroendocrine Tumors [J]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2014, Version 2.