

大连地区神经内分泌肿瘤的流行病学及 临床病理分析

玄基泽¹ 陈丹¹ 时畅¹ 温志红² 王辉³

1. 大连医科大学附属第一医院病理科, 辽宁 大连 116011;
2. 大连市第五人民医院放射线科, 辽宁大连, 116021;
3. 大连医科大学附属第一医院超声科, 辽宁 大连 116011

[摘要] **背景与目的:** 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组罕见的、起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的异质性肿瘤, 近年来发病率呈不断上升的趋势。本研究旨在分析大连地区NEN的流行病学和临床病理学特征, 为防治NEN提供依据。**方法:** 采用回顾性调查方法, 收集2000—2013年经大连医科大学附属第一医院病理科证实的NEN患者, 研究其流行病学特征、病变部位和病理类型, 并对性别、年龄等因素进行统计学分析。**结果:** 共有NEN患者279例, 总检出率2.58/万人, 男性166例, 女性113例, 男女比例为1.47:1, 患者的平均年龄(59.4±17.1)岁(20~83岁), 男性平均年龄(58.9±19.4)岁(20~81岁), 女性平均年龄(61.7±15.0)岁(29~83岁), 不同性别的检出率及年龄差异无统计学意义。病变部位以消化系统最为常见(71.68%), 肺和支气管次之(20.79%), 纵隔、乳腺、子宫等其他部位较罕见, 不同性别在病变部位上差异无统计学意义($P>0.05$)。NEN的3种病理类型中, 神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)132例(47.31%), 神经内分泌癌(neuroendocrine cancer, NEC)140例(50.18%), 混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)7例(2.51%), 不同性别的病理类型差异无统计学意义($P>0.05$), 不同年龄段间的NET和NEC差异有统计学意义($P<0.05$), MANEC无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 大连地区的NEN检出率近年呈上升趋势, 应注意该病的早期筛查和防治。

[关键词] 神经内分泌肿瘤; 流行病学; 病理特点

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.02.011

中图分类号: R73-31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)02-0146-05

Epidemiology and clinicopathological characteristics analysis of 279 neuroendocrine neoplasms cases in Dalian XUAN Ji-ze¹, CHEN Dan¹, SHI Chang¹, WEN Zhi-hong², WANG Hui³ (1. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116011, China; 2. Department of Radiology, The Fifth Hospital of Dalian, Dalian Liaoning 116021, China; 3. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116011, China)

Correspondence to: WANG Hui E-mail: 32551718@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** Neuroendocrine neoplasm is one kind of infrequent neoplasms from neuroendocrine cell and peptidergic neurons. This study aimed to investigate the epidemiology and clinicopathological characteristics of neuroendocrine neoplasms (NEN) in Dalian. **Methods:** We retrospectively analyzed all neuroendocrine neoplasms patients in First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from 2000 to 2013. The epidemiology characteristics, pathogenic sites and pathological types were reviewed, and the differences between gender and age were also analyzed. The statistics analysis such as independent-samples t test and one-way ANOVA and chi-square test were performed. **Results:** There were 279 NEN cases, including 166 male and 113 female patients (male:female=1.14:1), detection rate was 0.258%. The mean age of all cases was 59.4±17.1 (20-83), for male 58.9±19.4 (20-81) and female 61.7±15.0 (29-83). There was no statistical significance of detection rate and mean age between male and female patients. Digestive system was the most common occurred site of NEN (71.68%), then was the respiratory system (20.79%). There was no statistical significance of pathogenic sites between male and female.

In all case, 132 with neuroendocrine tumor (47.31%), 140 with neuroendocrine cancer (50.18%), 7 with mixed adenoneuroendocrine carcinoma (2.51%). There was no statistical significance of pathological types between male and female ($P>0.05$). **Conclusion:** Recently, the detection rate of neuroendocrine neoplasms was raised in Dalian, but there was no significance differences in detection rate, pathogenic sites and pathological types between male and female.

[**Key words**] Neuroendocrine neoplasms; Epidemiology; Clinicopathological characteristics

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组罕见的、起源于神经内分泌细胞和肽能神经元的异质性肿瘤,生长缓慢,并可发生于全身多种组织和器官^[1]。NEN发病率较低,在北美仅5.25/10万^[2]。由于其临床症状和诊断指标无特异性,导致该病早期筛查困难、患者生存期较短。本研究采用回顾性调查的方法,分析NEN的流行病学、临床表现及病理特点,以期为大连市NEN的防治提供依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择2000年1月1日—2013年8月31日经大连医科大学附属第一医院病理科确诊的NEN患者作为研究对象,收集其一般资料及临床病理资料,采用回顾性调查方法,分析NEN的流行病学与临床病理特征。

1.2 诊断及分类标准

诊断标准采用NEN国际常用四大共识,即世界卫生组织2010版消化系统肿瘤病理分类、欧洲NEN协会共识、美国国立癌症网络指南、北美NEN协会共识及中国胃肠胰NEN病理学诊断共识意见^[3-5]。并根据以上共识将NEN的病理分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine cancer, NEC)、混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)3类;其中NET包括NET G1(即NET1级)和NET G2(即NET2级)。

1.3 统计学处理

所有分析均采用SPSS 17.0完成。两组之间的比较采用两独立样本 t 检验,多组之间的比较采用方差分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床流行病学

13年间共有病理检查1 083 567例,检出NEN279例,其中男性166例,女性113例,男女比例为(1.47:1),除2005年外,不同性别的NEN检出率差异均无统计学意义($P>0.05$);NEN患者的平均年龄(59.4±17.1)岁(20~83岁),男性平均年龄(58.9±19.4)岁(20~81岁),女性平均年龄(61.7±15.0)岁(29~83岁),女性检出年龄高于男性,但除2002、2009年外,不同性别NEN患者的年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

NEN总检出率为2.58/万人,其中最低为2002年1.25/万人,最高为2009年3.55/万人,近5年来检出率明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 病变部位

对NEN病变部位的统计发现,消化系统的NEN最为常见,占71.68%,其中又以直肠(26.88%)和胃(22.58%)最多,其他依次为结肠(4.30%)、食管(3.94%)和胰(3.23%)。肺及支气管的NEN也较为常见,占有患者数的20.79%,女性的病变部位还包括乳腺、卵巢和宫颈。其余较为罕见的病变部位还包括有喉、鼻、耳、甲状腺、睾丸等。不同性别各病变部位的统计学检验结果显示,除肺和支气管外,其他病变部位差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 病理类型

在279例NEN患者中,NET患者132例(47.31%),其中男性76例,女性56例;NEC患者140例(50.18%),其中男性86例,女性54例;MANEC患者7例(2.51%),其中男性4例,女性3例。不同性别各病理类型NEN的检验均无统

计学意义($P>0.05$)。NEC在60~79岁组中最多, 统计学意义($P<0.05$), MANEC无统计学意义
40~59岁次之, 20~39岁及 ≥ 80 岁较少, 统计 ($P>0.05$, 表3)
结果显示, 不同年龄段间的NET和NEC差异有

表 1 2000—2013年间NEN检出情况

Tab. 1 Detection rate of NEN from 2000-2013

Year	Case	NEN	Detection rate (per10 000)	Detection rate (per10 000)			Mean age		
				Male	Female	<i>P</i> value	Male	Female	<i>P</i> value
2000	47 592	9	1.89	2.25	1.58	0.742	62.2	63.5	0.566
2001	50 359	11	2.18	3.35	1.13	0.131	63	62.1	0.491
2002	55 874	7	1.25	1.97	0.65	0.257	63.5	71	0.032
2003	59 125	13	2.20	2.23	2.17	0.166	67	68	0.969
2004	67 120	16	2.38	3.77	1.32	0.957	62.1	58.2	0.094
2005	74 004	11	1.49	1.47	1.50	0.046	57.9	65	0.079
2006	76 911	15	1.95	3.00	0.99	0.973	61.2	63.5	0.321
2007	79 943	19	2.38	3.29	1.49	0.068	59.9	66.7	0.057
2008	83 452	22	2.64	3.91	1.55	0.113	54.7	60.4	0.13
2009	90 102	32	3.55	4.88	2.34	0.052	61.3	52.1	0.017
2010	97 215	27	2.78	3.28	2.38	0.052	59.4	61.9	0.438
2011	106 431	34	3.19	3.03	3.34	0.443	65.4	66.5	0.799
2012	113 990	36	3.16	4.25	2.17	0.862	60.5	61.2	0.143
2013	81 449	27	3.31	4.03	2.71	0.065	62.4	63.1	0.544

NEN: Neuroendocrine neoplasm.

表 2 279例NEN病变部位分布

Tab. 2 Lesion sites of 279 NEN patients

Lesion site	Male	Female	<i>P</i> value	Total	Percentage/%
Rectum	43	33	0.584	76	27.24
Stomach	37	24	0.883	61	21.86
Colon	7	5	0.578	12	4.30
Esophagus	9	4	0.335	13	4.66
Pancreatic	6	4	0.622	10	3.58
Duodenum	4	2	0.534	6	2.15
Appendix	5	1	0.089	6	2.15
Small Intestine	2	3	0.398	5	1.79
Liver	4	1	0.531	5	1.79
Appendix	2	2	0.534	4	1.43
Gall bladder	1	1	0.647	2	0.72
Lung and bronchus	37	14	0.041	51	18.28
Mediastinal	5	1	0.223	6	2.15
Mammary gland	1	7	-	8	2.87
Ovary	0	4	-	4	1.43
Cervical	0	3	-	3	1.08
Other	3	4	-	7	2.52

NEN: Neuroendocrine neoplasm.

表 3 各年龄段NEN各病理类型分布

Tab. 3 Age and pathogenic types of 279 NEN patients

	NET	NEC	MANEC
Age group			
20-39	16	12	1
40-59	58	55	3
60-79	54	66	3
≥ 80	4	7	0
<i>P</i> value	0.032	0.011	0.974

NET: neuroendocrine tumor; NEC: Neuroendocrine cancer; MANEC: Mixed adenoneuroendocrine carcinoma; There was no statistical significance of pathological types between male and female ($P>0.05$); There was statistical significance of NET and NEC among different age groups($P<0.05$); There was no statistical significance of MANEC among different age groups($P>0.05$).

3 讨 论

NEN是一类较罕见的肿瘤,虽然约占消化道恶性肿瘤的2%,但在美国却是发病率排名第二的消化道恶性肿瘤^[2],1973至2004年,美国的NEN发病率由1.09/10万上升到5.25/10万,增长了近4倍。因我国肿瘤登记系统并不完善,尚缺乏全国性的NEN流行病学数据信息,加之各地地理条件和经济、社会情况存在巨大差异,故了解不同地域的NEN流行病学及临床病理特点,对NEN的防治具有重要的意义。

我院自2000年起,NEN的检出率呈逐年上升的趋势,且近几年增长速度较快,这与其他国家及中国其他地区的报道一致^[2,6-8]。检出率的增长可能受到诸多因素的影响,如社会自然环境变化,医学技术尤其是肿瘤检测技术的进步,国际、国内诊断标准的统一,接受检查的人数增加等。

对病变部位的研究显示,消化系统是NEN最常见的病变部位,占70.68%,其次为肺及支气管,占20.79%,女性的病变部位还包括乳腺、卵巢、宫颈。此外,纵隔、喉、鼻、耳、甲状腺、睾丸等部位的NEN也偶有发生,其他文献报道的病变部位还包括前列腺、肾上腺、腹膜后、椎管、小脑、胸骨、胸腺等^[9-10],但本研究并未观察到。

在NEN的3种病理类型中,NET和NEC的检出例数相近,分别为132例(47.31%)和140例(50.18%),MANEC罕见(7例,2.51%),与Yucel等^[11]的研究结果一致。NEN的诊断较为困难,与一般腺癌难以区分,临床中常诊断为神经内分泌细胞增生、腺癌伴神经内分泌分化,且目前还没有能够区分NEN良恶性的敏感性和特异性较高的指标,故建议在进行临床鉴别诊断时,一定要采用国内共识,并可采用免疫组化染色等方法来替代常规的嗜银和亲银染色,提高诊断准确性。

对不同性别人群的研究显示,男性的NEN患者较女性多,但检出率差异无统计学意义

($P>0.05$),与Rossi等^[12]的研究结果一致。除肺及支气管外,男女性的病变部位和病理类型差异无统计学意义($P>0.05$)。对不同年龄人群的研究显示,除未观察到20岁以下患者外,NEN可发生于各年龄段,以40~59岁和60~79岁较多。故临床应注意NEN的早期的筛查和防治,老年人患NET时,应警惕恶性可能。

NEN在大连地区检出率较低,近年来增长速度较快可能与诊断技术提高有关,由于该病晚期预后较差,故早期和正确的病理诊断有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] MASSIRONI S, SCIOLA V, PERACCHI M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system [J]. World J Gastroenterol, 2008,14(35): 5377-5384.
- [2] YAO J C, 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.
- [3] FRED T, ELAINE S, SUNIL R, et al. The WHO classification of tumors of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010: 13.
- [4] VINK A L, WOLTERING E A, WARNER R R, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor [J]. Pancreas, 2010, 39(6): 713-734.
- [5] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识意见 [J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 257-262.
- [6] SCHERÜBL H, STRELLER B, STABENOW R, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(47): 9012-9019.
- [7] STARZYŃSKA T, DEPTAŁA A, KRÓLICKI L, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms—management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(6): 494-504.
- [8] FRAENKEL M, KIM M K, FAGGIANO A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature [J]. Endocr Relat Cancer, 2013 Dec 9. [Epub ahead of print]
- [9] 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断的规范和进展 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(6): 401-407.
- [10] KOS-KUDŁA B, BLICHAŁCZAK D, DORNIK J, HANDKIEWICZ-JUNAK D, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [J]. Endokrynol Pol, 2013,

- 64(6): 418-443.
- [11] YUCEL B, BABACAN N A, KACANT, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11): 6687-6692.
- [12] ROSSI S, CROCETTI E, CAPOCACCIA R, et al. Estimates of cancer burden in Italy [J] . Tumori, 2013, 99(3): 416-424.
(收稿日期: 2013-10-17 修回日期: 2014-01-07)

《中国癌症杂志》2014年征订启事

《中国癌症杂志》是由国家教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价10元, 全年120元。国际标准刊号1007-3639, 国内统一标准刊号CN31-1727/R, 邮发代号4-575。

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

也欢迎广大作者来稿。

主 编: 沈镇宙

主 任: 秦 娟

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590 × 3574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮件: zgaz@163.com