

## • 临床研究 •

# 144 例消化系统神经内分泌肿瘤流行病学及临床病理特征分析

宋颖, 李兰<sup>△</sup>, 胡莹莹, 韩旭, 廖宏亮

614000 四川 乐山, 乐山市市中区人民医院 消化内科(宋颖、胡莹莹、韩旭、廖宏亮); 610083 成都, 成都军区总医院 消化内科(李兰)

[摘要] 目的:探讨消化系统神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)的流行病学及临床病理特征,以提高对该类疾病的诊治水平。方法:回顾性收集 2010 年 1 月至 2017 年 8 月乐山市市中区人民医院收治的经病理诊断的消化系统神经内分泌肿瘤患者的资料,分析其流行病学及临床病理特征。结果:2010 年 1 月至 2017 年 8 月共检出 NETs 患者 144 例,检出率为 0.12%;NETs 检出率呈逐年增加的趋势,男女检出比例逐年缩小。NETs 好发部位以胃(43 例,29.86%)、直肠(37 例,25.69%)、胰腺(18 例,12.50%)最为常见。男性 NETs 患者好发于胃(23 例,30.26%)、直肠(20 例,26.32%)和阑尾(10 例,13.16%),女性 NETs 患者好发于胃(23 例,33.82%)、直肠(17 例,25.00%)和胰腺(10 例,14.71%)。病理类型分布:NET 患者 64 例(44.44%),其中 G1 级 48 例、G2 级 16 例,NEC 患者 76 例(52.78%),MANEC 患者 4 例(2.78%)。不同性别、年龄组 NETs 患者病理分型分布之间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论:消化系统神经内分泌肿瘤(NETs)的临床检出率较低,但近年发病率呈升高趋势,发病年龄主要集中在 50~69 岁中老年人群,发病部位以胃、直肠和胰腺为主,病理类型以 NEC 和 NET G1 多见。

[关键词] 神经内分泌肿瘤,流行病学;临床病理特点

[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2018.06.006

引文格式:Song Y, Li L, Hu YY, et al. Epidemiological and clinicopathological of neuroendocrine tumors: an analysis of 144 cases [J]. J Cancer Control Treat, 2018, 31(6):411-415. [宋颖,李兰,胡莹莹,等. 144 例消化系统神经内分泌肿瘤流行病学及临床病理特征分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2018,31(6):411-415.]

## Epidemiological and Clinicopathological of Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 144 Cases

Song Ying, Li Lan, Hu Yingying, Han Xu, Liao Hongliang

Department of Gastroenterology, People's Hospital in the Central District of Leshan, Leshan 614000, Sichuan, China (Song Ying, Hu Yingying, Han Xu, Liao Hongliang); Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan, China (Li Lan)

Corresponding author: Li Lan, E-mail: 1158138709@qq.com

[Abstract] **Objective:** To analyse the epidemiological and clinicopathological feature of 144 cases of neuroendocrine tumors (NETs). **Methods:** The data of patients with NETs diagnosed by pathology from January 2010 to August 2017 in People's Hospital in the Central District of Leshan were retrospectively analyzed to summarize their epidemiology and Clinicopathological features. **Results:** From January 2010 to August 2017, 144 patients with NETs were detected and the detection rate was 0.12%. The detection rate of NETs was increasing year by year, and the male to female ratio decreased year by year. The most common sites of NETs were stomach (43 cases, 29.86%), rectum (37 cases, 25.69%) and pancreas (18 cases, 12.50%). NETs were found in stomach (23 cases, 30.26%), rectum (20 cases, 26.32%) and appendix (10 cases, 13.16%) for male patients, while in stomach (23 cases, 33.82%), rectum (17 cases, 25%) and pancreas (10 cases, 14.71%) for female patients. There were 64 cases (44.44%) of NET, including 48 cases of NET G1 and 16 cases of NET G2, 76 cases (52.78%) of neuroendocrine carcinoma (NEC) and 4 cases (2.78%) of mixed adenoendocrine carcinoma (MANEC). There was no significant difference in

[收稿日期] 2017-12-18 [修回日期] 2018-08-21

[通讯作者] 李兰, E-mail: 1158138709@qq.com

the pathological distribution between NETs patients with different sexes and ages (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The clinical detection rate of neuroendocrine neoplasms (NETs) is low, but the incidence rate is increasing in recent years. The age of onset is mainly in the middle age group aged 50–69 years. The pathogenesis is mainly gastric, rectum and pancreas. NEC and NET G1 level more common.

[Key words] Neuroendocrine tumors; Epidemiology; Clinicopathological features

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是一组起源于神经内分泌细胞系统的异质性肿瘤<sup>[1-2]</sup>, 占有恶性肿瘤的 1%~2%<sup>[3]</sup>, 可发生于身体任何部位, 其中又以消化系统胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET)最为多见, 约占全部神经内分泌肿瘤(NETs)的 70%~75%<sup>[4]</sup>。NETs 一直被认为是一种发病率极低的罕见疾病, 但国外研究数据显示, 近 20 年 NETs 的发病率呈明显上升趋势, 美国 NETs 的发病率从 1973 年的 1.09/10 万上升至 2004 年的 5.25/10 万<sup>[5]</sup>, 澳大利亚 NETs 的发病率从 1980 年~1989 年的 1.7/10 万上升至 2000 年~2006 年的 3.3/10 万<sup>[6]</sup>。日本从 2005 年至 2010 年 NETs 的患病人数增长了 1.2 倍, 2010 年 NETs 的年发病率为 2.69/10 万<sup>[7]</sup>。随着影像学技术、内窥镜诊断技术、病理诊断水平的提高以及临床医师对 NETs 疾病认知水平和重视程度的提升, 近年 NETs 的诊断病例也明显增多。但由于缺乏 NETs 的流行病学数据, 临床上尤其是基层医疗机构对 NETs 的认识还十分有限, 严重影响了疾病临床诊疗进程。本研究通过回顾性分析 2010 年 1 月至 2017 年 8 月乐山市市中区人民医院收治的经病理诊断的 NETs 患者的资料, 探讨其流行病学及临床病理特征, 以期为该病的规范化诊治提供相关参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性收集 2010 年 1 月至 2017 年 8 月乐山市市中区人民医院收治的经病理诊断的 144 例消化系统神经内分泌肿瘤(NETs)患者的资料。其中男性 76 例, 女性 68 例, 男女性别比 1.1:1; 年龄 24~88 岁, 平均年龄(58.2±12.3)岁。病例的纳入标准: 经病理明确诊断为消化系统神经内分泌肿瘤; 临床病理资料完整。

### 1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 回顾性收集全部 NETs 患者的一般资料(包括性别、年龄等)、疾病资料(包括发病年龄、肿瘤部位、病理类型、肿瘤大小、临床表现、治疗及预后情况等)。全部数据资料的收集均由研

究者本人及神经外科高年资医生联合病理科医师按照统一的标准进行查阅、观察和记录。

1.2.2 诊断标准及病理分级 NETs 的诊断参照 2010 年世界卫生组织(WHO)<sup>[8]</sup>、北美神经内分泌肿瘤学会(NANETS)分类标准<sup>[9]</sup>和中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识<sup>[10]</sup>。病理分级采用 2010 年版世界卫生组织(WHO)关于 NETs 命名及分类标准<sup>[8]</sup>, 分为神经内分泌肿瘤(NET)、神经内分泌癌(NEC)和混合性神经内分泌癌(MANEC), 其中神经内分泌肿瘤(NET)又分为神经内分泌肿瘤 1 级(G1)、神经内分泌肿瘤 2 级(G2)。

### 1.3 统计学分析

所有数据分析采用 SPSS 18.0 统计学软件完成。对定量资料, 按照其分布形式选择使用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(四分位数间距)进行统计描述, 组间资料比较使用  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验。定性资料采用率(%)进行统计描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NETs 的检出率

2010 年 1 月至 2017 年 8 月乐山市市中区人民医院进行病理检查的患者数为 118 736 例, 期间检出 NETs 患者 144 例, 总检出率为 0.12%。NETs 检出率呈逐年增加的趋势, 尤以 2015~2017 年最近 3 年增长趋势明显; 男女检出比例逐年缩小, 2010 年检出病例的男女性别比为 3:1, 2017 年下降至 1.5:1。各年份详细检出情况见表 1。

表 1 2010~2017 年 NETs 检出率分析

Table 1. Analysis of NETs Detection Rate in 2010~2017

Year	Total case	Detected cases	Detection rate(%)	Male	Female	Sex ratio
2010	12011	4	0.03	3	1	3.00:1
2011	13523	8	0.06	5	3	1.67:1
2012	14387	11	0.08	5	6	0.83:1
2013	15547	22	0.14	13	9	1.44:1
2014	16689	17	0.10	9	8	1.13:1

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Year	Total case	Detected cases	Detection rate( %)	Male	Female	Sex ratio
2015	17724	28	0.16	16	12	1.33:1
2016	18669	34	0.18	15	19	0.79:1
2017	10186	20	0.20	12	8	1.50:1
合计	118736	144	0.12	76	68	1.12:1

### 2.2 NETs 的发病年龄

144 例 NETs 患者的发病年龄 24 ~ 88 岁, 平均年龄(58.2 ± 12.3)岁; 男性发病平均年龄(59.2 ± 11.8)岁, 女性发病年龄(57.1 ± 10.9)岁, 不同性别年龄差异无统计学意义( $t = 1.105, P = 0.271$ )。按照 <30 岁、30 ~ 39 岁、40 ~ 49 岁、50 ~ 59 岁、60 ~ 69 岁、70 ~ 79 岁、≥80 岁分为 7 个年龄组, 各组分别有 7 例(4.86%)、16 例(11.11%)、25 例(17.36%)、38 例(26.39%)、35 例(24.31%)、20 例(13.89%)、3 例(2.08%)。2010 ~ 2017 年各年份 NETs 患者的平均年龄分别为(53.1 ± 11.8)岁、(57.2 ± 12.9)岁、(59.6 ± 13.4)岁、(60.4 ± 14.5)岁、(61.3 ± 11.8)岁、(58.2 ± 13.9)岁、(59.7 ± 11.7)岁、(57.0 ± 14.4)岁。

### 2.3 NETs 的病变部位

本组 NETs 患者的好发部位以胃(43 例, 29.86%)、直肠(37 例, 25.69%)、胰腺(18 例, 12.50%)最为常见。男性 NETs 患者好发于胃(23 例, 30.26%)、直肠(20 例, 26.32%)和阑尾(10 例, 13.16%), 女性 NETs 患者好发于胃(23 例, 33.82%)、直肠(17 例, 25.00%)和胰腺(10 例, 14.71%)。见表 2。

表 4 不同年龄段 NETs 患者病理分型分布比较[n(%)]

Table 4. Comparison of Pathological Distribution of NETs in Different Age Groups[n(%)]

Age group (year)	NET(G1)	NET(G2)	NEC	MANEC	$\chi^2$	P
<30	3(42.86)	1(14.29)	2(28.57)	0(0.00)		
30~39	8(50.00)	3(18.75)	4(25.00)	1(6.25)		
40~49	10(40.00)	2(8.00)	12(48.00)	1(4.00)		
50~59	12(31.58)	3(7.89)	22(57.89)	1(2.63)	17.897	0.119
60~69	13(37.14)	5(14.29)	17(48.57)	0(0.00)		
70~79	1(5.00)	1(5.00)	17(85.00)	1(5.00)		
≥80	1(33.33)	1(33.33)	2(66.67)	0(0.00)		

Because MANEC patients had fewer cases, they were not included in the statistical analysis.

## 3 讨论

神经内分泌肿瘤(NETs)为起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的一类肿瘤,可发生于全身任何的组织和器官。各国流行病学数据显示<sup>[11-13]</sup>,最近

表 2 144 例 NETs 患者发病部位分布

Table 2. Distribution of 144 Cases of NETs

Lesion site	Cases( %)	Male[ n( %)]	Female [ n( %)]
Esophagus	12(8.33)	7(9.21)	5(7.35)
stomach	43(29.86)	23(30.26)	23(33.82)
small intestine	4(2.78)	2(2.63)	2(2.94)
colon	6(4.17)	3(3.95)	3(4.41)
rectum	37(25.69)	20(26.32)	17(25.00)
Liver	4(2.78)	3(3.95)	1(1.47)
pancreas	18(12.50)	8(10.53)	10(14.71)
gallbladder	3(2.08)	0(0.00)	3(4.41)
Appendix	13(9.03)	10(13.16)	3(4.41)
Anus	1(0.69)	0(0.00)	1(1.47)

### 2.4 NETs 的病理分型

本组 144 例 NETs 患者中, NET 患者 64 例(44.44%), 其中 G1 级 48 例、G2 级 16 例, NEC 患者 76 例(52.78%), MANEC 患者 4 例(2.78%)。不同性别 NETs 患者病理分型分布之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.726, P = 0.436$ ), 见表 3; 不同年龄组 NETs 患者病理分型分布之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 17.897, P = 0.119$ ), 见表 4。

表 3 不同性别 NETs 患者病理分型分布比较

Table 3. Comparison of Pathological Distribution of NETs in Different Sexes

Pathological classification	Male [ n( %)]	Female [ n( %)]	$\chi^2$	P
NET(G1)	22(28.95)	26(38.24)		
NET(G2)	7(9.21)	9(13.24)	2.726	0.436
NEC	45(59.21)	31(45.59)		
MANEC	2(2.63)	2(2.94)		

20 年 NETs 的发病率呈明显的上升趋势。然而我国目前尚未建立覆盖全人群的肿瘤发病登记系统,对 NETs 的发病率及变化趋势尚不清楚,国内也缺乏关于 NETs 的大规模人群流行病学数据。因此,探讨 NETs 患者的流行病学分布特征及临床病理特点,对

于 NETs 的临床诊治具有重要的意义。

本研究对 2010 年 1 月至 2017 年 8 月乐山市市中区人民医院病理确诊 NETs 患者 144 例,总检出率为 0.12%;NETs 的检出率呈逐年增加的趋势,尤以 2015~2017 年的最近 3 年增长趋势明显。NETs 的检出率的提高可能与多方面的原因有关<sup>[14-15]</sup>,包括:环境污染、饮食结构的改变、遗传因素以及人口老龄化的影响等导致疾病的检出率提高;同时,随着社会经济的发展,人民健康意识不断增强,主动参与体检的人群比例越来越大,NETs 患者被检出的几率也随着增大;近年来 NETs 相关诊疗指南的发布,临床医师对 NETs 的关注程度及认知程度的不断提高使得以往被忽略、漏诊的 NETs 可以及时发现。本组 NETs 患者中,男性略多于女性,男女检出比例逐年缩小,2010 年检出病例的男女性别比为 3:1,2017 年下降至 1.5:1。与国内其他研究结果基本一致<sup>[16-17]</sup>。

本研究显示,144 例 NETs 患者的发病年龄主要集中在 50~69 岁年龄段,共 73 例(50.69%)。男性患者与女性患者的平均年龄差异无统计学意义。NETs 可以发生于身体的任何部位,本组消化系统 NETs 患者的好发部位以胃(43 例,29.86%)、直肠(37 例,25.69%)、胰腺(18 例,12.50%)最为多见。发病部位的性别分布显示:男性 NETs 患者好发部位依次为:胃、直肠和阑尾,女性好发部位依次为:胃、直肠和胰腺。Yao 等<sup>[5]</sup>对美国 35 825 例 NETs 患者资料分析发现,好发部位依次为直肠、胰腺和胃;西班牙国家癌症登记处统计数据 displays 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤是 NETs 中的最常见类型<sup>[18]</sup>。与国内外研究结果相类似,NETs 发病部位均以消化道尤其是胃肠胰腺部位最为常见<sup>[19]</sup>。病理类型分布中,主要类型为 NEC(76 例,52.78%),其次为 NET 的 G1 级,而 MANEC 患者最少仅 4 例(2.78%)。在不同性别、不同年龄段患者的病理类型分布构成之间均为显示有统计学意义。这与 Yucel 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致,但本研究中样本病例数较少,还需相关大样本流行病学数据进一步证实。

综上所述,消化系统神经内分泌肿瘤(NETs)的临床检出率较低,但近年发病率呈升高趋势,发病年龄主要集中在 50~69 岁中老年人群,发病部位以胃、直肠和胰腺为主,病理类型以 NEC 和 NET G1 级多见。但本研究仅为单中心、回顾性研究,还需要进一步结合流行病学数据加以分析。

**作者声明:**本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

**利益冲突:**本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

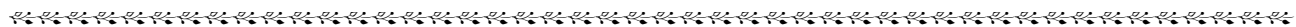
**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

#### [参考文献]

- [1] Kjell O. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology[J]. *Tumori*, 2010, 96(5): 797-801.
- [2] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors; European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1604-1620.
- [3] Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, et al. Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors; Incidental discovery of indolent disease? [J]. *Surgery*, 2015, 158(2): 466-471.
- [4] 王霄,宋争放,姚文秀,等. 胃肠胰神经内分泌瘤的临床病理特点及预后的多因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(18): 1411-1414.
- [5] 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.
- [6] Luke C, Price T, Townsend A, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population [J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(6): 931-938.
- [7] Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 58-64.
- [8] Fred T, Elaine S, Sunil R, et al. WHO classification of tumors of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010: 13.
- [9] Vink AL, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 713-734.
- [10] 2013 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013 版) [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(10): 691-694.
- [11] Desserud KF, Bukholm I, Søreide JA, et al. Compensation Claims for Sub-standard Care of Patients with Gastroentero-pancreatic Neuroendocrine Tumors; A Nationwide Descriptive Study of Cases Between 2005-2016 in Norway [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5667-5671.
- [12] Russolillo N, Viganò L, Razzore P, et al. Survival prognostic factors of gastro-enteric-pancreatic neuroendocrine tumors after pri-

- mary tumor resection in a single tertiary center: Comparison of gastro-enteric and pancreatic locations[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(6):751-757.
- [13] Al-Risi ES, Al-Essry FS, Mula-Abed WS. Chromogranin A as a Biochemical Marker for Neuroendocrine Tumors: A Single Center Experience at Royal Hospital, Oman[J]. Oman Med J, 2017, 32(5):365-370.
- [14] 高欣,许春舫,郭凌川,等. 苏州地区 146 例消化系统神经内分泌肿瘤流行病学和临床病理特征分析[J]. 山东医药,2015,55(44):45-47.
- [15] 玄基泽,陈丹,时畅,等. 大连地区神经内分泌肿瘤的流行病学及临床病理分析[J]. 山东医药,2014,24(2):146-150.
- [16] 郭林杰,唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J]. 胃肠病学,2012,17(5):276-278.
- [17] 高尤亮,王晨,曾德华. 神经内分泌肿瘤 714 例病理分析[J]. 海南医学,2012,24(2):285-287.
- [18] Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). Ann Oncol, 2010, 21:1794-1803.
- [19] 李荷. 胃肠胰-神经内分泌肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2016, 29(6):332-338.
- [20] Yucel B, Babacan NA, Kacan T, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(11):6687-6692.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于变更刊期、增加页码及价格的通知

《肿瘤预防与治疗》杂志自创刊以来深受广大作者、读者的支持与厚爱,随着期刊的发展,本刊收到的稿件逐年增多,在保证期刊质量的同时,为了尽快将作者的最新研究成果发表出来,满足广大作者的需求,同时确保本刊的工作效率,保证期刊内容的时效性,经本刊编辑部商议,在征得主办单位同意并向四川省新闻出版广电局备案后,本刊将于 2019 年 1 月起由双月刊变更为月刊,页码由 90 页增加至 120 页。单本价格变更为单月 15.00 元,全年 180.00 元。特此通知。

本刊编辑部