



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



《协和医学杂志》网络首发论文

题目： 注重从基础研究中汲取胰腺神经内分泌肿瘤诊疗的新思路
作者： 王先泽，平陆，吴文铭
收稿日期： 2024-06-02
网络首发日期： 2024-07-14
引用格式： 王先泽，平陆，吴文铭. 注重从基础研究中汲取胰腺神经内分泌肿瘤诊疗的新思路[J/OL]. 协和医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.5882.R.20240711.1339.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

述评

注重从基础研究中汲取胰腺神经内分泌肿瘤诊疗的新思路

王先泽¹, 平陆¹, 吴文铭^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院¹基本外科²疑难重症及罕见病国家重点实验室,
北京 100730

通信作者: 吴文铭, E-mail: doctorwuu@126.com

【摘要】胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN) 是最常见的消化系统神经内分泌肿瘤, 具有复杂的临床表现和高度异质性, 仅从临床角度对其诊疗策略进行归纳总结具有一定难度。近 20 年来, pNEN 的基础研究得到了深入发展, 进而推动其理论体系和诊疗策略不断进步, 显著提高了 pNEN 的治疗效果。本文通过回顾近年来 pNEN 相关基础研究进展, 深入探讨基础研究对 pNEN 临床诊疗的推动作用: 一方面, 基础研究的发展可进一步揭示 pNEN 差异性生物学行为的本质, 为临床提供参考; 另一方面, 参考其他肿瘤领域可迁移性的基础研究成果, 也是辅助提升 pNEN 临床诊疗水平的捷径。

【关键词】胰腺神经内分泌肿瘤; 精准诊疗; 肿瘤类器官; 液体活检; 影像组学; 免疫治疗

【中图分类号】R735.9; R58 【文献标识码】A

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0386

Deriving New Ideas for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms from Basic Research

WANG Xianze¹, PING Lu¹, WU Wenming^{1,2}

¹Department of General Surgery, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WU Wenming, E-mail: doctorwuu@126.com

基金项目: 国家自然科学基金 (82141102); 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-A-134)

【Abstract】 Pancreatic neuroendocrine neoplasm (pNEN) is the most common neuroendocrine tumor in the digestive system. The heterogeneity of pNEN makes it difficult to summarize diagnostic and therapeutic strategies only based on clinical experience. Over the past 20 years, basic research on pNEN has been well developed, which in turn has promoted its theoretical system and diagnostic and therapeutic strategies, significantly improving the therapeutic efficacy of pNEN. In this paper, we review the development of basic research on pNEN in recent years and discuss its role in clinical diagnosis and treatment. On the one hand, the development of basic research can further reveal the nature of the differential biological behavior of pNEN and provide clinical reference; on the other hand, reference to the migratory basic research results in other tumor fields is also conducive to improving the clinical diagnosis and treatment level of pNEN.

【Key words】 pancreatic neuroendocrine neoplasm; precision medicine; tumor organoid; liquid biopsy; radiomics; immunotherapy

Funding: National Natural Science Foundation of China (82141102); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-A-134)

胰腺神经内分泌肿瘤（pancreatic neuroendocrine neoplasm, pNEN）约占胰腺肿瘤的 3%~5%，其不仅是最常见的消化系统神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN），也是该类肿瘤复杂生物学特征的典型代表。“肿瘤异质性”是 pNEN 最显著的特点：功能方面，pNEN 可分为功能性肿瘤和无功能性肿瘤，且功能性肿瘤可分泌不同激素；发病机制方面，pNEN 既可表现为散发，亦可伴发于其他遗传综合征；病理方面，pNEN 可分为 G1、G2 及 G3 级胰腺神经内分泌瘤（pancreatic neuroendocrine tumor, pNET）和胰腺神经内分泌癌（pancreatic neuroendocrine cancer, pNEC），且病理分级可表现出时空异质性^[1]。

NEN 复杂的临床表现使得人们单独从临床角度对其进行归纳、理解变得异常困难。1907 年 Oberndorfer 教授首次命名了该类疾病，其后数十年间，NEN 领域相关研究并无突破性进展，理论体系和诊疗策略也与其他肿瘤并无二致。随着 20 世纪 90 年代“bench to bedside”理念的提出，近 20 年来，人们对 NEN 的基础研究投入显著增加，在欧洲神经内分泌肿瘤学会（European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS）年会中，基础研究领域的摘要占比高达 18%。伴随着基础研究的突破，大量临床研究不断涌现，NEN 的疾病相关理论体系日益清晰、诊疗策略日臻完善，继而使得疾病的治疗效果获得较大提高。

本文将以 pNEN 为主要切入点，通过回顾近年该领域的重要基础研究进展，进一步阐述基础研究对 NEN 临床诊疗的重要价值，以及如何从基础研究结果中汲取疾病诊疗的新思路。

1 基于神经内分泌肿瘤特定临床问题的基础研究

从 pNEN 诊疗过程中的具体临床问题出发，利用基础研究揭示临床现象的“本质”，进而开展针对性临床研究，是推动 pNEN 临床诊疗进步的主要动力。

1.1 pNEN 基础研究推动病理诊断标准更加符合临床实践

病理诊断是 pNEN 治疗的基石。2010 年，WHO 提出了相对成熟的基于肿瘤细胞“分化”和“增殖”的病理分类、分级标准。但由于病理组织形态学信息的“密度”和“维度”存在难以突破的瓶颈，该标准在临床实践中仍面临诸多挑战。例如，目前学界普遍认为 pNET G1/G2/G3 存在病因的相关性及病理演变的连续性，而 pNET 与 pNEC 则相对独立；但同时，临床中却有“NEC 样 G3”“肿瘤伴神经内分泌分化（neuroendocrine differentiation, NED）”等特殊病理现象的

报道，而“混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤（mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, MiNEN）”这一病理亚型也始终缺乏令人信服的发病假说和客观诊断标准。对此，分子病理学技术无疑能够很好地弥补单纯形态学评估的不足，而分子病理学技术进步的驱动力则是相关基础研究的开展。自2015年起，多项研究从基因突变、基因表达、转录调控因子、表观遗传学等多个角度对pNEN的异质性进行解析，并将肿瘤异质性特征凝练为 α 细胞特征、 β 细胞特征和中间体特征，并在临床队列中得到了验证^[2-5]。受此类研究的影响，2022年，WHO病理分级、分类标准开始接纳并推崇“基于遗传学特征对pNEN进行分型”的观点^[6]；同时，临床也开始验证基于此类研究得到的特征标志物（如ARX、PDX-1等）对pNEN患者预后评估的价值^[7]。不仅如此，多组学方法也进一步证实了pNET与pNEC在病因上的独立性。有研究提出，pNEC存在“导管亚型（ductal-type）”和“腺泡亚型（acinar-type）”，不仅支持了pNEC的非神经内分泌细胞起源的观点，也提示pNEC可能存在更加复杂的发生机制^[8]。此外，相关研究还提出，pNEC中与神经内分泌分化相关转录因子（如SOX）的过表达可能通过增加细胞谱系可塑性（lineage plasticity）的方式模糊pNEC与胰腺导管腺癌的界限^[8-9]，此类结果可能进一步为MiNEN、NED等棘手问题提供更多的研究思路。

1.2 pNEN 基础研究推动精准诊疗策略更加明晰

精准治疗理念在pNEN中的实践仍处于起步阶段。虽然Scarpa等^[10]早已对pNEN的突变谱进行了全面描述，但由于pNEN的肿瘤突变负荷较低、缺乏典型的高频突变基因，且低级别pNEN的可操作突变（actionable mutation）相对有限，故临床中pNEN患者的药物治疗选择通常并不依赖于基因检测结果。然而，NEN中潜在可操作突变基因的数量会随着病理级别的升高而增加。2024年ENETS年会报道，具有ESCAT（ESMO scale for clinical actionability of molecular targets）I~IV类突变的进展期NEN患者能够显著从靶向治疗中获益，提示推动pNEN的精准治疗切实可行。除指导药物治疗选择外，突变基因还有很强的治疗方案制定、疗效评价和预后评估价值。例如，多项基础研究发现，pNEN具有较高频的DAXX/ATRX突变和端粒替代延长现象，进一步的临床研究则发现其与肿瘤转移、复发相关，且在直径 ≤ 2 cm的无功能pNEN中保持着良好的预测效能。倘若上

述特征在肿瘤穿刺病理中仍具有较高一致性，则 pNEN 的“直径原则”很可能在未来发生改变。类似的，遗传相关性 pNEN 也有源于其特殊发病机制的重要分子事件。以伴发于多发性内分泌肿瘤综合征 I 型的 pNEN 为例，既往研究及 2024 年 ENETS 年会报道，携带 MEN 基因 2 号外显子突变的患者，其发生肿瘤远处转移的风险更高^[11]；携带 JunD 与 CHES1 基因突变的患者，可能因相应蛋白与 menin 蛋白交互异常而导致肿瘤具有更强的侵袭行为^[12]。上述研究进一步明确了 pNEN 的危险分层，为在特定场景下更精准地把握手术指征提供了新证据。此外，研究提示烷化剂可诱导肿瘤通过错配修复缺陷增加肿瘤突变负荷并出现高突变表型^[13]，预示着基因检测在 pNEN 治疗中存在更加广泛的介入时机和临床应用场景。除直接利用突变基因实现精准治疗外，也有学者在不依赖可操作突变的前提下以调控肿瘤异常表型的主调节蛋白（master regulator protein）为切入点筛选干预靶点，并在胃肠胰神经内分泌肿瘤（gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN）中获得了出色的药物敏感性预测和验证结果，为 pNEN 患者的精准治疗开辟了全新思路^[14]。上述基础研究结论不仅勾勒了 pNEN 精准治疗的蓝图，也为在多线治疗失败的 pNET G1/G2 患者及初诊的 pNET G3、pNEC 患者中积极开展基因检测提供了依据，并从宏观角度为制定 pNEN 患者的精准治疗策略指明了方向。

深入研究功能性 pNEN 激素的异常分泌机制、挖掘新的药物治疗靶点，是探寻此类患者手术替代治疗方案、改善患者治疗现状的重要研究方向。以胰岛素瘤为例，近年来基础研究的主要领域包括对胰岛素分泌及调控机制的进一步探索，如 Merrins 等^[15]提出的胰岛素调控的“代谢振荡模型（Mito_{Cat}-Mito_{Ox} model）”以及对胰岛素瘤激素异常分泌机制的研究（包括胰岛素合成增加、胰岛素颗粒胞吐过程激活、血糖反馈调节机制失衡等）。近 5 年最具突破性的研究，是通过多组学技术（如全外显子组、全转录组、甲基化组）和单细胞层面的研究（如单细胞 RNA 测序、单细胞 ATAC 测序），证实了 β 细胞及胰岛素瘤存在功能异质性^[16]；2023 年美国胰腺学会年会也曾报道基于胰岛素瘤患者血糖谱异质性的研究，从宏观角度印证了上述基础研究的结果。从激素异常分泌的具体机制出发，探索新的靶向治疗药物，既可填补功能性 pNEN 治疗的空白，也可能为其他激素异常分泌相关疾病的研究提供新方向^[17]。

1.3 pNEN 基础研究推动临床前研究模型日臻完善

临床前研究模型的相对匮乏是 pNEN 领域基础研究进展相对缓慢的重要原因。目前, pNEN 主要的细胞学研究模型包括 BON-1、QGP-1 等细胞系, 但无论从细胞系来源层面^[18-19]、基因突变层面^[20]还是转录特征层面^[21], 这些常用细胞与临床相比仍存在比较明显的“失真”, 其所反映的肿瘤生物学特征的广度也存在较大局限。动物模型方面, RIP1-Tag2 等小鼠模型虽然能够实现小鼠胰腺自发成瘤并模拟激素异常分泌过程, 但其造模原理与临床实际亦有较大差别, 难以开展更加深入的研究。近些年, 诸多大规模测序结果的公布促使学者不断改进现有模型, 使其更加贴近肿瘤真实的发病机制, 如 Men1 或 Vhl 敲除模型、ATP4A 失活模型、Akt 或 c-Myc 激活模型等^[22]。但构造此类模型的时间及经济成本高、模型特征与临床实际仍有一定差别。相较而言, 类器官和异种移植物模型则在 pNEN 领域更具发展和应用潜力, 甚至是 NEN 领域临床前研究模型的最佳方案。2020 年, 日本团队建立了完整的泛 NEN 类器官生物资源库^[23], 并基于类器官利用多组学测序技术进一步揭示了 NET 与 NEC、肿瘤原发灶与转移灶的异质性。ENETS 年会最新公布的部分研究也成功构造了 GEP-NET G1/G2 的类器官模型, 以及通过鸡胚绒毛尿囊膜移植瘤手段极大地提升了临床前模型的构建效率和成功率。这些工作不仅为 pNEN 的各类基础研究提供了平台, 也为开展临床药物研究、甚至大规模药筛提供了技术支撑。

2 其他领域基础研究在神经内分泌肿瘤中的拓展应用

结合其他肿瘤相关领域的基础研究进展, 探索其在 NEN 诊疗中的拓展应用, 是提升 pNEN 临床诊疗水平的捷径。

2.1 肿瘤标志物领域相关研究

肿瘤液体活检技术在其他瘤种中已十分普遍, 而 pNEN 的血清学检查仍依赖嗜铬粒蛋白 A 与神经元特异性烯醇化酶, 且其诊断效能及临床应用较为有限^[24-27]。随着肿瘤液体活检技术的进步, 新的多组学检测技术及标志物筛选技术也在 pNEN 的液体活检中得到了应用。例如, 诸多研究已经证实, 基于 pNEN 患者外周血 mRNA 检测的 NETest 技术能够极大提升 pNEN 的临床诊断、疗效评估、复发监测及预后预测的准确性^[28-32], 可能是未来最具临床推广潜力的血清学评估手段之一。此外, 有团队在 2024 年的 ENETS 年会中报道了基于代谢组学方法探

究 pNEN 代谢异常状态的研究结果,并尝试挖掘具有表征疾病代谢特点的新型代谢标志物,或通过特定代谢产物的含量变化预测疾病复发;还有团队从外泌体 RNA 测序角度挖掘了能够预测多发性内分泌肿瘤综合征 I 型相关 pNEN 患者预后的分子标志物;其他团队则尝试利用循环肿瘤 DNA 检测技术,以期跟踪肿瘤进展、揭示肿瘤演变的分子机制提供新方法。

2.2 人工智能领域相关研究

基于人工智能的影像组学技术是近年来的研究热点。目前,该技术不但能够较好地完成肿瘤的诊断及鉴别诊断任务,甚至在肿瘤早期筛查中也有令人欣喜的成果^[33],而此类技术在 pNEN 的相关研究中也同样得到了应用。例如,人工智能影像组学技术能够在 pNEN 中实现组织病理分级预测^[34]、NET 与 NEC 鉴别诊断^[35]、术前淋巴结转移情况评估^[36]、特定靶向治疗的疗效预测^[37]、在单次扫描下完成双示踪剂 PET/CT 检查^[38]等。此外,基于 CT 的肝转移灶定量评估也可用于预测肿瘤的不良组织学特征和代谢行为^[39],且 CT 重建能够为合并肝转移的中晚期 pNEN 患者的手术规划提供帮助^[40]。除直接的临床价值外,此类技术进步和应用场景的拓展也突出了学科交叉、多领域合作在疾病诊疗模式变革中的关键意义。

2.3 免疫治疗领域相关研究

免疫治疗已在多种肿瘤中取得了令人瞩目的效果,其在 NEN 中的应用价值自然也得到了学界关注。免疫治疗在 Merkel 细胞癌中已取得明显进展^[41-43],但其在 pNEN 中的应用仍在探索阶段。就 pNEN 的免疫微环境而言,PD-1、PD-L1 等的表达在 pNEN 中整体较低,在 G1、G2 肿瘤中尤甚,但 G3 患者的 PD-L1 表达显著更高^[44-47];此外,pNET G3 患者有更高的肿瘤突变负荷级微卫星高度不稳定状态^[48],而 NEC 则表达更多的肿瘤抗原^[49]。上述研究为免疫治疗在高级别 pNEN 中的应用奠定了理论基础。在实际临床应用中,免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)有限的循证医学证据与上述理论呈现出一致性。DUNE 研究在 32 例 G1、G2 级 pNEN 以及 33 例 G3 级胃肠胰 NEN 中研究了度伐利尤单抗联合替西木单抗的作用,显示 G3 级具有更高的客观缓解率(9.1% : 6.3%)^[50];索凡替尼联合特瑞普利单抗在泛 NET 与 NEC 中的疗效研究结果也显示,NEC 相比 NET 部分缓解率更高(33.3% : 21.0%)^[51]。但现阶段 ICI 的单药疗

效仍不尽人意, Keynote-158 研究探索了帕博利珠单抗在 40 例进展期 pNEN 中的疗效, 仅有 3 例部分缓解^[52]。虽然 ICI 在 pNEN 中的前期研究结果仍相对有限、疗效仍有待提高, 但可以肯定的是, 其他瘤种中 ICI 治疗的前期经验以及众多基础研究中挖掘的 ICI 增敏机制, 将为 pNEN 的免疫治疗提供更多灵感。

3 小结与展望

相较于其他肿瘤, NEN 相对罕见且异质性极强, 若想通过构建大样本 NEN 队列得到高质量循证医学证据显然存在较大困难。因此, 笔者建议, 应注重基础研究在 NEN 临床诊疗中的价值, 以高质量基础研究成果为切入点, 利用更少的病例资源获取更加明确的临床革新方向, 进而摆脱对传统肿瘤学研究路径的依赖。

在现代医学中, 基础研究成果对于推动临床诊疗水平的进步具有至关重要的作用。临床医生身处医疗实践的前沿, 因此有机会观察到现有诊疗手段、诊疗理念难以解决或解释的关键问题, 而这些问题往往隐藏着深刻、重要的生物学机制, 必须通过基础研究从更高的维度进行解析。与此同时, 从这些抽象的基础研究成果出发, 临床医生和基础研究者均可汲取疾病诊疗的新思路, 共同设计临床验证实验或临床转化研究, 从而推动基础研究成果快速应用于临床实践, 继而改善患者的预后和生活质量。

作者贡献: 王先泽、平陆负责文献检索、论文撰写及修订; 吴文铭负责论文构思及终审校对。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chi Y H B L, Jiang L M, Shi S S, et al. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine liver metastases[J]. *J Pancreatol*, 2023, 6(4): 139-150.
- [2] Chan C S, Laddha S V, Lewis P W, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4158.
- [3] Sadanandam A, Wullschleger S, Lyssiotis C A, et al. A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1296-1313.
- [4] Cejas P, Drier Y, Dreijerink K M A, et al. Enhancer signatures stratify and predict outcomes of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1260-1265.
- [5] Di Domenico A, Pipinikas C P, Maire R S, et al. Epigenetic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours reveals distinct cells of origin and means of tumour progression[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 740.
- [6] Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 115-154.
- [7] Neyaz A, Crotty R, Rickelt S, et al. Predicting recurrence in pancreatic neuroendocrine tumours: role of ARX and alternative lengthening of telomeres (ALT)[J]. *Histopathology*, 2023, 83(4): 546-558.
- [8] Yachida S, Totoki Y, Noë M, et al. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3): 692-711.
- [9] Mu P, Zhang Z D, Benelli M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer[J]. *Science*, 2017, 355(6320): 84-88.
- [10] Scarpa A, Chang D K, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 65-71.
- [11] Christakis I, Qiu W, Hyde S M, et al. Genotype-phenotype pancreatic neuroendocrine tumor relationship in multiple endocrine neoplasia type 1 patients: a 23-year experience at a single institution[J]. *Surgery*, 2018, 163(1): 212-217.
- [12] Niederle B, Selberherr A, Bartsch D K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome-an international consensus statement[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(7): 609-630.
- [13] Backman S, Botling J, Nord H, et al. The evolutionary history of metastatic pancreatic neuroendocrine tumours reveals a therapy driven route to high-grade transformation[J/OL]. *medRxiv*: 1-30. <https://doi.org/10.1101/2024.01.08.24300723>. DOI: 10.1101/2024.01.08.24300723.
- [14] Alvarez M J, Subramaniam P S, Tang L H, et al. A precision oncology approach to the pharmacological targeting of mechanistic dependencies in neuroendocrine tumors[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(7): 979-989.
- [15] Merrins M J, Corkey B E, Kibbey R G, et al. Metabolic cycles and signals for insulin secretion[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(7): 947-968.
- [16] Benninger R K P, Kravets V. The physiological role of β -cell heterogeneity in pancreatic islet function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(1): 9-22.
- [17] Gendaszewska-Darmach E, Drzazga A, Koziółkiewicz M. Targeting GPCRs activated by fatty acid-derived lipids in type 2 diabetes[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(10): 915-929.
- [18] Imam H, Eriksson B, Lukinius A, et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs[J]. *Acta Oncol*, 1997, 36(6): 607-614.
- [19] Kaku M, Nishiyama T, Yagawa K, et al. Establishment of a carcinoembryonic antigen-producing cell line from human pancreatic carcinoma[J]. *Gan*, 1980, 71(5): 596-601.
- [20] Vandamme T, Peeters M, Dogan F, et al. Whole-exome characterization of pancreatic neuroendocrine tumor

- cell lines BON-1 and QGP-1[J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(2): 137-147.
- [21] Luley K B, Biedermann S B, Künstner A, et al. A comprehensive molecular characterization of the pancreatic neuroendocrine tumor cell lines BON-1 and QGP-1[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 691.
- [22] Detjen K, Hammerich L, Özdirik B, et al. Models of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: current status and future directions[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(3): 217-236.
- [23] Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, et al. An organoid biobank of neuroendocrine neoplasms enables genotype-phenotype mapping[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1420-1435.e21.
- [24] Deftos L J. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker[J]. *Endocr Rev*, 1991, 12(2): 181-187.
- [25] O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers[J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 90(2): 194-202.
- [26] Zouli C, Zisimopoulou E, Chrisoulidou A. Biomarkers in neuroendocrine neoplasms[J]. *Hell J Nucl Med*, 2023, 26(Suppl): 44-48.
- [27] Faias S, Prazeres S, Cunha M, et al. Chromogranin a and NSE in cystic pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(4): 101601.
- [28] Modlin I M, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4): 615-628.
- [29] Al-Toubah T, Cives M, Valone T, et al. Sensitivity and specificity of the NETest: a validation study[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(6): 580-585.
- [30] Bodei L, Kidd M S, Singh A, et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 895-906.
- [31] Partelli S, Andreasi V, Muffatti F, et al. Circulating neuroendocrine gene transcripts (NETest): a postoperative strategy for early identification of the efficacy of radical surgery for pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(10): 3928-3936.
- [32] Van Treijen M J C, Van Der Zee D, Heeres B C, et al. Blood molecular genomic analysis predicts the disease course of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients: a validation study of the predictive value of the NETest®[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(6): 586-598.
- [33] Cao K, Xia Y D, Yao J W, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning[J]. *Nat Med*, 2023, 29(12): 3033-3043.
- [34] Dong Y, Yang D H, Tian X F, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of tumor grades by radiomics models based on ultrasound images[J]. *Br J Radiol*, 2023, 96(1149): 20220783.
- [35] Wang Y D, Hu X F, Shi S Y, et al. Utility of quantitative metrics from dual-layer spectral-detector CT for differentiation of pancreatic neuroendocrine tumor and neuroendocrine carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 218(6): 999-1009.
- [36] Gu W C, Chen Y L, Zhu H B, et al. Development and validation of CT-based radiomics deep learning signatures to predict lymph node metastasis in non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a multicohort study[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 65: 102269.
- [37] Yao J C, Phan A T, Hess K, et al. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2015, 44(2): 190-197.
- [38] Ding W X, Yu J Y, Zheng C J, et al. Machine learning-based noninvasive quantification of single-imaging session dual-tracer ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-DOTATATE dynamic PET-CT in oncology[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(2): 347-359.

- [39]Beleù A, Rizzo G, De Robertis R, et al. Liver tumor burden in pancreatic neuroendocrine tumors: CT features and texture analysis in the prediction of tumor grade and ¹⁸F-FDG uptake[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1486.
- [40]Hess G F, Soysal S D, Nicolas G, et al. Surgical strategy based on radiological 3D reconstruction in a giant metastatic neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report of an interdisciplinary approach[J]. *Case Rep Surg*, 2021, 2021: 8811155.
- [41]Lu M, Zhang P P, Zhang Y Q, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of toripalimab in patients with recurrent or metastatic neuroendocrine neoplasms: a multiple-center phase Ib trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2337-2345.
- [42]Nghiem P T, Bhatia S, Lipson E J, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2542-2552.
- [43]Kaufman H L, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1374-1385.
- [44]Da Silva A, Bowden M, Zhang S, et al. Characterization of the neuroendocrine tumor immune microenvironment[J]. *Pancreas*, 2018, 47(9): 1123-1129.
- [45]Cavalcanti E, Armentano R, Valentini A M, et al. Role of PD-L1 expression as a biomarker for GEP neuroendocrine neoplasm grading[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3004.
- [46]Ferrata M, Schad A, Zimmer S, 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.
- [47]Busse A, Mochmann L H, Spenke C, et al. Immunoprofiling in neuroendocrine neoplasms unveil immunosuppressive microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3448.
- [48]Puccini A, Poonman K, Salem M E, et al. Comprehensive genomic profiling of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs)[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(22): 5943-5951.
- [49]Vijayvergia N, Boland P M, Handorf E, et al. Molecular profiling of neuroendocrine malignancies to identify prognostic and therapeutic markers: a Fox Chase Cancer Center Pilot Study[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(5): 564-570.
- [50]Capdevila J, Hernando J, Teule A, et al. Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic and lung origin[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2973.
- [51]Zhang P P, Shi S, Xu J M, et al. Surufatinib plus toripalimab in patients with advanced neuroendocrine tumours and neuroendocrine carcinomas: an open-label, single-arm, multi-cohort phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 199: 113539.
- [52]Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2124-2130.

(收稿: 2024-06-02 录用: 2024-07-08)
(本文编辑: 李娜)