

胰腺神经内分泌肿瘤病因学及基因分型

韩 序, 楼文晖

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

通信作者: 楼文晖 电话: 021-64041990, E-mail: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 大量研究发现, 染色体重塑相关基因 (*ATRX/DAXX*、*ARID1A*)、*MEN-1* 基因、DNA 损伤修复基因 (*MUTYH*) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关基因的异常改变共同参与了无功能性胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasia, pNEN) 的发生发展。作为功能性 pNEN 的代表, 胰岛素瘤常出现拷贝数异常, 伴随转录因子 *YY1* 的热点突变。驱动基因突变、DNA 损伤修复、DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和端粒替代延长机制激活等表观遗传学的异常改变以及相关信号通路的异常激活协同引起 pNEN 增殖和侵袭。这些分子机制及基因分型具有十分重要的意义, 可为临床个体化综合治疗和预后判断提供依据, 使更多的 pNEN 患者从精准医学中获益。

【关键词】 神经内分泌肿瘤; 胰腺; 分子机制; 基因突变; 表观遗传学

【中图分类号】 R58 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)04-0377-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.004

Advances in Research on Genotyping and the Molecular Mechanism of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasias

HAN Xu, LOU Wen-hui

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: LOU Wen-hui Tel: 86-21-64041990, E-mail: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Genomic sequencing studies have led to an increased understanding of the genotyping and molecular biology of pancreatic neuroendocrine neoplasias (pNENs). Recent studies reported that *ATRX* (α -thalassaemia/mental retardation syndrome X-linked)/*DAXX* (death-domain associated protein), *ARID1A* (AT-rich interactive domain-containing protein 1A, BAF250A), *MUTYH* (mutY homolog), and *MEN-1* (multiple endocrine neoplasia type 1) genes are remarkably mutated in non-functional pNENs, as well as genes encoding core components of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. As a representative of functional pNENs, insulinomas had CNV amplifications and copy neutral with *YY1* (Yin Yang 1) gene mutations. These mutated genes are involved in aberrations of chromatin remodeling, DNA damage repair, histone modification, and telomere maintenance, and thus might contribute to tumorigenesis and ultimately to the progression of pNENs characterized by divergent phenotypes. Differentiating genotypic subtypes of pNENs plays an important role in prognostication. Future therapies might be based on recent advances in molecular genotyping and mechanism.

【Key words】 neuroendocrine neoplasia; pancreas; molecular mechanism; genetics; epigenetics

Med J PUMCH, 2020, 11(4): 377-382

胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine neoplasia, pNEN) 是一类起源于胚胎神经内分泌细胞和肽能神经元的具有显著异质性的肿瘤, 约占胰腺原发性肿瘤的 4%~5%^[1-2]。近 30 年来, 随着影像学、内镜和生物标志物等检测技术的应用, pNEN 的检出率显著提高^[1-3], 绝大部分为无功能性 pNEN (non-functional pNEN, NF-pNEN), 少部分为功能性 pNEN (functional pNEN, F-pNEN), 包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高糖素瘤、血管活性肠肽瘤等。高分化 NF-pNEN 和低分化胰腺神经内分泌癌 (pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC) 的遗传学特征具有差异, 两者基因组异质性驱动了各自肿瘤的形成、生长和进展。低分化 pNEC 常出现 TP53 和 RB1 基因突变, 导致 pNEC 具有很强的侵袭和转移能力^[4]。而 ATRX/DAXX 和 MEN-1 等基因改变在高分化 NF-pNEN 患者中更为常见^[5-6]。

虽然 pNEN 总体检出率显著提高, 但国内对此类疾病的认识相对局限, 其发病机制尚未完全阐明。下一代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 的快速发展加速了人们对 pNEN 分子机制及基因分型的认识^[5]。大量研究发现, pNEN 的发生发展与驱动基因突变、DNA 损伤修复、DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和端粒替代延长 (alternative lengthening of telomeres, ALT) 机制激活等表观遗传学异常改变及相关信号通路的异常激活密切相关。本文综述 pNEN 的病因学及基因分型研究进展, 以期为临床个体化综合治疗和预后判断提供依据, 使更多的 pNEN 患者从精准医学中获益。

1 染色体重塑相关基因

发病时间较长、集中于单个基因位点的热点驱动突变较少和肿瘤异质性是 pNEN 的典型特征, 组蛋白修饰、染色体重塑和 ALT 机制激活等表观遗传学的异常修饰使染色体变异致肿瘤相关信号通路的异常激活是 pNEN 肿瘤发生的重要始因。

1.1 ATRX/DAXX 基因

发现 ATRX 和 DAXX 基因突变在 pNEN 中的作用具有重大意义。2017 年, Scarpa 等^[5]通过对 102 例 pNEN 患者进行全基因组测序, 发现体细胞基因突变与 DNA 损伤修复、染色体重塑、端粒功能及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路紧密联系, 常见于 ATRX、DAXX 和 MEN-1 基因。而常见的胚系突变见于 MUTYH 和

MEN-1 基因, 另外, 异常端粒延长、拷贝数变异发生率也较为频繁。ATRX/DAXX 体细胞突变常见于延长的端粒酶, 缩短的端粒酶中 ATRX/DAXX 突变较少, 但染色体碎裂和基因融合较多。Jiao 等^[6]通过大规模全外显子组测序研究证实, 60% 以上的 pNEN 患者存在 1~3 个参与染色质修饰相关基因的体细胞突变, 其中最常见的是 ATRX 和 DAXX。最近北京协和医院整合分析了 127 例 NF-pNEN, 研究亦表明 NF-pNEN 也会发生拷贝数异常, 同时伴随 DAXX/ATRX 基因突变, 且两者可准确预测患者术后复发风险^[7]。大部分 pNEN 中 ATRX 和 DAXX 的移码突变和无义突变均可致蛋白表达的完全缺失, 更重要的是, ATRX/DAXX 和 MEN-1 基因异常与患者生存预后明显相关。Chan 等^[8]指出, ATRX/DAXX 和 MEN-1 基因突变与 NF-pNEN 的 α 细胞起源相关, 且此类患者的预后较野生型基因突变差。北京协和医院另一项研究提示, 中国人 pNEN 中 ATRX/DAXX 和 MEN-1 基因突变常伴随 ABCC8 和 KLKB1 基因突变^[9]。

DAXX 为特异性组蛋白伴侣, 可引导组蛋白 H3.3 沉积在臂间和端粒异染色质上; ATRX 是 SWI/SNF 家族中染色质重塑三磷酸腺苷酶^[10], 两者均与 ALT 机制激活相关, 即 ATRX/DAXX 基因编码的多功能 ATRX-DAXX 蛋白复合体与组蛋白 H3.3 在异染色质区域结合进一步参与染色质重塑。这些 DNA 区域包含染色体末端的端粒结构与其他活性基因富含鸟嘌呤的重复序列结合后, 将进一步抑制相关基因的表达^[11]。该基因重复序列具有其特性, 例如 DNA 转折, 可抑制染色质与核小体结合, ATRX-DAXX 复合体可能通过不依赖复制的方式组建含有 H3.3 的核小体, 如核小体有缺陷则可导致 DNA 损伤和基因组不稳定; 同时, 在染色体末端端粒处, 亦需 ATRX-DAXX 复合体抑制缺陷 DNA 进行修复, 而突变形成的复合体不能抑制缺陷 DNA 的修复, 以致端粒融合的发生。此外, ATRX 基因突变会致在染色体有丝分裂过程中发生染色质中板集合、染色质凝聚以及着丝粒功能异常, 这些异常改变均可引起染色体变异导致 pNEN 的发生。

ATRX/DAXX 高频失活性突变与 ALT 机制密切相关, 后者不依赖端粒酶而通过同源重组维持端粒长度, 致细胞永生化与肿瘤发生。近期一项大样本研究对 149 例临床样本通过免疫组化和端粒荧光原位杂交, 证实 ATRX-DAXX 的表达缺失和 ALT 激活与 pNEN 患者复发转移及生存期缩短相关, 亦与恶性临床病理学特征相关^[12]。Singhi 等^[13]对 52 例 pNEN 患

者的 192 个转移灶进行免疫组化染色发现, 52% 出现了 ATRX/DAXX 基因表达缺失, ATRX/DAXX 和 ALT 异常均与患者生存期缩短显著相关。Kim 等^[14]发现, pNEN 患者中 ATRX/DAXX 失活和 ALT 激活频率分别为 19.3% 和 20.8%, 两者与肿瘤高分级、神经血管侵犯、肝转移等恶性临床病理学特征相关, 亦与预后生存相关。Roy 等^[15]对 19 例 pNEN 肝转移灶进行全外显子测序, 揭示了染色体重塑相关基因 ATRX/DAXX、ARID1A、SETD2 的高频突变, 其与 pNEN 发生远处转移密切相关。Pea 等^[16]对 87 例肿瘤直径小于 3 cm 且分化良好的 pNEN 进行分析, 同样发现 ALT 活化是此类人群发生肝转移的独立危险因素之一; 更重要的是, ALT 活化合并染色体扩增、拷贝数平衡的杂合性缺失、DAXX 突变的亚组患者肝转移发生率达 73%, 显著高于无上述分子事件者。

1.2 ARID1A 基因

另外一个重要的染色体重塑相关基因是 ARID1A 基因, 其为 ATP 依赖的染色质重塑复合物 SWI/SNF 最重要的亚基, 一般通过 C-端结构域与 BRG1/BRM 相互作用而形成染色质重塑复合物, 发挥肿瘤抑制作用。ARID1A 基因在多种肿瘤如卵巢癌、膀胱癌、肝癌、胃癌中存在高频失活性 (loss-of-function, LOF) 突变和蛋白缺失现象, 说明其在肿瘤发生过程中具有重要作用^[17]。小鼠模型上 ARID1A 缺失可导致胰腺炎、胰腺上皮内瘤变和囊性肿瘤形成^[18]。本中心和北京协和医院的研究均证实 ARID1A 的变异参与了 pNEN 的发生发展, 阐明其在中国人 pNEN 中表达显著缺失, 且与恶性临床病理学特征相关^[19-20]。ARID1A 调节的靶基因及其在肿瘤抑制中的作用以及 ARID1A 在基因组稳定性保持中的作用和机制均需进一步阐明。

2 MEN-1 基因

MEN-1 基因定位于 11q13, 其在进化过程中高度保守, 编码蛋白称为 menin, menin 参与转录调控, 维持基因组稳态性并参与增殖。90% 带有 MEN-1 基因胚系突变的患者终会发展为多发内分泌肿瘤 1 型, 另外, 部分散发型 pNEN 也会出现 MEN-1 基因突变。多发内分泌肿瘤 1 型是一种常染色体显性遗传综合征, 具有高外显率, 临床表现多样。多发内分泌肿瘤 1 型大部分突变是无义突变和移码突变, 最终导致编码 menin 蛋白质截短^[20]。动物实验发现, MEN-1 敲除的小鼠模型会自发形成 pNEN^[21]。Scarpa

等^[5]和 Jiao 等^[6]的研究均提示约有 40% 的 pNEN 患者存在 MEN-1 基因突变。MEN-1 基因突变导致的 menin 表达缺失或核转位异常会引起一系列信号通路紊乱, 进而引起包括 pNEN 在内的全身内分泌系统疾病。menin 在细胞核中与许多转录因子相互作用, 直接或间接参与组蛋白甲基化修饰和染色体重塑等表观遗传调控过程, 对靶基因正常转录和细胞表型的维持起关键调控作用。肿瘤染色体易位让染色质结合蛋白丢失了重要的结构域, 导致其募集 SWI/SNF 复合物的能力丧失, 从而使染色质结合蛋白的调控基因转录功能受到破坏^[22]。在 pNEN 合并多发内分泌肿瘤 1 型的患者中, menin 蛋白可能通过编码 cyclin B2 启动区的组蛋白修饰, 影响组蛋白 H3 乙酰化及 H3K4me3 的甲基化水平进而起调控作用^[23]。menin 也可募集精氨酸甲基转移酶 (arginine methyltransferase 5, PRMT5) 至 Hedgehog 信号通路关键因子 Gas1 基因的启动子区域, 加强对组蛋白精氨酸甲基化的抑制, 从而通过抑制 Hedgehog 信号通路实现负性调节基因转录的抑癌作用^[24]。有趣的是, 在不同组织中, menin 可通过相同的组蛋白修饰机制调控不同的靶基因转录从而发挥不同的生物学功能^[25]。另外, menin 通过组蛋白 H3 的赖氨酸 4 三甲基化修饰机制调控下游关键信号通路是影响许多肿瘤表型的分子机制之一^[26]。最后, menin 和 DAXX 通过组蛋白 (H3K9me3) 修饰机制调控膜金属肽链内切酶启动子影响 pNEN 的发生^[27]。

ATRX/DAXX 和 MEN-1 基因可通过对染色质结构的调控作用进而维持体细胞基因组完整和稳定。如果这些调控基因出现问题即会促使 pNEN 的发生发展。有研究对 38 例分化良好的 pNEN 标本进行测序, 同样发现 MEN-1 基因、ATRX/DAXX 基因和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是最常见的热点突变^[28]。

3 DNA 损伤修复相关基因: MUTYH

Scarpa 等^[5]通过大规模全基因组测序发现, pNEN 中胚系突变最常发生于 DNA 损伤修复基因 MUTYH。其中, 碱基切除修复 MUTYH 基因、DNA 同源重组修复 CHEK2 基因和 BRCA2 基因在散发 pNEN 中共占胚系突变率的 11%, 三者为最常见的 DNA 损伤修复致病基因。MUTYH 基因是碱基切除 DNA 修复途径的关键基因, 通过修复由内环境所致的各种 DNA 损伤, 维持个体的遗传稳定性, 具有十分重要的作用。一项纳入 215 例散发小肠神经内分泌肿

瘤的研究证实,与正常对照组相比,MUTYH基因的杂合子变异频率显著增高^[29],但其在pNEN中的致病作用仍需进一步验证。

4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关基因

mTOR是一类丝/苏氨酸蛋白激酶,mTOR通路参与物质代谢、细胞凋亡、自噬、增殖和血管生成。mTOR信号通路相关基因突变导致其持续激活与pNEN的发生发展密切相关。mTOR能对胞外包括胰岛素、生长因子、氨基酸、葡萄糖等多种刺激产生应答,主要依赖PI3K/AKT/mTOR信号通路途径实现对细胞生长、细胞周期等多种生理功能的调控。一般来说,作为mTOR的活化产物,磷酸化mTOR(phosphorylated mTOR, p-mTOR)的过表达标志着mTOR通路的激活。p-mTOR通过调控其下游的两个重要因子——P70S6K和4EBP-1,进而影响细胞生长、周期及凋亡。P70S6K是核糖体40S小亚基S6蛋白激酶,P70S6K磷酸化可激活s6进而使核糖体40S小亚基易于结合翻译复合物,促进蛋白质合成;而4EBP-1磷酸化则表现为功能失活状态,引起对选择性翻译抑制的去阻遏作用^[30]。PTEN(磷酸酶张力蛋白同源物)基因是位于染色体10q23的抑癌基因,也是pNEN常见的变异基因。与多数抑癌基因控制细胞周期进程和基因组稳定性作用不同,PTEN靶点是磷脂酰肌醇3,其将细胞膜磷脂酰肌醇3'位点去磷酸化,此位点被受体酪氨酸激酶和Ras下游核心靶分子PI3K催化磷酸化,因此PTEN起到了拮抗AKT/mTOR信号通路激活的作用,进而调控细胞的生长与凋亡,使PTEN成为重要的调控分子^[31]。

pNEN患者出现mTOR信号通路相关基因的突变频率极高^[5-6],通常存在mTOR通路的激活,即p-mTOR过表达,并伴有PTEN的表达缺失或下调,二者通常与pNEN患者恶性生物学行为及不良预后相关^[32]。这些证据均表明mTOR相关信号通路将是pNEN治疗的关键靶点之一。依维莫司是mTOR抑制剂,在RADIANT-2研究中,与安慰剂+长效奥曲肽(octreotide, LAR)相比,服用依维莫司+LAR可延长晚期有分泌症状的pNEN患者中位无进展生存期5.1个月^[33]。RADIANT-3研究表明,服用依维莫司组相对安慰剂组延长了晚期pNEN的中位无进展生存期达6.4个月,具有显著统计学和临床意义^[34]。生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA)在治疗pNEN过程中也显示了良好的效能。

有研究提示,生长抑素信号通过作用于胰岛素样生长因子1/PI3K/mTOR通路,从而抑制pNEN分泌和增殖活性^[35]。PROMID临床试验首次证实了LAR能显著延长晚期中肠神经内分泌肿瘤患者无进展生存期达14.3个月^[36]。随后,CLARINET研究证实了兰瑞肽(lanreotide)在NF-pNEN患者中具有抗增殖活性,能显著延长患者无进展生存期^[37]。有文献提示,依维莫司和LAR协同作用机制与依维莫司抑制mTOR、奥曲肽下调胰岛素样生长因子1相关^[35]。综上,依维莫司和奥曲肽均能通过mTOR信号通路抑制肿瘤生长。

5 其他

F-pNEN分子机制及基因分型研究较少,多集中于对胰岛素瘤的研究。与高分化NF-pNEN相比,胰岛素瘤的发生具有其独特的分子机制及基因分型。近期北京协和医院的研究表明,胰岛素瘤与高分化NF-pNEN的基因变异谱具有显著性差异,胰岛素瘤常出现拷贝数异常中的扩增(amplifications)和中性(neutral),伴随染色体重塑相关转录因子基因YY1的突变^[7]。同样,上海瑞金医院通过对胰岛素瘤进行全外显子组测序发现,转录因子基因YY1中经常有体细胞T372R突变,通过进一步筛选发现,另外103例胰岛素瘤中此热点基因突变为30%(34/113)^[38]。

6 小结与展望

pNEN是一类常被误诊误治,具有显著异质性的复杂罕见肿瘤,其病因学和基因组学特征是临床分型及预后判断的重要依据。高分化NF-pNEN和低分化pNEC的遗传学特征具有差异,两者基因组异质性让不同的变异驱动了各自肿瘤的增殖和进展。低分化pNEC常出现TP53和RB1基因突变,而ATR/DAXX和MEN-1等基因改变在高分化NF-pNEN患者中更为常见。同时,mTOR信号通路上下游的异常改变也促进了NF-pNEN的进展和转移,针对mTOR信号通路的靶向治疗逐渐成为NF-pNEN的主要治疗模式。此外,与NF-pNEN显著不同的是,胰岛素瘤常出现拷贝数异常,伴随转录因子YY1基因的热点突变。由于pNEN发病机制复杂,肿瘤异质性高,很多潜在分子靶点仍需进一步探索验证。以循证医学为基础,将分子靶向药物与根治性手术治疗个体化联合

应用将是 pNEN 未来治疗方向之一。

参 考 文 献

- [1] 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: 3063-3072.
- [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: 1727-1733.
- [3] 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) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21: 1794-1803.
- [4] Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36: 173-184.
- [5] Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Nature*, 2017, 543: 65-71.
- [6] Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Science*, 2011, 331: 1199-1203.
- [7] Hong X, Qiao S, Li F, et al. Whole-genome sequencing reveals distinct genetic bases for insulinomas and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: leading to a new classification system [J]. *Gut*, 2020, 69: 877-887.
- [8] Chan CS, Laddha SV, Lewis PW, et al. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 4158.
- [9] Xiao Y, Yang Y, Wang Y, et al. Five Novel Genes Related to the Pathogenesis and Progression of Pancreatic Neuroendocrine Tumors by Bioinformatics Analysis With RT-qPCR Verification [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 937.
- [10] Goldberg AD, Banaszynski LA, Noh KM, et al. Distinct factors control histone variant H3.3 localization at specific genomic regions [J]. *Cell*, 2010, 140: 678-691.
- [11] Elsasser SJ, Allis CD, Lewis PW. Cancer. New epigenetic drivers of cancers [J]. *Science*, 2011, 331: 1145-1146.
- [12] Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 453-460. e5.
- [13] Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative Lengthening of Telomeres and Loss of DAXX/ATRX Expression Predicts Metastatic Disease and Poor Survival in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 600-609.
- [14] Kim JY, Brosnan-Cashman JA, An S, et al. Alternative Lengthening of Telomeres in Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors Is Associated with Aggressive Clinical Behavior and Poor Survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 1598-1606.
- [15] Roy S, LaFramboise WA, Liu TC, et al. Loss of Chromatin-Remodeling Proteins and/or CDKN2A Associates With Metastasis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Reduced Patient Survival Times [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154: 2060-2063. e8.
- [16] Pea A, Yu J, Marchionni L, et al. Genetic Analysis of Small Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Identifies Subgroups With Differing Risks of Liver Metastases [J]. *Ann Surg*, 2020, 271: 566-573.
- [17] Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes [J]. *Nat Genet*, 2012, 44: 570-574.
- [18] Wang SC, Nassour I, Xiao S, et al. SWI/SNF component ARID1A restrains pancreatic neoplasia formation [J]. *Gut*, 2019, 68: 1259-1270.
- [19] Zhang L, Jia CW, Lu ZH, et al. ARID1A expression of SWI/SNF remodeling complex in pancreatic neuroendocrine tumor [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2016, 45: 571-574.
- [20] Han X, Chen W, Chen P, et al. Aberration of ARID1A Is Associated With the Tumorigenesis and Prognosis of Sporadic Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors [J]. *Pancreas*, 2020, 49: 514-523.
- [21] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2990-3011.
- [22] Parsons DW, Li M, Zhang X, et al. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma [J]. *Science*,

- 2011, 331: 43.
- [23] 吴婷, 黄小花. MEN1 胰岛素瘤中细胞周期蛋白 cyclin B2 高表达的作用 [J]. 生理学报, 2011, 63: 555-564.
- [24] Gurung B, Feng Z, Iwamoto DV, et al. Menin epigenetically represses Hedgehog signaling in MEN1 tumor syndrome [J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 2650-2658.
- [25] Sparmann A, van Lohuizen M. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 846-856.
- [26] Thiel AT, Blessington P, Zou T, et al. MLL-AF9-induced leukemogenesis requires coexpression of the wild-type Mll allele [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17: 148-159.
- [27] Feng Z, Wang L, Sun Y, et al. Menin and Daxx Interact to Suppress Neuroendocrine Tumors through Epigenetic Control of the Membrane Metallo-Endopeptidase [J]. *Cancer research*, 2017, 77: 401-411.
- [28] Vandamme T, Beyens M, Boons G, et al. Hotspot DAXX, PTCH2 and CYFIP2 mutations in pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26: 1-12.
- [29] Dumanski JP, Rasi C, Bjorklund P, et al. A MUTYH germline mutation is associated with small intestinal neuroendocrine tumors [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24: 427-443.
- [30] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 2278-2287.
- [31] Das S, Dixon JE, Cho W. Membrane-binding and activation mechanism of PTEN [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 7491-7496.
- [32] Han X, Ji Y, Zhao J, et al. Expression of PTEN and mTOR in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34: 2871-2879.
- [33] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2011, 378: 2005-2012.
- [34] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 514-523.
- [35] Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17: 1733-1742.
- [36] Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4656-4663.
- [37] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23: 191-199.
- [38] Cao Y, Gao Z, Li L, et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2810.

(收稿日期: 2020-03-27)