

胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展

柏建安, 胡有力, 汤琪云

柏建安, 胡有力, 汤琪云, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

柏建安, 主要从事肠道免疫及肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由柏建安完成; 胡有力与汤琪云审核。

通讯作者: 汤琪云, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。tqy831@163.com

电话: 025-68136973

收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-05-14

接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-06-28

Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang

Jian-An Bai, You-Li Hu, Qi-Yun Tang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qi-Yun Tang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy831@163.com

Received: 2015-03-23 Revised: 2015-05-14

Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) are a group of relatively rare tumors, which mainly originate from the peptidergic neuron and neuroendocrine cells of the gastroentero-pancreatic system. They are characterized by secretion of peptide hormones and neuroendocrine markers (such as synaptic vesicle proteins and chromaffin granule A). Surgery is the most effective therapy for GEP-NENs at early stages. For

GEP-NENs at progressive stages, biological target therapies have aroused great interest. Current studies about the molecular basis of biological target therapies have focused on the GEP-NEN gene mutations and related signaling pathways. These studies have led to the clinical application with significant progress in GEP-NEN treatment. In this paper, we review the recent advances in the clinical and basic research of GEP-NENs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms; Animal models; Cellular models; Signaling pathways; Biological target therapies

Bai JA, Hu YL, Tang QY. Advances in clinical and basic research of gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2913-2919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2913>

摘要

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)是一组相对少见的肿瘤, 主要起源于胃肠道及胰腺的肽能神经元和神经内分泌细胞, 其特征是可以产生多肽激素和神经内分泌标志物(如突触囊泡蛋白、嗜铬粒素A)。早期GEP-NENs的治疗最为有效的途径是手术。对于进展期GEP-NENs来讲, 生物靶向治疗已成为当前热门研究方向, 目前生物靶向治疗药物的研究均与其基因突变及相关信号通路有关, 部分研究成果已应用于临床并取得重大进展, 因此, 本文对GEP-NENs生物

■背景资料

神经内分泌肿瘤诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等, 诊断敏感性较前明显提高, 但对较小的及无功能性神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)漏诊误诊率仍较高。治疗方面除早期发现手术切除预后较好, 中晚期患者化疗方案及疗效仍较差。

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

■ 研发前沿

已有报道关于胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测。目前存在的问题一是漏诊误诊率较高;二是治疗效果欠佳;三是基础研究方面进展缓慢,尤其是国内。

靶向治疗药物的临床研究与动物学、细胞学模型研究作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 动物学模型; 细胞学模型; 信号通路; 生物靶向治疗

核心提示: 神经内分泌肿瘤主要起源于消化系统和呼吸道的神经内分泌细胞,在消化系统肿瘤中发病率仅次于结肠癌,居于第2位。受其诊断率低下影响,大家对其认识仍不够,导致基础研究方面进展缓慢,尤其是在国内,目前仍没有完善、规范的研究系统。

柏建安, 胡有力, 汤琪云. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床治疗与基础研究现状及进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2913-2919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2913.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2913>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组临床相对少见甚至罕见的异质性实体肿瘤,弥散分布于神经内分泌系统,主要起源于消化系统和呼吸道的神经内分泌细胞。其发病率已经超过我们平常所认为的那样,例如在消化系统肿瘤中,他的发病率仅次于结肠癌,居于第2位^[1]。其辅助诊断目前仍主要依靠铬粒素A检测、核磁共振成像和生长抑素(somatostatin, SST)受体显像联合等,诊断敏感性 & 特异性较前明显提高^[2,3],但对较小的及无功能性NENs漏诊误诊率仍较高。治疗方面除早期发现手术切除预后较好,中晚期患者化疗方案及疗效仍较差^[4]。受其诊断率低下的影响,大家对其认识仍不够,导致基础研究方面进展缓慢,尤其是在国内,目前仍没有完善、规范的研究系统。因此,本文就NENs的临床诊治及基础研究现状作一综述。

1 NENs概述

我们对NENs的认识最早可追溯到1867年,著名病理学家Theodor Langhans从组织学角度描述了NENs; 1948年, Rapport等^[5]首先分离出了5-羟色胺,证明了NENs细胞具有内分泌特征,才真正开始认识了这类疾病。NENs好发于消化系统如胃肠和胰腺,称为胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine

neoplasms, GEP-NENs)。一些NENs产生大量的异常激素,引起“类癌”综合征如顽固性腹泻、阵发性皮肤潮红、痉挛性腹痛、发作性哮喘、心瓣膜及皮肤损害^[6]。据报道,有约30%-40%胰腺NENs可以分泌激素等化学物质,却不引起特定的“综合征”,使其诊断困难^[7]。也有一些患者因肝脏转移才被诊断NENs^[8],许多初治NENs患者诊断困难原因有: (1)肿瘤大小: 肿瘤常常体积小、有些NENs大小甚至低于1 cm而难以发现; (2)病变部位: NENs定位广泛、几乎在身体的任何部位多可发生; (3)症状: 差异很大,一些患者甚至根本没有症状; (4)检测: 技术复杂,需特殊生化检测和影像学检查以助确诊^[9]。因此,到目前为止,大多数NENs的确诊时间较晚,其时已经播散到身体的其他部位,已很难治愈。鉴于此,近年来国际医学界NENs临床诊治非常活跃,其涉及面广、涵盖多学科多领域,形成了多学科团队(multidisciplinary team, MDT)的合作。我国现状是NENs在全国散发,国内缺乏大宗病例系统研究,业界甚至专业人士对NENs不够重视、缺乏对NENs的认识,因此我们很有必要形成MDT,提高NENs诊治水平^[10]。

2010年《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》中明确提出: NENs是指所有高、中、低分化的神经内分泌瘤^[11]。其中,高、中分化组又称神经内分泌瘤(neuroendocrine tumors, NETs),而低分化组又称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。美国监测、流行病学与最终结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)最新数据显示NENs发病率呈明显上升的趋势,由1973年的1.09/10万上升到2004年的5.25/10万,其中胃肠道和胰腺分别分布着12种和4种神经内分泌细胞,是NENs最常发生的部位,约占所有NENs的65%-75%^[7],同时是胃肠道第二类常见肿瘤,因此开展GEP-NEN临床治疗及基础研究意义重大,有助于其早诊早治,改善预后。

2 GEP-NENs临床治疗研究进展

手术仍是GEP-NENs的主要治疗手段,也是目前唯一可能治愈这类疾病的方法。此外,对于进展期和晚期的患者,可给予生物治疗、化学药物治疗或靶向治疗。生物治疗应用于临床的主要有干扰素和SST类似物。体外试验中发

现: 干扰素- α (interferon α , IFN- α)可以显著抑制嗜铬细胞瘤PC12细胞的生长, 促进其凋亡从而发挥抗癌作用^[12]; 而一项回顾分析显示: IFN- α 可改善部分GEP-NENs患者的症状和生化指标, 中位生存期甚至达到了25 mo, 但其样本量太小, 似乎并没有太大的说服力^[13], 因此目前IFN- α 对NENs的治疗效果仍需大样本临床试验证实. SST类似物仅对有功能的SST受体阳性(占50%-60%)的GEP-NENs有较好疗效^[14]. 化疗药物中有明确疗效并获得批准上市的只有链脲霉素^[15]. 有研究人员^[16]应用替莫唑胺+卡培他滨的化学治疗方案在治疗转移性高中分化的胰腺NENs中取得较明显的疗效, 有效率达70%.

近20年来, 随着肿瘤分子靶向治疗技术逐渐成熟并取得良好疗效, 研究者们针对可能对GEP-NENs分化、增殖起抑制作用的靶标如酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇激酶/哺乳动物雷帕霉素(phosphatidylinositol 3 kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)等进行了深入探讨, 并取得了突破性进展. 作用于多个靶点的酪氨酸激酶受体抑制剂舒尼替尼(sunitinib)及索拉菲尼(sorafenib)已经在晚期胰腺NENs中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期高分化胰腺NENs的无进展生存期(progression free survival, PFS)(11.4 mo vs 5.5 mo)^[17]. 作用于mTOR受体信号通路的靶向药物mTOR抑制剂依维莫司(everolimus)也在晚期胰腺NENs治疗中完成了III期临床试验, 结果证实与安慰剂比较能显著延长晚期患者的无进展生存期(11.0 mo vs 4.6 mo)^[18]. GEP-NENs属于富血管肿瘤, 其肿瘤组织广泛表达血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2和-3. 因此, 阻断新血管的形成, 从而减少瘤体的血供很有可能为GEP-NENs的治疗提供新的靶点. 研究^[19]表明VEGF能够增加血管的通透性, 使大量血浆蛋白和纤维蛋白原渗出, 外渗的纤维蛋白原形成蛋白凝胶, 改变细胞外基质, 成为新生血管的母液, 促进新生血管从母血管中萌芽, 进而为肿瘤细胞提供营养物质, 促进肿瘤细胞增殖. 贝伐珠单抗(bevacizumab)是VEGF的单克隆抗体, 可抑制VEGF的表达, 减少GEP-NENs瘤体的血供高达44%, 加用依维莫司后可再减少29%血供, PFS

达到了14.6 mo, 两药联合已经在高分化GEP-NENs中完成了II期临床试验^[20]. 另外的一些研究应用贝伐珠单抗联合卡培他滨^[21]、贝伐珠单抗联合链脲霉素^[22]、贝伐珠单抗联合奥曲肽^[23]治疗GEP-NENs均显示了明确的治疗效果并完成了II期临床试验.

另外一些经典信号通路如RAF/MAPK通路^[24]、Wnt/ β -catenin通路^[25]、Ntch1通路^[26]等, 均有报道与GEP-NENs发病及治疗相关, 但目前相关药物仍在研究阶段. 转录因子CUX1(cut homeobox 1)^[27]、热休克蛋白90(heat shock protein, HSP90)^[28]等均是潜在的GEP-NENs生物治疗靶点, 也在探索之中.

非手术治疗手段虽日渐成熟, 但受制于其不良反应较大, 其疗效仍不能完全发挥. 例如SST和干扰素单独应用于短期治疗NENs不良反应仍可接受, 主要表现为腹痛、腹泻、潮红及轻度转氨酶升高, 应用干扰素者粒细胞减少仍极大干扰其维持治疗, 二者联合用药时不良反应极大, 多数患者无法耐受, 因此不做推荐^[29]. 临床试验中发现, 依维莫司较常见不良反应为轻微的口腔溃疡, 而>10%患者仍出现3/4级的毒性反应, 如低磷血症、疲乏无力、腹泻等^[30]. 而舒尼替尼相对不良反应较为少见, 主要是疲乏无力^[31]. 贝伐珠单抗单独应用时出现的不良反应主要为血压增高, 其他也有3/4级乏力、呕吐、肌痛等^[32]. 而链脲霉素的不良反应常见为乏力、恶心, 少见不良反应如血栓栓塞、肾功能损害(表现为蛋白尿、肌酐清除率下降)^[22].

3 GEP-NENs发病机制研究

对NENs的认识是尽管肿瘤生长缓慢, 却可能为恶性及播散至其他器官, 其发病机制未明. 目前报道关于GEP-NENs的发病机制的研究主要涉及基因突变检测及信号通路的检测. 基因突变检测是借助于基因测序的方法, 国内外学者对胰腺和小肠NENs患者进行了基因测序, 发现了Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础^[33]. 而相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据, 除外前面提到的通路, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue

■ 相关报道

临床治疗方面, 随着舒尼替尼、依维莫司及贝伐珠单抗的应用, 中位生存率已有较大提高; 基础研究方面, Men-1、Akt和mTOR通路等相关基因突变, 为GEP-NENs的靶向治疗奠定了基础, 相关信号通路的研究同样为GEP-NENs的治疗提供了理论依据.

应用要点

本文首次把临床与基础研究结合起来, 从基础研究发现潜在治疗靶点到临床应用检验效果, 再从临床应用中发现不足, 进行基础研究寻求突破。

growth factor, CTGF)等相关通路均可以直接或间接影响GEP-NENs肿瘤细胞增殖分化等生物学行为, 许多针对这些通路的抑制剂部分已通过临床验证^[34], 这些研究大都需要借助于GEP-NENs的动物学模型及细胞学模型, 因此, 下文列举了应用于GEP-NENs研究相对较多的动物学及细胞学模型, 以期后续研究的模型选择有所裨益。

3.1 胰腺NENs动物学模型及细胞学模型研究
胰腺NENs动物模型的建立主要使用鼠类进行实验, 分为3种方式: 模拟可引起人胰腺NENs临床症状的基因异常、转基因以及其他方式。我们国家早在1994年, Ye等^[35]用鼠胰岛素基因启动子(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)促进致癌病毒(simian virus 40, SV40)T抗原表达, 完成转基因鼠模型RIP1-Tag2及RIP1-Tag5, 就已经开始用于胰岛细胞瘤等多种肿瘤的研究, 其中RIP1-Tag2模型可稳定刺激胰岛β细胞的增生, 且在约1/3的胰腺NENs中分泌胰多肽^[36]。在RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs模型中, Albrecht等^[37]通过研究发现VEGF的表达缺失会促进肿瘤生长。在另一项研究中, Alam等^[38]发现VEGFR-3特异性抑制剂SAR131675可以明显抑制RIP1-Tag2小鼠胰腺NENs的淋巴管转移, 这一研究为VEGFR抑制剂的研究奠定了基础, 在很大程度上推动了舒尼替尼(酪氨酸激酶受体抑制剂)及贝伐单抗等药物的临床应用。而一项最新的研究中发现给予RIP1-Tag2模型小鼠喂食适当剂量的依那普利和阿司匹林可以分别通过调节血管紧张素II-血管紧张素I受体轴和环氧合酶2的表达明显抑制VEGF的表达, 而肿瘤生长分析发现喂食依那普利和阿司匹林后瘤体生长明显被抑制。RIP1-Tag5模型中胰岛素瘤可持续长达24 wk, 相对前者更为稳定, 多用于肿瘤形成的免疫机制研究^[39]。

2002年, Pelengaris等^[40]在RIP作用下通过转基因方法将经典凋亡抑制因子Bcl-xL和经典癌基因*c-myc*转入小鼠体内, 构建出了pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL小鼠模型, 该模型以其急性、高侵袭性及可逆性为特点, 用于侵袭性胰岛素瘤的研究。其后, 学者们逐渐联合应用这两种动物模型以实现互补, 如Shchors等^[41]同时采用了RIP1-Tag2和pIns-c-MycERTAM/RIP-Bcl-xL两种动物模型证实

了胰腺NENs发生过程中金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9缺失可引起肿瘤侵袭性增高。2008年, Alliouachene等^[42]发现在RIP作用下通过转基因方法使丝/苏氨酸激酶Akt1(MyrAkt1)持续表达也可以引起肿瘤形成, 而Akt1受胰岛素样生长因子通路及mTOR通路调节, 借助于这个模型, 研究人员发现了多种mTOR抑制剂如依维莫司等应用于胰腺NENs的治疗, 明显延长了患者无进展生存期。

胰腺NENs发生于80%以上的多发性内分泌腺瘤病1(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)中, 二者临床症状上也极其相似, 因此学者们认为多发性内分泌腺瘤致病因子1(Men1)在胰腺NENs发病中可能起重要作用。2001年, Crabtree等^[43]敲除了小鼠1, 2或3-8号*Men1*基因外显子构建出了MEN1模型, 引起了包括胰腺NENs在内的多种内分泌瘤发生。

近来, 也有研究人员用斑马鱼作为新的模型来研究肿瘤, 同样也应用于GEP-NENs的研究^[44]。斑马鱼基因组与人类基因组有高度同源性, 而且幼体是透明的, 因此可以更加直观的观察肿瘤细胞的生物学行为和肿瘤发生进展的过程及其与宿主细胞之间的相互作用。

胰腺NENs细胞学模型研究的大部分细胞系都是从小鼠胰腺NENs组织或人体正常胰腺组织中分离得到, 主要用于研究糖尿病时胰岛素的产生和释放, 而较少用于研究GEP-NENs。小鼠胰岛素瘤细胞系MIN6和大鼠胰岛素瘤INS-1细胞系由于类似胰岛β细胞的生物学行为而被广泛应用^[45,46]。BON-1细胞已经从胰腺类癌淋巴管转移中分离成功并应用于胰岛素瘤等相关肿瘤的机制研究, 最为典型的就IFN-α和SST类似物用于GEP-NENs治疗的研究, 以及嗜铬素A应用于GEP-NENs的诊断的研究^[47]。对于SST类似物用于GEP-NENs的治疗最为成功的是借助于PTR-3173细胞^[48]。这两株细胞均属于类癌细胞, 其中BON-1细胞可分泌神经降压肽、胰抑制素、嗜铬素A及5-羟色胺, 极类似于GEP-NENs的特征, 因此最常用于GEP-NENs的发病机制研究。Fendrich等^[49]用BON-1细胞模型和RIP1-Tag2小鼠模型研究GEP-NENs的上皮间质转化, 发现锌指转录因子Snail可抑制GEP-NENs中肿瘤细胞黏附及诱导上皮间质转化, 表明他可能成为治疗GEP-NENs的又一靶点。

3.2 胃肠NENs动物学模型及细胞学模型研究
胃肠NENs肿瘤组织的获取较为困难,加之其病程较长,增殖周期亦较长,均限制了其基础研究方面的进展。动物学模型目前尚无成功建立报道,但却有细胞模型建立报道,主要有4种细胞株^[50],分别为BON(亦用于胰腺NENs研究)、COLO320DM、GOT1和CNDT2细胞系,其中COLO320DM来源于未分化乙状结肠腺癌, GOT1和CNDT2是从回肠类癌肝转移患者标本中分离得到,可表达多种GEP-NENs标志物。GOT1细胞高表达SST类似物受体2和2型多巴胺受体^[51],广泛应用于研究GEP-NENs的诊断和治疗; CNDT2在各种细胞模型中表达SST类似物受体的水平最低,因此也常用于SST类似物对GEP-NENs的研究^[52,53]。目前应用最广泛的是BON细胞系,他从胰腺类癌转移的胰周淋巴结中分离得到,具有神经内分泌细胞的特性。由于胃肠NENs和胰腺NENs在起源、分化、病理及临床表现等很多方面表现不一致, BON细胞系用于胃肠NENs的研究是有所限制性的。而且Siddique等^[54]用来源于肠嗜铬细胞瘤(enterochromaffin cell, EC)的KRJ-I细胞系与BON细胞系进行对比,发现二者在基因转录水平、相关受体表达水平、神经内分泌细胞标志物的表达水平以及增殖分泌反应多方面均有较大差异,因此他们认为BON细胞系并不适合用来研究肠嗜铬细胞瘤。但BON细胞系的神经内分泌细胞表型可被Notch通路、TGF- β 及SST通路逆转成为间质细胞表型^[55],这一点更符合恶性肿瘤的典型特征。

4 结论

由于NENs在体内分布及生物学行为的高度异质性,其起病隐匿,病程长,症状模糊而非特异性,肿瘤体积小、定位广泛、检测技术复杂而特殊,因此给临床诊断带来困难。而相当一部分患者,发现病变时已为中晚期,此时需要的药物治疗效果并不确切,且不良反应较大。因此,我们综述了目前NENs临床与基础方面研究进展,以期为进一步研究其治疗手段提供依据。

5 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the

- United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, Oturai P, Berthelsen AK, Loft A, Binderup T, Rasmussen P, Elema D, Klausen TL, Holm S, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ⁶⁴Cu-DOTATATE: first-in-humans study. *J Nucl Med* 2012; 53: 1207-1215 [PMID: 22782315 DOI: 10.2967/jnumed.111.101469]
- 3 Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 70-77 [PMID: 23094948 DOI: 10.3109/00365521.2012.733953]
- 4 Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Ladekarl M, Langer SW, Mortensen J, Schalin-Jäntti C, Sundin A, Sundlöv A, Thiis-Evensen E, Knigge U. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014; 53: 1284-1297 [PMID: 25140861 DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999]
- 5 Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243-1251 [PMID: 18100415]
- 6 Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 363-370 [PMID: 12972355]
- 7 Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 113-132 [PMID: 21388967 DOI: 10.3322/caac.20097]
- 8 Yang K, Cheng YS, Yang JJ, Jiang X, Guo JX. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: A case report with review of the literature. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3132-3138 [PMID: 25780316 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3132]
- 9 李景南, 钱家鸣. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断方法合理选择及评价. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 496-499
- 10 赵玉沛, 丛林. 重视胃肠胰神经内分泌肿瘤规范化诊治. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 473-475
- 11 盛伟琪. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识与争议. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 493-496
- 12 Motylewska E, Lawnicka H, Kowalewicz-Kulbat M, Sicinska P, Niedziela A, Melen-Mucha G, Stepień H. Interferon alpha and rapamycin inhibit the growth of pheochromocytoma PC12 line in vitro. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 368-374 [PMID: 24186594 DOI: 10.5603/EP.2013.0020]
- 13 Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvessh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014; 34: 6601-6607 [PMID: 25368264]
- 14 Fazio N, Scarpa A, Falconi M. Molecular targeted therapy in enteropancreatic neuroendocrine tumors: from biology to clinical practice. *Curr Med Chem* 2014; 21: 1017-1025 [PMID: 23992320]
- 15 Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, Takamoto T, Hashimoto T, Okusaka T, Morizane C, Ito T, Imamura M. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-

同行评价

本文旨在综述胃肠胰神经内分泌肿瘤的发病机制及相关动物及细胞学模型及相关的靶向治疗进展,内容具有创新性,展望了神经内分泌肿瘤的治疗进展,并为研究其分子生物学机制提供了模型依据。

- differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol* 201 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25348496]
- 16 Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-275 [PMID: 20824724 DOI: 10.1002/cncr.25425]
- 17 Karamelas IN, Syrigos KN, Saif MW. Targeted agents in treatment of neuroendocrine tumors of pancreas. *JOP* 2014; 15: 351-353 [PMID: 25076341 DOI: 10.6092/1590-8577/2694]
- 18 Yao J, Wang JY, Liu Y, Wang B, Li YX, Zhang R, Wang LS, Liu L. A randomized phase II study of everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Chinese patients. *Med Oncol* 2014; 31: 251 [PMID: 25395378 DOI: 10.1007/s12032-014-0251-x]
- 19 Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 251-275 [PMID: 18039100]
- 20 Yao JC, Phan AT, Hess K, Fogelman D, Jacobs C, Dagohoy C, Leary C, Xie K, Ng CS. Perfusion computed tomography as functional biomarker in randomized run-in study of bevacizumab and everolimus in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2015; 44: 190-197 [PMID: 25426617 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000255]
- 21 Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniwski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107-3115 [PMID: 25454413 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.001]
- 22 Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Seitz JF, Bitoun L, Koné S, Mitry E. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3098-3106 [PMID: 25454412 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.002]
- 23 Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D'Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14: 184 [PMID: 24628963 DOI: 10.1186/1471-2407-14-184]
- 24 Fazio N, Abdel-Rahman O, Spada F, Galdy S, De Dosso S, Capdevila J, Scarpa A. RAF signaling in neuroendocrine neoplasms: from bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 974-979 [PMID: 24998490 DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.009]
- 25 Jiang X, Cao Y, Li F, Su Y, Li Y, Peng Y, Cheng Y, Zhang C, Wang W, Ning G. Targeting β -catenin signaling for therapeutic intervention in MEN1-deficient pancreatic neuroendocrine tumours. *Nat Commun* 2014; 5: 5809 [PMID: 25517963 DOI: 10.1038/ncomms6809]
- 26 Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G636-G642 [PMID: 16160079]
- 27 Krug S, Kühnemuth B, Griesmann H, Neesse A, Mühlberg L, Boch M, Kortenhaus J, Fendrich V, Wiese D, Sipos B, Friemel J, Gress TM, Michl P. CUX1: a modulator of tumour aggressiveness in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 879-890 [PMID: 25248790 DOI: 10.1530/ERC-14-0152]
- 28 Fendrich V, Wichmann S, Wiese D, Waldmann J, Lauth M, Rexin P, L-Lopez C, Schlitt HJ, Bartsch DK, Lang SA. Inhibition of heat shock protein 90 with AUY922 represses tumor growth in a transgenic mouse model of islet cell neoplasms. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 300-309 [PMID: 25301256 DOI: 10.1159/000368610]
- 29 Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörfel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696 [PMID: 12860945]
- 30 Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-4318 [PMID: 18779618 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7858]
- 31 Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM, Fuchs CS. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-3410 [PMID: 18612155 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9020]
- 32 Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316-1323 [PMID: 18323556 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6374]
- 33 Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, Boora GK, Metge F, Kipp BR, Zhang L, Thorland EC, Minn KT, Tentu R, Eckloff BW, Wieben ED, Wu Y, Cunningham JM, Nagorney DM, Gilbert JA, Ames MM, Beutler AS. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest* 2013; 123: 2502-2508 [PMID: 23676460 DOI: 10.1172/JCI67963]
- 34 Kidd M, Schimmack S, Lawrence B, Alaimo D, Modlin IM. EGFR/TGF α and TGF β /CTGF Signaling in Neuroendocrine Neoplasia: Theoretical Therapeutic Targets. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 35-44 [PMID: 22710195 DOI: 10.1159/000334891]
- 35 Ye X, McCarrick J, Jewett L, Knowles BB. Timely immunization subverts the development of peripheral nonresponsiveness and suppresses tumor development in simian virus 40 tumor

- antigen-transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3916-3920 [PMID: 8171012]
- 36 Power RF, Holm R, Bishop AE, Varndell IM, Alpert S, Hanahan D, Polak JM. Transgenic mouse model: a new approach for the investigation of endocrine pancreatic B-cell growth. *Gut* 1987; 28 Suppl: 121-129 [PMID: 2826309]
- 37 Albrecht I, Kopfstein L, Strittmatter K, Schomber T, Falkevall A, Hagberg CE, Lorentz P, Jeltsch M, Alitalo K, Eriksson U, Christofori G, Pietras K. Suppressive effects of vascular endothelial growth factor-B on tumor growth in a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumorigenesis. *PLoS One* 2010; 5: e14109 [PMID: 21124841 DOI: 10.1371/journal.pone.0014109]
- 38 Alam A, Blanc I, Gueguen-Dorbes G, Duclos O, Bonnini J, Barron P, Laplace MC, Morin G, Gaujarengues F, Dol F, Hérault JP, Schaeffer P, Savi P, Bono F. SAR131675, a potent and selective VEGFR-3-TK inhibitor with antilymphangiogenic, antitumoral, and antimetastatic activities. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1637-1649 [PMID: 22584122 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0866-T]
- 39 Adams TE, Alpert S, Hanahan D. Non-tolerance and autoantibodies to a transgenic self antigen expressed in pancreatic beta cells. *Nature* 1987; 325: 223-228 [PMID: 3543686]
- 40 Pelengaris S, Khan M, Evan GI. Suppression of Myc-induced apoptosis in beta cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers carcinogenic progression. *Cell* 2002; 109: 321-334 [PMID: 12015982]
- 41 Shchors K, Nozawa H, Xu J, Rostker F, Swigart-Brown L, Evan G, Hanahan D. Increased invasiveness of MMP-9-deficient tumors in two mouse models of neuroendocrine tumorigenesis. *Oncogene* 2013; 32: 502-513 [PMID: 22391572 DOI: 10.1038/onc.2012.60]
- 42 Alliouachene S, Tuttle RL, Boumard S, Lapointe T, Berissi S, Germain S, Jaubert F, Tosh D, Birnbaum MJ, Pende M. Constitutively active Akt1 expression in mouse pancreas requires S6 kinase 1 for insulinoma formation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3629-3638 [PMID: 18846252 DOI: 10.1172/JCI35237]
- 43 Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1118-1123 [PMID: 11158604]
- 44 Vitale G, Gaudenzi G, Dicitore A, Cotelli F, Ferone D, Persani L. Zebrafish as an innovative model for neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R67-R83 [PMID: 24292602 DOI: 10.1530/ERC-13-0388]
- 45 Arsenaault J, Ferrari E, Niranjana D, Cuijpers SA, Gu C, Vallis Y, O'Brien J, Davletov B. Stapling of the botulinum type A protease to growth factors and neuropeptides allows selective targeting of neuroendocrine cells. *J Neurochem* 2013; 126: 223-233 [PMID: 23638840 DOI: 10.1111/jnc.12284]
- 46 Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, Bazzi W, Bonnavion R, Lu J, Calender A, Pouponnot C, Bertolino P, Roche C, Stein R, Scoazec JY, Zhang CX, Cordier-Bussat M. Altered MENIN expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 833-848 [PMID: 24157940 DOI: 10.1530/ERC-13-0164]
- 47 Imam H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wilander E, Oberg K. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997; 36: 607-614 [PMID: 9408151]
- 48 Afargan M, Janson ET, Geleman G, Rosenfeld R, Ziv O, Karpov O, Wolf A, Bracha M, Shohat D, Liapakis G, Gilon C, Hoffman A, Stephensky D, Oberg K. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology* 2001; 142: 477-486 [PMID: 11145612]
- 49 Fendrich V, Maschuw K, Waldmann J, Buchholz M, Rehm J, Gress TM, Bartsch DK, König A. Epithelial-mesenchymal transition is a critical step in tumorigenesis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)* 2012; 4: 281-294 [PMID: 24213240 DOI: 10.3390/cancers4010281]
- 50 Quinn LA, Moore GE, Morgan RT, Woods LK. Cell lines from human colon carcinoma with unusual cell products, double minutes, and homogeneously staining regions. *Cancer Res* 1979; 39: 4914-4924 [PMID: 498117]
- 51 Zitzmann K, Andersen S, Vlotides G, Spöttl G, Zhang S, Datta R, Culler M, Göke B, Auernhammer CJ. The novel somatostatin receptor 2/dopamine type 2 receptor chimeric compound BIM-23A758 decreases the viability of human GOT1 midgut carcinoid cells. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 128-136 [PMID: 23797089 DOI: 10.1159/000353784]
- 52 Fotouhi O, Adel Fahmideh M, Kjellman M, Sulaiman L, Höög A, Zedenius J, Hashemi J, Larsson C. Global hypomethylation and promoter methylation in small intestinal neuroendocrine tumors: an in vivo and in vitro study. *Epigenetics* 2014; 9: 987-997 [PMID: 24762809 DOI: 10.4161/epi.28936]
- 53 Li SC, Martijn C, Cui T, Essaghir A, Luque RM, Demoulin JB, Castaño JP, Öberg K, Giandomenico V. The somatostatin analogue octreotide inhibits growth of small intestine neuroendocrine tumour cells. *PLoS One* 2012; 7: e48411 [PMID: 23119007 DOI: 10.1371/journal.pone.0048411]
- 54 Siddique ZL, Drozdov I, Floch J, Gustafsson BI, Stunes K, Pfragner R, Kidd M, Modlin IM. KRJ-I and BON cell lines: defining an appropriate enterochromaffin cell neuroendocrine tumor model. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 458-470 [PMID: 19295186 DOI: 10.1159/000209330]
- 55 Leu FP, Nandi M, Niu C. The effect of transforming growth factor beta on human neuroendocrine tumor BON cell proliferation and differentiation is mediated through somatostatin signaling. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1029-1042 [PMID: 18567806 DOI: 10.1158/1541-7786]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

