

神经内分泌肿瘤组织中 SSTR2、dMMR、VEGF 表达与临床病理学特征及预后的相关性研究

郭珊岚, 张琳, 周洁, 李静(资阳市中心医院病理科; 四川资阳 641300)

摘要:目的 探究神经内分泌肿瘤(NENs)患者组织中生长抑素受体2(SSTR2)、错配修复缺陷(dMMR)、血管内皮生长因子(VEGF)与临床病理学特征及预后的相关性。方法 选取2020年1月~2022年10月在资阳市中心医院确诊的108例NENs患者,均进行NENs肿瘤组织病理活检,采用免疫组织化学法检测SSTR2、dMMR、VEGF表达情况,根据随访两年的预后分为生存组($n=83$)与死亡组($n=25$)。比较两组基线资料和NENs肿瘤组织SSTR2、dMMR、VEGF表达情况,采用Spearman相关性分析SSTR2、dMMR、VEGF表达与临床病理学特征的关系,Logistic回归分析NENs患者预后的影响因素,绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析SSTR2、dMMR、VEGF对NENs患者预后的预测价值。结果 两组肿瘤直径、病理分级、浸润深度比较差异具有统计学意义($U=2.323$ 、 2.751 、 2.433 ,均 $P<0.05$);死亡组SSTR2、VEGF阳性表达率低于生存组(36.00% vs 78.31%、44.00% vs 84.34%),dMMR表达率高于生存组(72.00% vs 33.73%),差异具有统计学意义($\chi^2=15.947$ 、 16.673 、 11.505 ,均 $P<0.001$);Spearman相关性分析,SSTR2、VEGF与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈负相关($r_{SSTR2}=-0.403$ 、 -0.527 、 -0.558 , $r_{VEGF}=-0.441$ 、 -0.514 、 -0.537 ,均 $P<0.05$),dMMR与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈正相关($r=0.428$ 、 0.539 、 0.571 ,均 $P<0.05$)。COX回归分析,在校正其他因素前后,SSTR2阳性、VEGF阳性是NENs患者预后的独立保护因素,dMMR表达是NENs患者预后的独立危险因素(均 $P<0.001$);ROC曲线分析,SSTR2阴性、VEGF阴性、dMMR表达预测NENs患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.712、0.702、0.691;三者联合预测NENs患者预后的AUC为0.880,预测价值明显优于三者单独预测,差异具有统计学意义($Z=3.065$ 、 3.482 、 3.155 ,均 $P<0.01$)。结论 SSTR2、dMMR、VEGF与NENs患者肿瘤直径、浸润深度、病理分级等临床病理学特征显著相关,是预后的独立影响因素,且联合预测预后的价值可靠。

关键词:神经内分泌肿瘤;生长抑素受体2;错配修复缺陷;血管内皮生长因子

中图分类号:R730.2;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2026)02-111-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.02.019

Correlation between the Expression of SSTR2, dMMR, and VEGF in Neuroendocrine Neoplasms Tissues and Clinicopathological Characteristics and Prognosis

GUO Shanlan, ZHANG Lin, ZHOU Jie, LI Jing (Department of Pathology, Ziyang Central Hospital, Sichuan Ziyang 641300, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between somatostatin receptor 2 (SSTR2), mismatch repair deficient (dMMR), vascular endothelial growth factor (VEGF), and clinicopathological characteristics and prognosis in patients with neuroendocrine neoplasms (NENs). **Methods** A total of 108 patients with NENs diagnosed at Ziyang Central Hospital between January 2020 and October 2022 underwent histopathological biopsy of NENs tumor tissue were selected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of SSTR2, dMMR, and VEGF. Based on a 2-year follow-up, patients were categorized into a survival group ($n=83$) and a mortality group ($n=25$). The baseline characteristics and the expression of SSTR2, dMMR, and VEGF in NENs tumor tissue were compared between the two groups. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between the expression of SSTR2, dMMR, and VEGF and clinicopathological features. Logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing the prognosis of NENs patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of SSTR2, dMMR, and VEGF for predicting the prognosis of NENs patients. **Results** There were significant differences in tumor diameter, pathological grading, and depth of invasion between the two groups ($U=2.323$, 2.751 , 2.433 , all $P<0.05$). In the mortality group, the positive expression rates of SSTR2 and VEGF were 36.00% and 44.00%, respectively, lower than those in the survival group (78.31% and 84.34%, respectively). The expression rate of dMMR was 72.00%, which was higher than that in the survival group (33.73%) ($\chi^2=15.947$, 16.673 , 11.505 , all $P<0.001$). Spearman correlation analysis showed that SSTR2 ($r=-0.403$, -0.527 , -0.558), VEGF ($r=-0.441$, -0.514 , -0.537) were negatively correlated with tumor diameter,

基金项目:四川省抗癌协会临床科研(齐鲁)项目编号(XH2022-120)。

作者简介:郭珊岚(1980-),女,本科,副主任医师,研究方向:临床病理,E-mail:18090639070@163.com。

depth of invasion, and pathological grading of NENs, while dMMR ($r=0.428, 0.539, 0.571$) was positively correlated with tumor diameter, depth of invasion, and pathological grading of NENs (all $P<0.05$). COX regression analysis showed that before and after adjusting for other factors, SSTR2 positivity and VEGF positivity were independent protective factors for the prognosis of NENs patients, while dMMR expression, was an independent risk factor for the prognosis of NENs patients (all $P<0.001$). ROC curve analysis showed that SSTR2 negativity, VEGF negativity, and dMMR expression predicted NENs prognosis with area under the curve (AUC) values of 0.712, 0.702, and 0.691, respectively. The combined AUC for predicting prognosis using all three factors was 0.880, demonstrating significantly superior predictive value compared to individual factors ($Z=3.065, 3.482, 3.155$, all $P<0.01$). **Conclusions** SSTR2, dMMR, VEGF are significantly correlated with clinicopathological characteristics such as tumor diameter, depth of invasion, and pathological grading in NENs patients. They are independent prognostic factors for NEN, and their combined predictive value for prognosis is reliable.

Keywords: neuroendocrine neoplasms; somatostatin receptor 2; mismatch repair deficiency; vascular endothelial growth factor

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)属于异质性肿瘤,多发生于结直肠、胰腺、胃部和肺部,临床表现多样,多数NENs生物行为表现为惰性、恶性程度低、预后较好,但部分具有高度侵袭性和转移性的NENs恶性程度高,预后较差^[1]。因此,需及早识别预后较差的NENs患者,及时采取个体精准化治疗,改善预后情况。生长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR2)是SSTR最常表达的分子亚型之一,主要存在于分泌器官和中枢系统中,在NENs中呈异常表达,属于NENs特异性指标^[2]。DNA错配修复是基因组稳定性的重要因素之一,错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)是导致微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的表型,与肿瘤细胞的生长增殖密切相关^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成的标志物,参与肿瘤新生血管形成、微血管密度和病理进展过程^[4]。目前临床多关注SSTR2在NENs中的检测价值,其具有特异性,但单一指标应用于临床预测预后中会存在较为明显的局限性。dMMR、VEGF虽然不具备NENs特异性,但这两个指标在多种肿瘤预后中有一定参考价值。鉴于此,本研究尝试探讨组织中SSTR2、dMMR、VEGF与临床病理学特征及预后的相关性,旨在为临床提供理论佐证。报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月~2022年10月贵阳市中心医院确诊的NENs患者108例作为研究对象,其中结直肠NENs患者44例,胰腺NENs患者39例,胃部NENs患者25例。纳入标准:①分别经结直肠、胰腺及胃部肿瘤组织病理活检证实为NENs;②首次发病,确诊时均未接受任何关于NENs的药物或手术治疗;③符合NENs相关诊断标准^[5]。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②属于多发性内分泌腺瘤综合征者;③临床相关资料缺失者;④随访缺失者。本研究经医院伦理委员会审批,批号为2022年审(153)号。

1.2 仪器与试剂 磷酸盐缓冲液(PBS)、一抗试剂鼠抗人单克隆抗体SSTR2、dMMR、VEGF试剂盒及Elivision试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者年龄、性别、NENs部位、临床病理学特征(肿瘤直径、病理分级及浸润程度)等临床资料。

1.3.2 SSTR2、dMMR、VEGF检测方法:将病理组织活检获得的NENs肿瘤组织标本进行石蜡包埋,将石蜡病理标本切成厚度为3 μ m的切片,于60 $^{\circ}$ C条件下烘烤1h,二甲苯脱蜡,乙醇水化(5min),蒸馏水洗2次, PBS溶液浸泡5min,枸橼酸缓冲液抗原修复,等待高压锅自然冷却至室温, PBS溶液冲洗3次, 2min/次,蒸馏水洗2次, 3min/次,室温条件下经3%(v/v)过氧化氢孵育10min, PBS溶液冲洗3次, 2min/次,分别滴加SSTR2、dMMR、VEGF一抗,在4 $^{\circ}$ C条件下过夜, PBS溶液冲洗3次, 2min/次,加入Elivision试剂盒中的试剂A,室温条件下孵育20min, PBS冲洗3次, 5min/次,加入试剂B,室温条件下孵育30min, PBS冲洗3次, 5min/次, DAB溶液显色,用蒸馏水洗,苏木精复染5min,乙醇盐酸分化,自来水冲洗回蓝,脱水,干燥、透明、封片。

1.3.3 SSTR2、dMMR、VEGF结果判读方法:VEGF结果判读^[6]:表达定位在细胞浆;染色程度评分:不着色为0分,淡黄色为1分,黄色为2分,棕黄色为3分;着色细胞百分比评分:占计数细胞的百分比 $\leq 10\%$ 为0分,11%~25%为1分,26%~50%为2分,>50%为3分。染色程度与着色细胞百分比评分的乘积作为最终得分,0~1分判定为阴性, ≥ 2 分判定为阳性。SSTR2结果判读^[7]:表达定位在细胞膜;染色程度评分:不着色为0分,至少10%的肿瘤细胞微弱的细胞膜染色为1+,至少10%的肿瘤细胞呈弱~中等强度的胞膜染色为2+,至少10%的肿瘤细胞呈现强的胞膜染色为3+。dMMR结果判读^[8]:癌组织中MLH1、PMS2、MSH2、MSH6这4种蛋白表达定位在细胞核上,为棕黄色颗

粒,若显示任一蛋白表达缺失,则判读为dMMR。

1.3.4 治疗及随访:所有患者依据其肿瘤分级情况,给予手术切除治疗、抗肿瘤血管生成药物、免疫治疗,根据随访两年的预后分为生存组($n=83$)与死亡组($n=25$)。

1.4 统计学分析 数据处理采用SPSS22.0软件,计数资料以 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov(K-S)正态性检验,均确认具备方差齐性且服从正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述;以Spearman相关系数

分析相关性,COX回归分析影响因素;受试者操作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析预测价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组与生存组患者基线资料比较 见表1。死亡组与生存组患者性别、年龄、NENs部位比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$);死亡组与生存组患者肿瘤直径、病理分级、浸润深度比较差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表1 死亡组与生存组患者基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	死亡组 ($n=25$)	生存组 ($n=83$)	$t/\chi^2/U$	P	
性别	男	9 (36.00)	28 (33.73)	0.044	0.834
	女	16 (64.00)	55 (66.27)		
年龄 (岁)	54.31 ± 4.29	53.86 ± 4.45	0.447	0.656	
NENs 部位	结直肠	10 (40.00)	34 (40.96)	0.109	0.913
	胰腺	9 (36.00)	30 (36.14)		
	胃部	6 (24.00)	19 (22.89)		
肿瘤直径 (cm)	<2	3 (12.00)	30 (36.14)	2.323	0.020
	2 ~ 4	12 (48.00)	35 (42.17)		
	>4	10 (40.00)	18 (21.69)		
浸润深度	黏膜及黏膜下层	5 (20.00)	40 (48.19)	2.751	0.006
	肌层	11 (44.00)	32 (38.56)		
	浆膜层	9 (36.00)	11 (13.25)		
病理分级	G1 级	4 (16.00)	34 (40.96)	2.433	0.015
	G2 级	12 (48.00)	35 (42.17)		
	G3 级	9 (36.00)	14 (16.87)		

2.2 死亡组与生存组患者SSTR2、dMMR、VEGF表达情况比较 见表2。死亡组SSTR2、VEGF阳性表

达率低于生存组, dMMR表达率高于生存组,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。

表2 死亡组与生存组患者SSTR2、dMMR、VEGF表达情况比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	死亡组 ($n=25$)	生存组 ($n=83$)	χ^2	P	
SSTR2	阳性	9 (36.00)	65 (78.31)	15.947	<0.001
	阴性	16 (64.00)	18 (21.69)		
dMMR	表达	18 (72.00)	28 (33.73)	11.505	<0.001
	不表达	7 (28.00)	55 (66.27)		
VEGF	阳性	11 (44.00)	70 (84.34)	16.673	<0.001
	阴性	14 (56.00)	13 (15.66)		

2.3 不同临床病理学特征NENs患者SSTR2、dMMR、VEGF表达情况比较 见表3。SSTR2、VEGF阳性表达率

随着肿瘤直径、浸润深度、病理分级增加呈逐渐下降趋势, dMMR表达率随着肿瘤直径、浸润深度、病理分级增

加呈逐渐升高趋势,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。

2.4 SSTR2、dMMR、VEGF与临床病理学特征的关系 Spearman相关性分析, SSTR2、VEGF与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈负相关($r_{SSTR2}=-$

-0.403 、 -0.527 、 -0.558 , $r_{VEGF}=-0.441$ 、 -0.514 、 -0.537 , 均 $P<0.05$), dMMR与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈正相关($r=0.428$ 、 0.539 、 0.571 , 均 $P<0.05$)。

表3 不同临床病理学特征 NENs 患者 SSTR2、dMMR、VEGF 表达情况比较 [n(%), $\bar{x}\pm s$]

病理特征	n	SSTR2		χ^2	P	dMMR		χ^2	P	VEGF		χ^2	P
		阳性	阴性			表达	不表达			阳性	阴性		
肿瘤直径 (cm)	<2	33 (90.91)	3 (9.09)			5 (15.15)	28 (84.85)			33 (100.00)	0 (0.00)		
	2 ~ 4	47 (76.60)	11 (23.40)	29.805	<0.001	21 (44.68)	26 (55.32)	19.769	<0.001	38 (80.85)	9 (19.15)	34.906	<0.001
	>4	28 (28.57)	20 (71.43)			20 (71.43)	8 (28.57)			10 (35.71)	18 (64.29)		
黏膜及黏膜下层	45	41 (91.11)	4 (8.89)			8 (17.78)	37 (82.22)			43 (95.56)	2 (4.44)		
浸润深度	肌层	43 (65.12)	15 (34.88)	28.439	<0.001	21 (48.84)	22 (51.16)	26.728	<0.001	32 (74.42)	11 (25.58)	31.749	<0.001
	浆膜层	20 (25.00)	15 (75.00)			17 (85.00)	3 (15.00)			6 (30.00)	14 (70.00)		
病理分级	G1级	38 (94.74)	2 (5.26)			6 (15.79)	32 (84.21)			38 (100.00)	0 (0.00)		
	G2级	47 (70.21)	14 (29.79)	35.505	<0.001	21 (44.68)	26 (55.32)	26.311	<0.001	35 (74.47)	12 (25.53)	32.514	<0.001
	G3级	23 (21.74)	18 (78.26)			19 (82.61)	4 (17.39)			8 (34.78)	15 (65.22)		

2.5 SSTR2、dMMR、VEGF对NENs患者预后的影响 见表4。以NENs患者预后作为因变量(生存=0,死亡=1),以肿瘤直径、浸润深度、病理分级、SSTR2、dMMR、VEGF作为自变量进行COX回归分析,结果显示,肿瘤直径、浸润深度、病理分级、SSTR2、dMMR、VEGF是NENs患者预后的独立影响因素(均 $P<0.001$);

将肿瘤直径、浸润深度、病理分级等因素校正后,以SSTR2、dMMR、VEGF作为自变量进行COX回归分析,结果显示, SSTR2阳性、VEGF阳性是NENs患者预后的独立保护因素, dMMR表达是NENs患者预后的独立危险因素(均 $P<0.001$)。

表4 影响 NENs 患者预后的 COX 回归分析

因素	校正前			校正后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
肿瘤直径	3.558	1.527 ~ 8.291	<0.001	-	-	-
浸润深度	5.543	2.344 ~ 13.106	<0.001	-	-	-
病理分级	6.904	2.851 ~ 16.720	<0.001	-	-	-
SSTR2	0.834	0.704 ~ 0.989	<0.001	0.828	0.716 ~ 0.957	<0.001
dMMR	4.517	1.894 ~ 10.773	<0.001	4.025	1.572 ~ 10.305	<0.001
VEGF	0.787	0.659 ~ 0.941	<0.001	0.766	0.637 ~ 0.922	<0.001

2.6 SSTR2、dMMR、VEGF对NENs患者预后的预测价值 见图1。以死亡组作为阳性数据样本,生存组作为阴性数据样本,绘制ROC曲线,结果显示, SSTR2阴性预测NENs患者预后的AUC为0.712(95%CI: 0.606~0.817),敏感度和特异度分别为64.00%、78.31%; dMMR表达预测NENs患者预后的AUC为0.691(95%CI: 0.595~0.777),敏感度和特异度分别为

72.00%、66.27%; VEGF阴性预测NENs患者预后的AUC为0.702(95%CI: 0.595~0.808),敏感度和特异度分别为56.00%、84.34%;三者联合预测NENs患者预后的AUC为0.880(95%CI: 0.806~0.954),敏感度和特异度分别为88.00%、87.95%,预测价值明显优于三者单独预测,差异具有统计学意义($Z=3.065$ 、 3.482 、 3.155 , 均 $P<0.01$)。

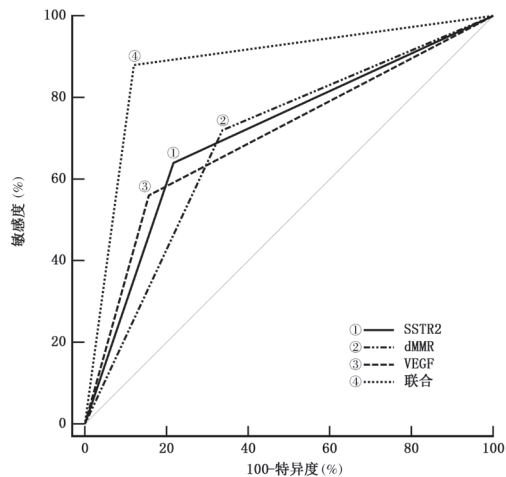


图1 SSTR2、dMMR、VEGF对NENs患者预后的预测价值

3 讨论

SSTR广泛表达于胃肠道组织中,可经由G蛋白耦联受体家族调节细胞分泌,参与肿瘤细胞的生长、增殖过程^[9]。据报道SSTR亚型表达于胃癌、肺癌等多种实体恶性肿瘤中,其中以SSTR2的表达最为常见^[10]。温林春等^[11]研究证实SSTR2在胃癌组织中的阳性表达率低于癌旁组织,呈低表达趋势。POPA等^[12]研究表明SSTR2在胃NENs组织中的阳性表达率较高。本研究则发现SSTR2与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈负相关,且死亡组SSTR2阳性表达率低于生存组,一方面提示NENs组织中的SSTR2呈低表达趋势,与NENs病理进展和预后密切相关,另一方面说明SSTR2在NENs和实体恶性肿瘤等不同类型的肿瘤组织中的表达趋势存在明显差异。分析原因,SSTR2能够通过直接机制调节肿瘤细胞增殖、激活磷酸蛋白磷酸化酶、减少有丝分裂原激活的蛋白激酶级联反应、增强腺苷酸环化酶和VEGF受体活性,还能经由自分泌及旁分泌的途径释放大量生长因子发挥间接作用,从而在肿瘤细胞增殖、侵袭过程中扮演重要角色^[13]。COX回归分析显示在校正其它因素前后SSTR2阳性是NENs患者预后的独立保护因素,且预测NENs患者预后的价值良好,提示SSTR2可作为NENs患者预后的独立预测因子,且具有良好预测价值。

微卫星也可称为短串联重复序列,主要在基因组重复DNA序列中分布,dMMR表达是形成MSI的主要原因,是在基因组复制和转录过程中出现了错配修复系统缺陷,造成高频微卫星插入或缺失的现象^[14]。研究表明MSI是介导肿瘤发生的重要机制之一^[15]。LOU等^[16]研究显示NENs组织dMMR表达为MSI的概率较高。本研究发现,dMMR与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈正相关,可见dMMR不仅可促进NENs的发生,还参与其病理进展过

程。主要是因为dMMR的4种蛋白(MLH1、PMS2、MSH2、MSH6)之中有任何一种表达缺失就会导致细胞DNA损伤,干扰细胞周期,形成突变表型,进而致使NENs一个子集的肿瘤发生^[17]。同时,相关报道指出dMMR能改变细胞蛋白的表达促使NENs的病理学特征和预后发生相应改变^[18]。在预后方面,本研究观察到,死亡组dMMR表达率高于生存组,且dMMR表达是NENs患者预后的独立危险因素,可见dMMR会影响NENs患者预后,增加死亡风险。进一步分析表明,dMMR表达可有效预测NENs患者预后,可为临床制定针对性的治疗方案提供指导信息。

VEGF是一种促血管内皮细胞生长的重要因子,作为内皮细胞特异有丝分裂原,具有增加血管通透性、促进新生血管形成等作用,在肿瘤新生血管形成中发挥至关重要的作用^[19]。国内报道^[20]和国外报道^[21]均证实,VEGF在胃癌、乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,且与肿瘤病理进展、复发及预后不良密切相关。本研究死亡组VEGF阳性表达率低于生存组,VEGF与NENs肿瘤直径、浸润深度、病理分级呈负相关,与上述研究结果不符。虽然与正常组织相比,NENs组织中的VEGF/VEGFR呈过度表达,发挥促血管生成作用,但值得注意的是这并不意味着VEGF高表达是NENs肿瘤细胞转移的充分条件,与高级别和未分化/低分化的NENs相比,VEGF在低级别和分化良好的NENs中呈更高的表达,这被称为“神经内分泌悖论”^[22],而形成此现象的具体机制仍有待后续进一步探讨。COX回归分析显示VEGF阳性是NENs患者预后的独立保护因素,且在预测预后方面表现出良好地预测价值,提示临床可将VEGF作为NENs患者预后的独立预测因子,有利于及早识别高危患者,及时采取精准化治疗措施,以改善预后。

此外,本研究发现SSTR2、dMMR、VEGF均能有效预测NENs患者预后,但单独预测时仍有较大提升空间,且在临床实际中选择单一指标预测存在一定局限性,故本研究初次尝试探讨SSTR2、dMMR、VEGF联合预测NENs患者预后的价值,结果发现三者联合预测的AUC、敏感度、特异度明显优于三者单独预测,可见SSTR2、dMMR、VEGF联合预测的价值较为可靠,可作为临床优选的预测方式。但本研究未对比SSTR2、dMMR、VEGF在不同部位NENs中的表达差异,今后需做进一步分析,以获取更为全面的理论佐证。

综上所述,SSTR2、dMMR、VEGF与NENs患者肿瘤直径、浸润深度、病理分级等临床病理学特征显著相关,是预后的独立影响因素,且联合预测预后的价值可靠。

参考文献:

- [1] RIZEN E N, PHAN A T. Neuroendocrine tumors: a relevant clinical update[J]. *Current Oncology Reports*, 2022, 24(6): 703-714.
- [2] SI Y N, KIM S, OU J F, et al. Anti-SSTR2 antibody-drug conjugate for neuroendocrine tumor therapy[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2021, 28(7/8): 799-812.
- [3] BARTLEY A N, MILLS A M, KONNICK E, et al. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: guideline from the college of American pathologists in collaboration with the association for molecular pathology and fight colorectal cancer[J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2022, 146(10): 1194-1210.
- [4] 彭凤翔, 高蓉梅, 李永春, 等. 非小细胞肺癌患者血清铁蛋白表达水平及其对微血管侵犯预测价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(2): 171-175.
PENG F X, GAO R M, LI Y C, et al. Study on serum ferritin expression and its predictive value for microvascular invasion in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(2): 171-175.
- [5] SHAH M H, GOLDNER W S, BENSON A B, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021, 19(7): 839-868.
- [6] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clinical Cancer Research*, 2023, 29(1): 30-39.
- [7] 李璐杰, 宋晨宇, 周小琦, 等. 胰腺神经内分泌肿瘤CT征象与SSTR2、VEGFR2及MGMT表达的关系[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(6): 892-899.
LI L J, SONG C Y, ZHOU X Q, et al. Relationship of CT signs and expression of SSTR2, VEGFR2 and MGMT in Pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Science Edition)*, 2021, 42(6): 892-899.
- [8] OAKNIN A, GILBERT L, TINKER A V, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(1): e003777.
- [9] FONTI R, PANICO M, PELLEGRINO S, et al. Heterogeneity of SSTR2 expression assessed by ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT using coefficient of variation in patients with neuroendocrine tumors[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2022, 63(10): 1509-1514.
- [10] QIN S S, YANG Y Y, ZHANG J J, et al. Effective treatment of SSTR2-positive small cell lung cancer using ²¹¹At-containing targeted α -particle therapy agent which promotes endogenous antitumor immune response[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(11): 5543-5553.
- [11] 温林春, 朱信强. SSTR2和VEGF在胃癌组织中的表达及其意义[J]. *江苏医药*, 2019, 45(3): 249-251, 封3.
WEN L C, ZHU X Q. Expressions and significance of SSTR2 and VEGF in gastric carcinoma[J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2019, 45(3): 249-251, F3.
- [12] POPA O, TABAN SM, PANTEA S, et al. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5 [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(4): 1179.
- [13] ASA S L, METE O, SCHÜLLER U, et al. Cauda equina neuroendocrine tumors: distinct epithelial neuroendocrine neoplasms of spinal origin[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2023, 47(4): 469-475.
- [14] OLAVE M C, GRAHAM R P. Mismatch repair deficiency: the what, how and why it is important[J]. *Genes Chromosomes & Cancer*, 2022, 61(6): 314-321.
- [15] MAIO M, ASCIERTO P A, MANZYUK L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(9): 929-938.
- [16] LOU L, LYU F Z, WU X, et al. Clinical implications of mismatch repair deficiency screening in patients with mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNEN)[J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2021, 47(2): 323-330.
- [17] WESTCOTT P M K, MUYAS F, HAUCK H, et al. Mismatch repair deficiency is not sufficient to elicit tumor immunogenicity[J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(10): 1686-1695.
- [18] NGUYEN T H C, NGUYEN TRAN B S, NGUYEN T P, et al. Deficient mismatch repair proteins in gastric mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm: a rare case report[J]. *Case Reports in Oncology*, 2023, 16(1): 1172-1182.
- [19] MABETA P, STEENKAMP V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(24): 15585.
- [20] 王锐, 吴娜, 陈文婷, 等. GOLPH3、VEGF在胃癌组织中的表达情况及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(9): 1265-1268.
WANG R, WU N, CHEN W T, et al. Expression of golph3 and VEGF in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2022, 26(9): 1265-1268.
- [21] MALEKAN M, EBRAHIMZADEH M A. Vascular endothelial growth factor receptors [VEGFR] as target in breast cancer treatment: current status in preclinical and clinical studies and future directions[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2022, 22(11): 891-920.
- [22] CUNY T, DE HERDER W, BARLIER A, et al. Role of the tumor microenvironment in digestive neuroendocrine tumors [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2018, 25(11): R519-R544.

收稿日期: 2025-03-25

修回日期: 2025-05-06