

6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ The ASCO Post / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

REFERENCES

1. Kaprin A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')/ A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova.-M.:MNIOI im.P.A.Gercena-filial FGBG «NMIC radiologii», 2019. – 250s.(In Russ.).
2. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescents and young women. / Mos-cicki AB [et al.] / *J Pediatr*. 1998; 132:277–284.
3. Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina./AnujaJhingran [et al.] / *Jr. H. GYNECOLOGICAL* 2019; 1470-1474
4. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. / Moore DH [et al.] / *J ClinOncol*. 2004; 22:3113-3119.
5. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer /Hinrichs CS [et al.] / *J Clin Oncol*.2014;32:5s (suppl; abstr LBA3008).
6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ The ASCO Post / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

УДК 615.035.1

© Коллектив авторов, 2020

Д.В. Пасынков^{1,3}, А.И. Морозов², О.О. Пасынкова³, А.Ю. Зуев^{3,4},
Л.Х. Мухаматгалеева¹, О.А. Павликова¹, С.Е. Кокорина⁵

ВОЗМОЖЕН ЛИ ОТВЕТ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ИМАТИНИБ?

¹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Минздрава Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

²ГБУ «Медико-санитарная часть №1» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

³ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

⁴ГБУ «Республиканская клиническая больница» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

⁵ГБУ «Поликлиника №4» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

Цель. Дать описание ответа нейроэндокринной опухоли (НЭО) на низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы иматиниб, который нашел свое применение в лечении хронического миелолейкоза и желудочно-кишечных стромальных опухолей благодаря его ингибирующему влиянию на тирозинкиназу BCR-ABL, на тирозинкиназы рецепторов КИТ и рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), однако он не зарегистрирован для использования при НЭО.

Материал и методы. Приводится описание клинического случая достигнутой стабилизации визуализирующихся в течение 33 месяцев при лучевых исследованиях очагов НЭО в печени на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг в сутки с прогрессированием заболевания в течение 10 месяцев после отмены препарата, завершившейся летальным исходом, обусловленным сердечной недостаточностью.

Результаты. Нами обобщены опубликованные случаи лечения иматинибом пациентов с НЭО. По данным литературы у отдельных пациентов, как и в описанном нами случае, удается добиться аномально стойкой ремиссии и/или стабилизации заболевания.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют о необходимости идентификации субтипов НЭО, чувствительных к иматинибу, поскольку такая тактика приведет не только к идентификации новых стратегий лечения, но и к выявлению групп пациентов, которые могут извлечь пользу от применения иматиниба.

Ключевые слова: иматиниб, нейроэндокринная опухоль, стабилизация.

D.V. Pasyнков, A.I. Morozov, O.O. Pasynkova, A.Yu. Zuev,
L.Kh. Mukhamatgaleeva, O.A. Pavlikova, S.E. Kokorina
**THE RESPONSE OF NEUROENDOCRINE TUMOR
TO IMATINIB THERAPY: IS IT POSSIBLE?**

Purpose. To describe the case of neuroendocrine tumors (NET) response to low molecular weight tyrosine kinase inhibitor imatinib. The latter is widely used for the treatment of chronic myelogenous leukemia as well as gastrointestinal stromal tumors. It inhibits tyrosine kinase BCR-ABL, tyrosine kinase KIT receptors and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), however it has never been approved for the treatment of NET.

Material and methods. We report the case of NET liver lesion stabilization according to the ultrasound follow-up during the whole imatinib (400 mg daily) therapy period lasting 33 months. 10 months after the imatinib discontinuation the patient developed disease progression that eventually led to the death caused by the congestive heart disease.

Results. We also discussed the literature data concerning the attempts to use imatinib for the treatment of NET. We found few reports of unexpectedly long remission and/or stabilization of NET in patients receiving imatinib.

Conclusion. The presented data show that it looks reasonable to identify the NET subtypes sensitive to imatinib. We believe that such approach is able to develop the new treatment strategies as well as to reveal the NET patient subgroups that can benefit from the imatinib therapy.

Key words: imatinib, neuroendocrine tumor, stabilization.

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который в выраженной степени ингибирует активность тирозинкиназы BCR-ABL, а также тирозинкиназ некоторых рецепторов: KIT (фактора столбовых клеток SCF, кодированного протоонкогеном c-Kit), домена дискоидина (DDR1 и DDR2), рецептора, колониестимулирующего фактора (CSF-IR) и тромбоцитарный фактор роста альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β) [1].

Иматиниб также ингибирует активность тирозинкиназы BCR-ABL, которую продуцируют миелоидные клетки при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). В клинических исследованиях иматиниб продемонстрировал высокую эффективность при ХМЛ и стал препаратом выбора для лечения данного заболевания [2]. PDGFR и c-kit играют важную роль в онкогенезе солидных опухолей [3]. Сольидные опухоли, экспрессирующие c-kit и/или PDGFR, также чувствительны к действию иматиниба. Это особенно справедливо для гастроинтестинальных стромальных опухолей, так как иматиниб является стандартом в терапии [4].

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) происходят из энтерохромаффинных клеток кишечника или бронхов. Они могут продуцировать биологически активные амины и пептиды, которые вызывают приливы жара, диарею, бронхиальную астму, карциноидную болезнь сердца. Большинство карциноидных опухолей (около 75%) локализируются в дистальной части подвздошной кишки, но часто встречается их многофокусный рост. В последнем случае 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 38% [5]. Медиана выживаемости при дифференцированных НЭО с отдаленными метастазами составляет 33 месяца, при недифференцированных НЭО – только 5 месяцев [6]. Хотя использование аналогов соматостатина значительно уменьшает выраженность ассоциированной с НЭО симптоматики и летальность, ассоциированную с карциноидным синдромом, но до сих пор отсутствует лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания.

В настоящее время иматиниб не зарегистрирован для использования при НЭО, однако имеются редкие сообщения о том, что он может быть эффективен при данной патологии. Ниже приводится описание аналогичного наблюдения.

Описание клинического случая

Пациентка 70 лет (изначально – с гиперлейкоцитозом со сдвигом лейкоформулы до бластов, по миелограмме – с выраженной миелоидной пролиферацией и спленомегалией; экспрессия гена BCR-ABL > 50%) страдала хроническим миелолейкозом с 2014 года, когда ей был назначен иматиниб в дозе 400 мг/сутки. В процессе терапии гиперлейкоцитоз был купирован, общее количество нейтрофилов стабилизировалось на уровне $2,0 \times 10^9$ клеток/л, количество тромбоцитов – на уровне 100×10^9 клеток/л. Показатели красной крови были умеренно снижены (эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ клеток/л).

18.01.17 года пациентке было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на экспертном аппарате, в процессе которого были впервые визуализированы множественные (до 20) изозоногенные очаги в обеих долях печени размером до 28 мм. Предыдущие УЗИ выполнялись на аппаратах менее высокого класса, поэтому очаговых изменений в печени не выявлено. В связи с подозрением на метастатическое поражение печени 02.02.17 года была выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с двойным контрастированием, в результате проведения КТ в обеих долях печени были выявлены гиподенсивные очаги мягкотканой плотности размером до 29 мм (рис. 1).



Рис. 1. Репрезентативные аксиальные КТ-срезы от 02.02.17 года, на которых определяются множественные гиподенсивные очаги мягкотканой плотности в обеих долях печени (указано стрелками)

Поскольку при ХМЛ редко выявляется солидное поражение печени было заподозрено второе первичное злокачественное новообразование с метастатическим поражением печени, пациентке была рекомендована трепан-биопсия очага печени, однако пациентка отказалась от этого вмешательства. При КТ органов грудной и брюшной полостей, фиброгастроудоденоскопии и ирригоскопии патологических изменений, которые соответствовали бы опухолевому процессу, не было выявлено.

Терапия иматинибом была продолжена в той же дозе. Поскольку очаги в печени определялись при УЗИ, дальнейший их контроль осуществлялся этим же способом одним и тем же специалистом, динамики при этом не наблюдалось. Дополнительная противоопухолевая терапия также не назначалась. Проводились сопутствующая гипотензивная терапия и терапия хронического гастрита. Другой лекарственной терапии пациентка не получала.

В августе 2019 года у пациентки отмечалось снижение абсолютного количества нейтрофилов до $0,9 \times 10^9$ клеток/л и количества тромбоцитов до 40×10^9 клеток/л, в связи с чем иматиниб был временно отменен. После восстановления показателей до приемлемого уровня была предпринята попытка возобновления терапии, завершившаяся, однако, рецидивом указанных изменений. В результате с 14.09.19 года иматиниб был полностью отменен. От дальнейшего противоопухолевого лечения пациентка отказалась. На момент отмены иматиниба у пациентки имела место стабилизация размеров очагов в печени (рис. 2).

При выполненном 24.01.20 года УЗИ органов брюшной полости отмечалось увеличение очагов в печени до 36 мм.

18.05.2020 года пациентка была в последний раз госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильного стационара. В приемном покое у пациентки были обнаружены аритмия, обусловленная частыми наджелудочковыми экстрасистолами с частотой сердечных сокращений до 100 ударов в

минуту, а также выраженные отеки всего тела. Пациентка жаловалась на сильную слабость, одышку в покое, снижение массы тела на 10 кг за последние 6 месяцев, отсутствие аппетита, частый жидкий стул (до 3-5 раз в день), приступы гипотензии, головокружения и жара, особенно после приема пищи. Из-за приступов ухудшения состояния пациентка стала отказываться от еды.

По данным УЗИ сердца фракция выброса по Симпсону составила 45%, отмечалось расширение правых отделов сердца и левого предсердия. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось небольшое количество выпота в плевральных полостях, других отклонений от нормы выявлено не было.

По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза в печени были визуализированы множественные сливные очаговые образования метастатического характера размером до 78 мм, свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу, а также утолщение эндометрия до 8 мм.

По данным лабораторных исследований было снижено количество эритроцитов до $2,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина до 97 г/л повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 81,6 ЕД/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 45,6 ЕД/л, билирубина до 28,9 мкмоль/л, креатинина до 121,8 мкмоль/л, снижение общего белка до 57 г/л, в моче – протеинурия до 1,86 г/л, лейкоцитурия до 15 клеток в поле зрения.

Из стационара пациентка была выписана с рекомендациями соблюдать подобранную диуретическую терапию. На амбулаторном этапе после первичного хорошего ответа на диуретики сформировалась резистентность к терапии, и спустя 2 месяца после выписки пациентка погибла в результате сердечной недостаточности.

При аутопсии, выполненной 22.07.20 года, было выявлено массивное увеличение печени с наличием в ней множественных сливных белесовато-серых очагов размером до 87 мм. Признаков первичной опухоли найдено не было.

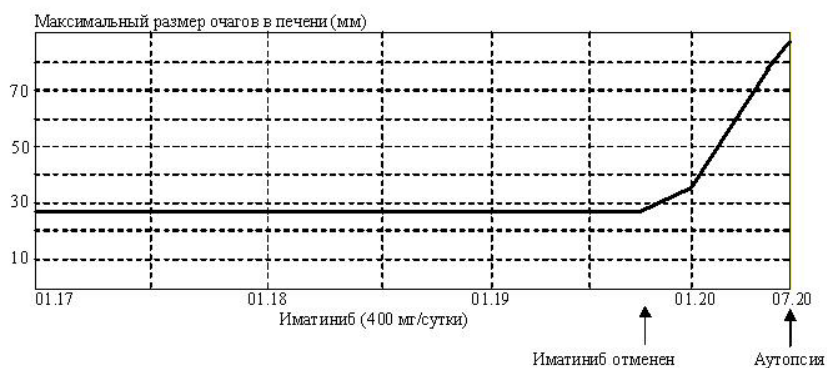
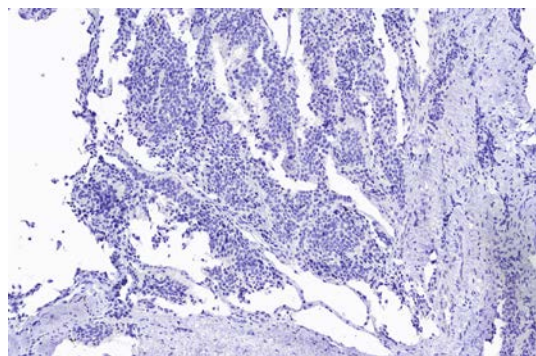
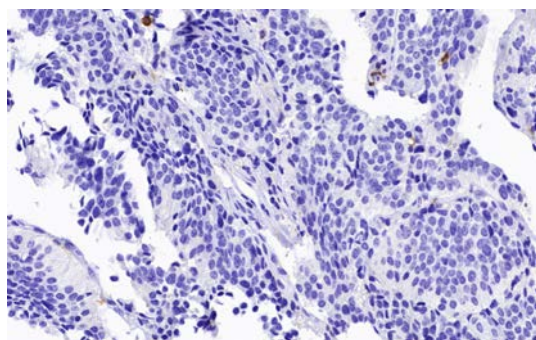


Рис. 2. Динамика размеров очагов в печени в зависимости от терапии иматинибом

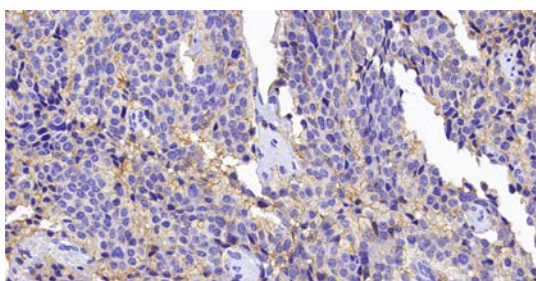
Заключение по результатам гистологического исследования опухолевых узлов печени: в препаратах из печени – фрагмент неоплазии альвеолярного строения, клетки которой позитивны на CD56 и негативны на CK7 и CD45 (OLA). Иммунофенотип и гистологическая картина НЭО G2 представлены на рис. 3.



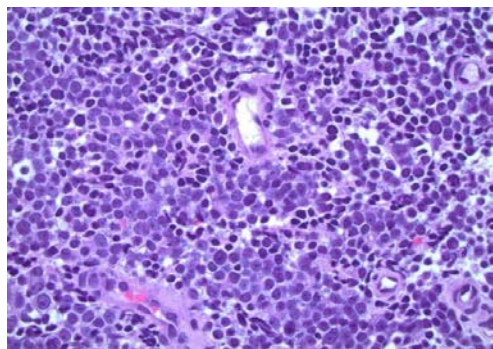
А



Б



В



Г

Рис. 3. Микропрепараты опухолевых узлов печени: А – негативная иммуногистохимическая реакция с антителами к CK7 (увел. $\times 200$); Б – негативная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD45 (OLA; увел. $\times 200$); В – позитивная мембранная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD56 (увел. $\times 200$); Г – круглоклеточная неоплазия альвеолярного строения. Окраска: гематоксилином и эозином (увел. $\times 400$)

Обсуждение

В исследованиях было показано, что опухолевые и стромальные клетки карциноида экспрессируют высокие уровни PDGFR [7]. Это может свидетельствовать о том, что PDGF участвует в стимуляции роста опухолевых клеток, а значит, ингибиторы PDGFR могут быть эффективны при данной патологии. Однако в исследовании при использовании иматиниба в дозах от 300 до 800 мг в сутки у 27 пациентов, страдавших карциноидными опухолями (из которых 21 человек получал октреотид) было отмечено только пограничное улучшение результатов [8]. Еще в одной серии случаев (всего 3 пациента) положительного действия иматиниба (в дозах 400-800 мг в сутки) не было выявлено (принимали ли эти пациенты октреотид, не указано) [9].

Хотя в целом при использовании иматиниба медиана выживаемости без прогрессирования была небольшой (24 недели), у одного пациента была достигнута устойчивая стабилизация заболевания, прослеженная на протяжении 22 месяцев и сохранявшаяся на период публикации статьи [8]. Также нами обнаружено описание случая полного стойкого ответа НЭО на иматиниб в дозе 400 мг в сутки на протяжении 12 месяцев у пациента 46 лет. У данного пациента метастатические очаги в печени разрешились в течение 2 месяцев от начала приема иматиниба [6].

Что касается наблюдаемого нами случая, то применение иматиниба в дозе 400 мг в сутки позволило добиться стабилизации, которая сохранялась на протяжении всего периода приема препарата (в сумме 33 месяца) (рис. 2). Непосредственной причиной смерти у нашей пациентки явилась сердечная недостаточность, наступившая через 10 месяцев после отмены препарата (рис. 2). Наиболее вероятной причиной сердечной недостаточности явилась карциноидная болезнь сердца (КБС), являющаяся одним из проявлений НЭО, обусловленных избыточной продукцией серотонина и других вазоактивных метаболитов, вызывающих фиброэластоз или утолщение эндокарда преимущественно правого желудочка и клапанов (что согласуется с данными УЗИ сердца пациентки). Известно, что КБС является одной из основных причин осложнений и смертности у пациентов с НЭО [10,11]. При этом каждая четвертая смерть от КБС происходит от сердечной недостаточности [12].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о необходимости детальной молекулярной характеристики НЭО с целью иденти-

фикации их субтипов, чувствительных к иматинибу. По нашему мнению, такая тактика приведет не только к идентификации новых стратегий лечения, но и к выявлению групп

пациентов, которые могут извлечь пользу от применения иматиниба, не зарегистрированного в настоящее время для использования при данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Пасынков Дмитрий Валерьевич – к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: passynkov@mail.ru.

Морозов Александр Иванович – врач-рентгенолог ГБУ «Медико-санитарная часть №1». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83Б. E-mail: almor1961@gmail.com.

Пасынкова Ольга Олеговна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Адрес: г. Йошкар-Ола, площадь Ленина, 1. E-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru.

Зуев Артем Юрьевич – зав. патологоанатомическим отделением ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: temzu@yandex.ru.

Мухаматгалеева Луиза Хамбалева – к.м.н., врач-онколог ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: luizamed@yandex.ru.

Павликова Ольга Аркадьевна – к.м.н., врач-онколог ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: pavlikova.olga@mail.ru.

Кокорина Серафима Евгеньевна – врач-терапевт ГБУ Республики Марий Эл «Поликлиника №4 г. Йошкар-Олы». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Прохорова, 18. E-mail: seramia@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. / C.D. Mol [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, №30. – P. 31655-31663. doi:10.1074/jbc.M403319200
2. Druker B.J. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukaemia. / B.J. Druker // Expert Opinion in Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 963–971.
3. Fletcher J.A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. / J.A. Fletcher // Semin Oncol. – 2004. – Vol. 31, №2. – Suppl. 6). – P. 4-11. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.03.034.
4. Connolly B.L. Pharmacotherapy of gastrointestinal stromal tumours. / B.L. Connolly, M. von Mehren // Expert Opinions in Pharmacotherapy. – 2003. – №4. – P. 869–874.
5. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. / I.M. Modlin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
6. Successful imatinib therapy for neuroendocrine carcinoma with activating Kit mutation: a case study. / J. Perkins [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12, №6. – P. 847-852. doi:10.6004/jnccn.2014.0079
7. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. / K. [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Vol. 50. – P. 748–753.
8. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. / J.C. Yao [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, №1. – P. 234-240. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1618.
9. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. / D.J. Gross [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 535-540. doi:10.1677/erc.1.01124.
10. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / J.E. Muller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1005-1015.
11. Metastatic carcinoid to the conducting system-is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? / B.M. Shehata, J.E. Thomas, I.Doudenko-Rufforny // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – P. 1538-1540.
12. Принципы диагностики и лечения карциноидной болезни сердца при нейроэндокринных опухолях / И.М. Шестопалова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №3. – С. 21-26.

REFERENCES

1. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. / C.D. Mol [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, №30. – P. 31655-31663. doi:10.1074/jbc.M403319200
2. Druker B.J. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukaemia. / B.J. Druker // Expert Opinion in Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 963–971.
3. Fletcher J.A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. / J.A. Fletcher // Semin Oncol. – 2004. – Vol. 31, №2. – Suppl. 6). – P. 4-11. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.03.034.
4. Connolly B.L. Pharmacotherapy of gastrointestinal stromal tumours. / B.L. Connolly, M. von Mehren // Expert Opinions in Pharmacotherapy. – 2003. – №4. – P. 869–874.
5. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. / I.M. Modlin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
6. Successful imatinib therapy for neuroendocrine carcinoma with activating Kit mutation: a case study. / J. Perkins [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12, №6. – P. 847-852. doi:10.6004/jnccn.2014.0079
7. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. / K. [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Vol. 50. – P. 748–753.
8. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. / J.C. Yao [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, №1. – P. 234-240. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1618.
9. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. / D.J. Gross [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 535-540. doi:10.1677/erc.1.01124.
10. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / J.E. Muller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1005-1015.
11. Metastatic carcinoid to the conducting system-is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? / B.M. Shehata, J.E. Thomas, I.Doudenko-Rufforny // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – P. 1538-1540.
12. Basic guidelines for the diagnosis and treatment of carcinoid heart disease / I.M. Shestopalova [et al.] // J. of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. – 2011. – Vol. 22, №3. – P. 21-26 (In Russ.).