

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МУТАЦИЯ ГЕНА NTRK3 (A645C) КАК НОВЫЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трифанов В.С.¹, Колесников Е.Н.¹, Гвалдин Д.Ю.¹, Петрусенко Н.А.¹, Потемкин Д.С.¹, Снежко А.В.¹, Габричидзе П.Н.¹, Газиев У.М.¹, Мещерякова М.Ю.¹.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону, e-mail: trifan1975@yandex.ru

На сегодняшний день в практической онкологии наиболее актуальным является соблюдение принципов персонализированного подхода в выборе тактики лечения пациентов, что невозможно без обязательного молекулярно-генетического тестирования. Благодаря секвенированию нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным идентифицировать драйверные мутации канцерогенеза, которые впоследствии стали точкой приложения для использования новых таргетных препаратов. В связи с относительной редкостью НЭО ПЖ и малой доступностью проведения качественных молекулярно-генетических исследований в этой области можно полагать, что многие сигнальные пути, участвующие в патогенезе НЭО, еще не известны. В литературе встречается единственное сообщение о слиянии 14-го экзона гена NTRK3 с 4-м экзоном ETV6 (NTRK-fusion) при метастатическом нейроэндокринной раке тонкой кишки. Как известно, ген NTRK3 входит в семейство тропомиозин рецепторных киназ (наряду с NTRK1 и NTRK2) и наиболее часто подвергается слиянию со своим геном-партнером с образованием химерного белка, что сопровождается онкогенетической активностью. В данной статье описан первый случай идентификации наследственной точечной миссенс-мутации гена NTRK3 с заменой аргинина на цистин в 645-й позиции при высококодифференцированной НЭО ПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, секвенирование нового поколения, NTRK-мутация, драйверная мутация.

HEREDITARY MUTATION OF THE NTRK3 GENE (A645C) AS A NEW FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Trifanov V.S.¹, Kolesnikov E.N.¹, Gvaldin D.Y.¹, Petrusenko N.A.¹, Potemkin D.S.¹, Snezhko A.V.¹, Gabrichidze P.N.¹, Gasiev U.M.¹, Mescheryakova M.Y.¹

¹FGBU «National Medical Research Centre for Oncology», Rostov-on-Don, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Today, in practical Oncology, the most important thing is to adhere to the principles of a personalized approach in the choice of treatment tactics for patients, which is impossible without mandatory molecular genetic testing. Thanks to next generation sequencing (NGS), it became possible to identify driver mutations of cancerogenesis, which later became the point of application for the use of new targeted drugs. Due to the relative rarity of NEOS of the pancreas and the low availability of high-quality molecular genetic studies in this area, it can be assumed that many signaling pathways involved in the pathogenesis of NEO are not yet known. In the literature, there is a single report on the fusion of exon 14 of the NTRK3 gene with exon 4 of ETV6 (NTRK-fusion) in metastatic neuroendocrine small bowel cancer. As is known, the NTRK3 gene is part of the tropomyosin family of receptor kinases, along with NTRK1 and NTRK2, and most often undergoes fusion with its partner gene to form a chimeric protein, which is accompanied by oncogenetic activity. This article describes the first case of identification of a hereditary point-missense mutation of the NTRK3 gene with replacement of arginine with cystine in position 645 in highly differentiated NEO.

Keywords: neuroendocrine tumors, next-generation sequencing, NTRK mutation, driver mutation.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу неоплазий, отличающихся друг от друга по молекулярно-генетическим и клинико-патологоанатомическим характеристикам. Первое упоминание о НЭО принадлежит Oberndorfer, которым в 1907 г. была описана опухоль с морфологическими признаками карциномы, но с выраженным доброкачественным потенциалом клинического поведения.

Им же был введен термин «карциноид», который сохранял свое значение целое столетие, и только в последнее время его целесообразность была пересмотрена [1]. Это связано с тем, что благодаря развитию таких генетических технологий, как секвенирование нового поколения, или NGS, углубилось понятие о биологии нейроэндокринных опухолей, и теперь совершенно понятно, что не все из них обладают истинно доброкачественным клиническим течением.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) являются относительно редкими эпителиальными новообразованиями, состоящими из клеток с нейроэндокринным фенотипом. В структуре онкологических заболеваний поджелудочной железы НЭО составляют 1–2% [1–3].

Согласно данным SEER 18 (2000–2012), частота встречаемости гастроэнтеропанкреатических НЭО составляет 3,56 на 100 000, а НЭО ПЖ – 0,48 на 100 000 в год [4], причем с 1973 по 2004 гг. частота их встречаемости увеличилась вдвое – с 0,16 до 0,33 случаев на 100 000 [5].

До 90% НЭО ПЖ развиваются спорадически вследствие соматических и реже половых мутаций. Остальные 10% приходятся на опухоли, являющиеся отдельным проявлением генетически детерминированных синдромов. Изучение генетических предпосылок данных заболеваний позволило понять основные механизмы развития НЭО ПЖ и применить эти знания и в отношении спорадических опухолей [3].

На сегодняшний день в практической онкологии наиболее актуальным является соблюдение принципов персонализированного подхода в выборе тактики лечения пациентов, что невозможно без обязательного молекулярно-генетического тестирования. Благодаря секвенированию нового поколения стало возможным идентифицировать драйверные мутации канцерогенеза, которые впоследствии явились точкой приложения для использования новых таргетных препаратов. Для НЭО ПЖ наиболее характерны мутации в генах ATRX, DAXX, MEN1, SETD2, MUTYH, CHEK2, PTEN, AKT1, AKT2, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, но терапевтически наиболее эффективно воздействовать можно только на последние с помощью препарата Эверолимус, блокирующего mTOR-сигнальный путь. В связи с относительной редкостью НЭО ПЖ и малой доступностью проведения качественных молекулярно-генетических исследований в этой области можно полагать, что многие сигнальные пути, участвующие в патогенезе НЭО, еще не известны [3].

В литературе встречается единственное сообщение о слиянии 14-го экзона гена NTRK3 с 4-м экзоном ETV6 (NTRK-fusion) при метастатическом нейроэндокринной раке тонкой кишки, опубликованное в 2017 г. коллективом авторов [6]. Как известно, ген NTRK3 входит в семейство тропомиозин рецепторных киназ наряду с NTRK1 и NTRK2 и наиболее

часто подвергается слиянию со своим геном-партнером с образованием химерного белка, что сопровождается онкогенетической активностью [7]. На мишень NTRK-fusion с хорошим результатом действуют Ларотректиниб и Энтеректиниб, одобренные FDA. Считается, что редкие гистологические типы опухолей до 90% NTRK-позитивны, при этом NTRK-статус НЭО ПЖ длительное время оставался отрицательным [8]. Так как НЭО развиваются из клеток диффузной нейроэндокринной системы, то уточнение NTRK-статуса данных опухолей и назначение терапии ингибиторами TRK являются патогенетически оправданными [9].

NTRK задействуют mTOR-сигнальный путь, который играет важную роль в канцерогенезе НЭО ПЖ, но при этом в литературе, кроме указанного одного случая, нет данных за мутации в данном гене при НЭО. Хотя не так давно, в 2017 г., были опубликованы результаты масштабного генетического анализа почти 65 тысяч образцов НЭО ПЖ, были идентифицированы мутации MEN1, PTEN, TSC1, TSC2, PIK3CA, TP53, ARID1A, CDKN2A, CDKN2B, DAXX, ATRX, при этом мутация NTRK обнаружена не была. Это объясняется тем, что, во-первых, NTRK можно считать редкой онкогенной мутацией, которую практически невозможно детектировать в небольшом количестве образцов, и, во-вторых, методом массового параллельного секвенирования не всегда удается данную мутацию обнаружить из-за слияния с другими генами-партнерами, количество которых доходит до 25 [10].

В данной статье описан первый случай идентификации наследственной точечной-миссенс-мутации гена NTRK3 с заменой аргинина на цистин в 645-й позиции при высокодифференцированной НЭО ПЖ (G1). Актуальность представленного ниже сообщения заключается в том, что мутация NTRK3 (A645C) сочеталась с наследственными мутациями других генов, вклад которых в канцерогенез НЭО еще предстоит выяснить.

Клинический случай. Пациентка А., 49 лет, с марта 2019 г. стала отмечать у себя появление болей в области эпигастрия с последующим постепенным ухудшением самочувствия, по поводу чего обратилась в лечебное учреждение по месту жительства. На УЗИ органов брюшной полости было выявлено кистозное аваскулярное образование до 22 мм в диаметре в теле поджелудочной железы. С целью комплексного дообследования и лечения пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии г. Ростов-на-Дону. В обязательном порядке была выполнена пункционная биопсия поджелудочной железы с последующим гистологическим исследованием биоматериала, по данным которого морфологическая картина новообразования соответствовала микроаденоме. С целью верификации диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием стандартной панели маркеров и оценкой соответствующих реакций. Так, с

хромогранином А и синаптофизинном реакция была резко выраженного цитоплазматического типа, реакция с соматостатиновыми рецепторами 2-го и 5-го типов – резко выраженного мембранного типа в 100% и 60% клеток опухоли соответственно. Индекс пролиферативной активности ki-67 был менее 1%. На основании полученных результатов исследования патоморфологами НМИЦ онкологии было сделано заключение о том, что морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток с учетом представленных клинических данных характерны для функционально-неактивной высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1 (по классификации ВОЗ от 2017 г.). Таким образом, был выставлен диагноз «нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы T1N0M0, стадия 1, клиническая группа 2».

Решением консилиума врачей НМИЦ онкологии в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога было рекомендовано проведение пациентке оперативного лечения в объеме спленосохраняющей корпорокаудальной резекции поджелудочной железы с расширенной лимфодиссекцией. На основании резко выраженной мембранной экспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го типов было назначено подкожное введение 120 мг ланреотида (соматулин аутожел), на фоне которого общее самочувствие пациентки значительно улучшилось.

Пациентка была включена в исследование генетического профиля нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS), по итогам которого была обнаружена редкая наследственная точечная миссенс-мутация гена NTRK3 с.1933C>T p.(Arg645Cys) rs139392904 с заменой аргинина на цистин в 645 позиции.

В норме у взрослого человека TRK экспрессируются на поверхности нервных клеток, где обычно активируются нейротрофными факторами роста, участвуют в регуляции боли, проприоцепции, аппетита и памяти. Потеря функции NTRK1 приводит к сенсорной и симпатической нейропатии, анальгезии, ангидрозу, нарушению овуляции, NTRK2 – гиперфагии, гипердипсии и ожирению (встречалось у мышей), снижению памяти. NTRK3 дефект ассоциирован с нарушениями со стороны работы сердца, проприорецепции.

Патологическая активация генов может быть обеспечена разными механизмами. Чаще всего она связана с транслокацией 3'концевого участка молекулы ДНК NTRK гена, включая киназный домен, и 5'концевого участка другого гена, что приводит к активации генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы. NTRK – это ген, слияние которого с различными партнерами (NTRK-fusion) приводит к образованию химерного белка. Этот белок – рецептор, димеризация которого происходит даже в отсутствие сигналов от

лигандов. В результате происходит запуск каскадов сигнальных путей MAP, PI3K, PKC, что заканчивается гиперэкспрессией комплекса генов, отвечающих за пролиферацию клетки.

В литературе есть сообщение только об одном случае обнаружения соматической fusion-мутации ETV6:NTRK3 при нейроэндокринном раке поджелудочной железы [6]. Хотя данный ген известен еще с 1980-х гг., как потенциальную мишень для использования таргетных препаратов его стали рассматривать совсем недавно [8, 9]. Обнаружение данной мутации при НЭО ПЖ открывает широкие перспективы для лекарственного лечения данной группы опухолей, для которых на сегодняшний день наиболее актуальной является проблема поиска новых терапевтических мишеней [10]. На данный момент для лечения НЭО ПЖ применяются препарат эверолимус, блокирующий mTOR-сигнальный путь, и антагонисты соматостатиновых рецепторов типа октреатида и его пролонгированных форм, которые назначаются при иммуногистохимически подтвержденной мембранной экспрессии рецепторов 2-го и 5-го типов.

Fusion-мутацию генов из группы NTRK блокируют ларотректиниб, TRK – ингибитор 1-го поколения, одобренный FDA на основании I и I/II фазы исследований, и энтеректиниб, прошедший исследования только I и I/II фазы [8, 11]. Но они неэффективны при точечной мутации NTRK3, что представляется как так называемая резистентность on-target. В этом случае в качестве потенциальных кандидатов в препараты первой линии мы можем рассматривать блокаторы TRK нового поколения, способные преодолеть барьер: LOXO – 195 и репотректению. Оба препарата характеризуются большей аффинностью к рецептору и по предварительным данным исследований I/II фазы уже показали свою эффективность в отношении пациентов, спродигировавших на фоне 1-й линии терапии TRK-ингибиторами [12, 13].

За последние несколько лет значительно изменился подход к самому лекарственному лечению опухолей, и это во многом связано с явным прогрессом и повышением качества молекулярно-генетических методов исследования генома человека. С появлением NGS стало возможно одновременно анализировать большое количество генов за счет технологии массового параллельного секвенирования миллионов одноцепочечных фрагментов ДНК. Детальное изучение молекулярных особенностей опухоли легло в основу так называемой прецизионной медицины, которая подразумевает выбор лекарственной терапии опухоли на основании не только клинико-патологоанатомических характеристик, но и молекулярно-генетических. Современная прецизионная медицина способствовала появлению концепции опухоль-неспецифического лечения, или tumor-agnostic therapy. Данная концепция является отражением последних успехов в области биологии и генетики, так как подразумевает возможность наличия одних и тех же биомаркеров или мутаций генов в различных

гистологических типах опухоли. Это означает, что один лекарственный препарат с равным успехом может действовать в разных опухолях. Этот принцип также лег в основу современных клинических исследований с новым дизайном – «basket trials» («корзинное исследование»). Корзинное исследование включает опухоли независимо от их локализации и гистотипа и ставит своей задачей изучать наличие аналогичных мишеней. Так как большинство генетических мутаций встречаются очень редко, именно корзинное исследование позволяет наиболее эффективно изучить эффективность взаимодействия лекарственного препарата со своей мишенью. Именно поэтому с осторожным оптимизмом представляется возможным ожидать в скором будущем появления basket trials, в которое будут включены опухоли с наличием точечной мутации гена NTRK [14].

Кроме мутации NTRK3, были обнаружены наследственные мутации генов CHEK2 c.573+1G>A rs121908698, ITGA10 c.671C>T p.(Thr224Met) rs146565671, KDR c.170G>C p.(Arg57Thr) rs139047809, LPP c.1370A>G p.(Tyr457Cys) rs759694450, TCF12 c.1289G>C p.(Arg430Thr), определившие высокий уровень мутационной нагрузки.

Внимание привлекает наследственная мутация гена CHEK2, характерная для рака молочной железы, наряду с мутациями BRCA1 и BRCA2. Белок, кодируемый этим геном, является регулятором одной из стадий клеточного цикла, имеет онкосупрессорную активность и фосфорилирует белок BRCA1, позволяя BRCA1 оставаться в работоспособном состоянии после повреждения ДНК. CHEK2 представляет собой ген-онкосупрессор, кодирующий серин-треониновую киназу Chk2. Chk2 фосфорилируется ATM, вследствие чего димеризуется и переходит в активное состояние. Киназа выступает промежуточным звеном в передаче сигналов на фосфотазу CDC25, серин-треониновую киназу NEK6, фактор транскрипции FOXM1, p53, BRCA1 и BRCA2. CHEK2 регулирует деление клеток, останавливая клеточный цикл в фазе G1 в ответ на повреждения ДНК. Мутационные изменения CHEK2 ведут к геномной нестабильности и пролиферации опухолевых клеток. Сообщают о случаях герминальных мутаций CHEK2 у больных НЭО ПЖ (4%). Мутации в этом гене часто связаны с синдромом Ли-Фраумени. Совсем недавно также был опубликован первый случай развития НЭО ПЖ при данном синдроме [15].

Мутации гена CHEK2 характерны для рака молочной железы наряду с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Наследственная форма составляет более трети случаев всех заболеваний раком молочной железы в возрасте до 30 лет. Средний возраст заболевания вследствие наследуемых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 находится в интервале 40–50 лет. При мутации 1100delC происходят сдвиг рамки считывания и формирование преждевременного стоп-кодона, что приводит к укорочению киназного домена белка, снижению активности CHEK2 и нарушению контроля вышеуказанных процессов.

При мутации 1100delC возрастает риск развития онкологических заболеваний, в том числе и в более раннем возрасте. Встречаемость данной мутации у больных раком молочной железы с клиническими признаками наследственного рака повышена в несколько раз по сравнению со встречаемостью у здоровых людей. Также повышен риск развития рака яичников, простаты и колоректального рака. Характерно то, что наследование мутации гена СНЕК2 осуществляется по аутосомно-доминантному типу, поэтому для клинической манифестации заболевания достаточно унаследовать мутантный вариант гена от одного из родителей.

Как известно, у пациентки А. 49 лет в анамнезе не было данных за рак молочной железы. Таким образом, результаты секвенирования ДНК пациентов позволили обнаружить редкие генетические мутации в геноме пациентки. Все пациенты с мутациями в генах с онкогенетической активностью должны незамедлительно проходить скрининг для своевременного выявления заболевания с последующим диспансерным контролем. При этом нельзя забывать о том, что в ранний скрининг должны быть включены и близкие родственники пациента, так как с большой долей вероятности детектированные мутации будут выявлены и у них.

На настоящий момент состояние пациентки А. удовлетворительное, состоит на учете у онколога по месту жительства и регулярно проходит контрольные обследования. По истечении 16 месяцев с момента операции данных за рецидив опухоли нет.

Заключение. Основной проблемой молекулярно-генетического исследования пациентов, страдающих наследственными формами высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы, является отсутствие широкомасштабного скрининга неотобранных групп пациентов, что существенно снижает возможности детектирования новых генетических мишеней и качество результатов молекулярно-генетической диагностики. С целью улучшения выявления наследственных форм данной патологии актуальной представляется разработка расширенной диагностической панели с включением в нее новых распространенных в российской популяции мутаций генов CHECK2, ITGA10, KDR, LPP, NTRK3 и TCF12. Таким образом, необходима полноценная генетическая диагностика наследственной предрасположенности к высокодифференцированным НЭО поджелудочной железы пациентов из групп риска, что позволит применять принципы персонализированной медицины в последующем лечении и профилактике.

Список литературы

1. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D., Capdevila J., Caplin M., Kos-Kudla

- B., Kwekkeboom D., Rindi G., Klöppel G., Reed N., Kianmanesh R., Jensen R. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103. No. 2. P. 153-171. DOI: 10.1159/000443171.
2. Chan C.S., Laddha S.V., Lewis P.W., Koletsky M.S., Robzyk K., Silva E.D., Torres P.T., Untch B.R., Li J., Bose P., Chan T., Klimstra D.S., Allis S.D., Tang L.H. ATRX, DAXX or MEN1 mutant pancreatic neuroendocrine tumors are a distinct alpha-cell signature subgroup. *Nature communications*. 2018. Vol. 9. No. 1. P. 41-58. DOI: 10.1038/s41467-018-06498-2.
 3. Kit O.I., Trifanov V.S., Petrusenko N.A., Gvaldin D.Y., Kutilin D.S., Timoshkina N.N. Identification of New Candidate Genes and Signalling Pathways Associated With the Development of Neuroendocrine Pancreatic Tumours Based on Next Generation Sequencing Data. *Mol. Biol. Rep.* 2020. Vol. 47. No. 6. P. 4233-4243.
 4. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J.C. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3. No. 10. P. 1335-1342.
 5. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., Corrie P., Davar J., Davies A.H., Lewington V., Meyer T., Newell-Price J., Poston G., Reed N., Rockall A., Steward W., Thakker R.V., Toubanakis C., Valle J., Verbeke C., Grossman A.B. 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. Vol. 26. No. 18. P. 3063-3072.
 6. Sigal D., Tartar M., Xavier M., Bao F., Foley P., Luo D., Christiansen J., Hornby Z., Maneval E., Multani P. Activity of Entrectinib in a Patient With the First Reported NTRK Fusion in Neuroendocrine Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017. Vol. 15. No. 11. P. 1317-1322. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7029.
 7. Märkl B., Hirschbühl K., Dhillon C. NTRK-Fusions – A new kid on the block. *Pathology - Research and Practice*. 2019. Vol. 215. No. 10. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152572.
 8. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 15. No. 12. P. 731-747. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0.
 9. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern Pathology*. 2018. Vol. 32. No. 1. P. 147-153. DOI: 10.1038/S41379-018-0118-3.
 10. Hsiao S.J., Zehir A., Sireci A.N., Aisner D.L. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2019. Vol. 21. No. 4. P. 553-571. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.

11. Okamura R., Boichard A., Kato S., Sicklick J.K., Bazhenova L., Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018. Vol. 2. No. 1. P. 1-20. DOI: 10.1200/PO.18.00183.
12. Solomon J.P., Benayed R., Hechtman J.F., Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology.* 2019. Vol. 30. No. 8. P. 16-22. DOI: 10.1093/annonc/mdz384 | viii17.
13. Passiglia F., Caparica R., Giovannetti E., Giallombardo M. The potential of neurotrophic tyrosine kinase (NTRK) inhibitors for treating lung cancer. *Expert opinion on investigational drugs.* 2016. Vol. 2. No. 4. P. 385-392. DOI: 10.1517/13543784.2016.1152261.
14. Neychev V., Sadowski S.M., Zhu J., Allgaeuer M., Kilian K., Meltzer P., Kebebew E. Neuroendocrine Tumor of the Pancreas as a Manifestation of Cowden Syndrome: A Case Report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. No. 2. P. 353-358. DOI: 10.1210/jc.2015-3684.
15. Aversa J.G., De Abreu F.B., Yano S., Xi L., Hadley D.W., Manoli I., Raffeld M., Sadowski S.M., Nilubol N. The first pancreatic neuroendocrine tumor in Li-Fraumeni syndrome: a case report. *BMC Cancer.* 2020. Vol. 30. No. 20. P. 256. DOI: 10.1186/s12885-020-06723-6.