

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Любимова Н.В., Лебедева А.В., Тимофеев Ю.С., Вашкетова О.И., Карамышева Е.И., Делекторская В.В., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е.

ФАКТОРЫ РОСТА CTGF И TGF- β 1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) являются медиаторами карциноид-ассоциированного фиброза при нейроэндокринных опухолях (НЭО). Исследование факторов роста в крови больных НЭО дает возможность оценить их связь с клиническими и морфологическими особенностями опухолей. Провели сравнительный анализ концентрации CTGF и TGF- β 1 в сыворотке крови больных НЭО и у практически здоровых людей. Обследовали 64 больных НЭО различных локализаций (23 больных – поджелудочная железа, 20 – тонкая кишка, 10 – легкие, 6 – толстая кишка, 5 – НЭО из не выявленного первичного очага), при этом у 42 пациентов были обнаружены признаки карциноидного синдрома, у 16 больных, по данным эхокардиографии, установлена карциноидная болезнь сердца (КБС). В группу контроля вошли 20 практически здоровых людей. Иммуноферментный анализ проводили на полуавтоматическом анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens) с использованием стандартизованных наборов: Human connective tissue growth factor (CTGF) ELISA Kit (Avisera Bioscience, Inc) и Human TGF beta1 ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH). Показано, что частота обнаружения CTGF в сыворотке крови была наиболее высокой у пациентов с карциноидным синдромом, осложненным КБС (37,5%), с превышением, более чем в 3 раза фактора роста у больных с карциноидным синдромом, но без признаков кардиофиброза (11,5%). В то же время у всех пациентов без карциноидного синдрома, а также у практически здоровых людей фактор роста не выявлялся. Для TGF- β 1 получено статистически значимое ($p < 0,05$) превышение медианы концентрации в сыворотке крови больных НЭО со степенью злокачественности Grade 3 (32,9 нг/мл) по сравнению с медианами при Grade 1 (22,0 нг/мл) и Grade 2 (24,6 нг/мл), а также в группе контроля (24,5 нг/мл). Выявлена связь CTGF с развитием опухоль-ассоциированного кардиофиброза. Показано, что концентрация TGF- β 1 связана со степенью злокачественности НЭО.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; фактор роста соединительной ткани; CTGF; трансформирующий фактор роста; TGF- β 1.

Для цитирования: Любимова Н.В., Лебедева А.В., Тимофеев Ю.С., Вашкетова О.И., Карамышева Е.И., Делекторская В.В., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Факторы роста CTGF и TGF- β 1 в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (4): 199-202. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-199-202>

Для корреспонденции: Любимова Нина Васильевна, д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клин. биохимии; e-mail: biochimia@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 09.02.2023

Принята к печати 28.02.2023

Опубликовано 00.04.2023

Lyubimova N.V., Lebedeva A.L., Timofeev Yu.S., Vashketova O.I., Karamysheva E.I., Delectorskaya V.V., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E.

GROWTH FACTORS CTGF AND TGF- β 1 IN THE BLOOD SERUM OF NEUROENDOCRINE TUMOR PATIENTS

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 15552, Moscow, Russia

Connective tissue growth factor (CTGF) and transforming growth factor beta (TGF- β 1) are mediators of carcinoid-associated fibrosis in neuroendocrine tumors (NETs). The investigation of growth factors in the blood of NET patients gives the possibility to reveal their association with the clinical and morphological features of tumors. A comparative analysis of the concentration of CTGF and TGF- β 1 in the blood serum of patients with NET and in practically healthy people was carried out. 64 patients with NETs of various localizations (23 patients – pancreas, 20 – small intestine, 10 – lungs, 6 – large intestine, 5 – NETs from an unidentified primary lesion) were examined, moreover 42 patients had signs of carcinoid syndrome, 16 – carcinoid heart disease according to echocardiograms. Control group included 20 practically healthy people. Enzyme immunoassay was performed on a BEP 2000 Advance semiautomatic analyzer (Siemens) using standardized kits: Human connective tissue growth factor (CTGF) ELISA Kit (Avisera Bioscience, Inc) and Human TGF beta1 ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH). The frequency of CTGF detection in blood serum was the highest in patients with carcinoid syndrome complicated by carcinoid heart disease (37.5%), more than 3 times higher than the frequency of factor detection in patients with carcinoid syndrome, but without signs of cardiofibrosis (11.5%). At the same time, in all patients without carcinoid syndrome and in practically healthy people the factor was not detected. For the TGF- β 1 median concentration in the group of NET patients with Grade 3 (32.9 pg/ml) was statistically significant ($p < 0.05$) higher than medians in NET patients with Grade 1 (22.0 pg/ml) and Grade 2 (24.6 pg/ml) as well as the control group (24.5 pg/ml). The investigation reveals an association of CTGF with the development of tumor-associated cardiofibrosis. TGF- β 1 concentration was associated with tumor malignancy (Grade).

Key words: neuroendocrine tumors; connective tissue growth factor; CTGF; transforming growth factor; TGF- β 1.

For citation: Lyubimova N.V., Lebedeva A.L., Timofeev Yu.S., Vashketova O.I., Karamysheva E.I., Delectorskaya V.V., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Growth factors CTGF and TGF- β 1 in the blood serum of neuroendocrine tumor patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (4): 199-202 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-199-202>

For correspondence: Lyubimova Nina Vasilyevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry; e-mail: biochimia@yandex.ru

Information about authors:

Lyubimova N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>;
Lebedeva A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5881-1795>;
Timofeev Yu.S., <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>;
Vashketova O.I., <https://orcid.org/0000-0003-3387-6634>;
Karamisheva E.I., <https://orcid.org/0000-0001-8791-5358>;
Delektorskaya V.V., <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>;
Stilidi I.V., <http://orcid.org/0000-0002-0493-1166>;
Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 09.02.2023

Accepted 28.02.2023

Published 00.04.2023

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются новообразованиями, для которых характерна продукция и секреция в циркуляторное русло ряда пептидов, биогенных аминов, гормонов и факторов роста [1, 2]. Несмотря на прогресс в области лабораторной диагностики НЭО и широкого использования в клинической практике таких соединений, как хромогранин А, серотонин, 5-ГИУК, панкреатический полипептид, гастрин и т.д., остается ряд проблем, связанных с недостаточной чувствительностью и специфичностью применяемых маркеров, возможностью их использования в мониторинге течения заболевания и оценке гиперфункциональных синдромов [3–5]. В этом ключе поиск новых маркеров НЭО является актуальной задачей, как в клиническом аспекте, так и с точки зрения фундаментального понимания процессов, лежащих в основе развития нейроэндокринных неоплазий. Исследование факторов роста является одним из перспективных направлений в детализации молекулярных особенностей НЭО [6]. Данные соединения не только участвуют в пролиферации и росте опухоли, но и стимулируют фибротические процессы, среди которых наиболее опасным состоянием является развивающийся при карциноидном синдроме кардиофиброз [7–9]. С точки зрения патогенеза НЭО и их осложнений, особый интерес представляют фактор роста соединительной ткани и трансформирующий фактор роста, которые рассматриваются в качестве ключевых профибротических компонентов.

Фактор роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor, CTGF) представляет собой белковую молекулу, состоящую из 4-х богатых цистеином доменов [10]. CTGF выполняет различные биологические функции, включая регуляцию дифференцировки, пролиферации, миграции, гипертрофии, продукцию фибронектина, стимуляцию или ингибирование ангиогенеза, взаимодействия с клеточным матриксом [11]. Повышенная секреция CTGF наблюдается при различных хронических заболеваниях, включая фиброз печени, системный склероз, нефропатию и хроническую почечную недостаточность, интерстициальную пневмонию, кардиомиопатию, атеросклероз и перитонеальный фиброз [11, 12]. В некоторых работах авторы отмечают связь CTGF с развитием фибротических про-

цессов различного характера, включая кардиофиброз [13, 14]. В работе L.E. Dorn и соавт. [15] описано, что продуцируемый при НЭО CTGF проявляет свойства ауто- и паракринного про-фибротического фактора, приводя к развитию кардиофиброза.

Другим фактором роста, патогенетически связанным с процессами фиброза, является трансформирующий фактор роста бета (Transforming Growth Factor β) – TGF- β , представленный в виде трех изоформ ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) [16, 17]. Данный фактор отвечает за пролиферацию фибробластов и дифференцировку в миофибробласты, усиливает продукцию коллагена и стимулирует активность других факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и охарактеризованный ранее CTGF [18]. TGF- β играет важную роль в развитии карциноидного кардиофиброза. В литературе описана повышенная экспрессия TGF- β в очагах фиброза на клапанах сердца больных НЭО с карциноидной болезнью сердца, при этом не было выявлено связи концентраций фактора в плазме крови с развитием КБС [19, 20]. Существуют свидетельства, согласно которым TGF- $\beta 1$ индуцирует действие CTGF на фибробласты, что, в конечном итоге, также способствует развитию карциноид-ассоциированного фиброза [16].

Анализ сывороточных концентраций CTGF и TGF- β позволит оценить их патогенетическое значение, а также возможный потенциал в качестве биохимических маркеров карциноидной болезни сердца.

Цель исследования – сравнительный анализ концентрации CTGF и TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями и у практически здоровых людей.

Материал и методы. Проведено обследование 64 больных с нейроэндокринными опухолями различных локализаций, в возрасте от 32 до 80 лет, среди которых были 28 мужчин и 36 женщин. В анализируемой выборке представлены следующие локализации НЭО: поджелудочная железа – у 23 больных, тонкая кишка – у 20, легкие – у 10, толстая кишка – у 6, метастазы НЭО из не выявленного первичного очага – у 5 больных. У всех включенных в исследование больных диагноз НЭО был подтвержден данными морфологического исследования новообразования.

Степень злокачественности опухолей оценивали по шкале Grade. Согласно клиническим данным, у 44 пациентов были выявлены метастазы в печени, у 42 – признаки карциноидного синдрома. У 16 больных, по данным эхокардиографического обследования, выявлена карциноидная болезнь сердца (КБС).

В контрольной группе обследовали 20 здоровых пациентов: мужчин ($n=8$) и женщин ($n=12$) в возрасте от 28 до 80 лет.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, с соблюдением этических принципов Хельсинской Декларации ВМА 1964 г. (ред. 2013 г.) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 200Н. Исследование выполнено с информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Взятие крови для иммуноферментных исследований проводили в утренние часы натощак из кубитальной вены. После обработки сыворотку крови замораживали и хранили при температуре -30°C . Проведение иммуноферментного анализа осуществляли в микропланшетном формате на полуавтоматическом анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens, Германия) с использованием стандартизованных наборов реактивов «Human connective tissue growth factor (CTGF) ELISA Kit (Avisera Bioscience, Inc, США)», «Human TGF beta1 ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH, Австрия)».

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica (Statsoft). Различия принимались как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Концентрации СТGF были определены в сыворотке крови 64 больных НЭО, при этом только в 14,2% уровни показателя были выше аналитической чувствительности метода (15 пг/мл) при вариабельности значений в целом по группе от 0 до 513 пг/мл. Следует отметить, во всех образцах контрольной группы концентрации СТGF были ниже аналитической чувствительности метода. В связи с этим анализ результатов проводили качественно – оценивали частоту выявления СТGF в сыворотке крови пациентов.

Анализ частоты выявления СТGF статистически значимо ($p=0,019$) показал, что у больных с клиникой карциноидного синдрома фактор роста соединительной ткани выявляли в 20,5% случаев, тогда как у больных без признаков карциноидного синдрома не было выявлено ни одного случая превышения аналитической чувствительности метода. В то же время у больных с КБС частота обнаружения СТGF достигала 37,5% и была статистически значимо ($p=0,0018$) выше, чем у больных без признаков кардиофиброза – 6,6%.

Для более детального анализа частоты выявления СТGF в зависимости от проявления карциноидной симптоматики пациентов разделили на три группы: 1-я группа – больные с карциноидным синдромом и КБС, 2-я – больные с карциноидным синдромом, но без КБС, 3-я – больные без карциноидного синдрома и без КБС (табл. 1). При этом частота выявления СТ-

GF в 1-й группе (КС+, КБС+) была наиболее высокой и составила 37,5%, что было статистически значимо выше ($p=0,047$), чем у больных 2-й группы (КС+, КБС-), где уровни СТGF выявлялись в 11,5% случаях.

Таким образом, частота выявления СТGF была наиболее высокой у пациентов с карциноидным синдромом, осложненным КБС, более чем в 3 раза превышая частоту выявления у пациентов с карциноидным синдромом, но без поражения сердца. В то же время, у всех пациентов без карциноидного синдрома, а также у практически здоровых людей СТGF был ниже аналитического уровня.

При анализе результатов определения концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови больных НЭО статистически значимых различий от уровней, полученных в группе контроля, не было выявлено (табл. 2). Также не было получено статистически значимых различий в зависимости от типа НЭО и распространенности процесса. В то же время было получено статистически значимое ($p<0,05$) превышение медианы концентраций TGF- β 1 у больных НЭО со степенью злокачественности Grade 3 (32,9 нг/мл) относительно больных НЭО с Grade 1 (22,0 нг/мл) и Grade 2 (24,6 нг/мл), а также контроля (24,5 нг/мл).

Анализ с учетом клинической симптоматики не выявил различий уровней TGF- β в зависимости от наличия карциноидного синдрома, при этом у больных с КБС медиана TGF- β была несколько ниже, чем при отсутствии данного осложнения.

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследований о связи факторов роста с развитием НЭО и их осложнений. Так, в работе M. Kidd и соавт. [13] методом ИФА определяли концентрации целой молекулы СТGF-W и N-концевого фрагмента (СТGF-N) в сыворотке крови, при этом следует отметить, что в исследовании применялись разработанные авторами наборы реактивов. Согласно полученным авторами данным, наблюдалось статистически значимое превышение концентрации СТGF в группе больных НЭО тонкой кишки относительно других гастроинтестинальных НЭО, а также была выявлена корреляция между уровнями фактора в сыворотке крови и опухолевой ткани. В исследовании D.S. Bergestuen и соавт. [14], в котором анализировали уровни СТGF в плазме крови больных НЭО кишечника (в основном, тонкой кишки), повышенные уровни фактора были ассоциированы с правожелудочковой недостаточностью, что подтверждает значение СТGF в развитии и прогресс-

Таблица 1

Частота выявления СТGF в сыворотке крови больных НЭО и в контроле

Группы обследуемых	n	Частота выявления СТGF (>15 пг/мл), %
1-я группа: КС+, КБС+	16	37,5
2-я группа: КС+, КБС-	26	11,5
3-я группа: КС-, КБС-	22	0,0
Контрольная группа	20	0,0

Примечание. $p(1\text{vs}2)=0,0047$, $p(1\text{vs}3)=0,0017$, $p(2\text{vs}3)=0,09$.

Таблица 2

Концентрация TGF (нг/мл) в сыворотке крови больных НЭО и в контроле

Группа	Медиана	Квартили
Общая группа НЭО	25,6	20,3-34,9
Карциноидный синдром:		
КС +	25,4	17,9-34,9
КС -	25,6	21,4-35,9
Карциноидная болезнь сердца:		
КБС +	17,2	12,3-32,3
КБС -	26,4	22,5-35,5
Метастазы в печени:		
МТС +	24,5	17,6-32,8
МТС -	23,9	19,3-32,9
Степень злокачественности:		
Grade 1	22	12,9-47,1
Grade 2	24,6	5,9-47,4
Grade 3*	32,9	23,6-48,2
Контрольная группа	24,5	13,8-30,09

Примечание. * – p – (Grade 3 vs Grade 1)=0,035, p – (Grade 3 vs Grade 2)=0,028, p – (Grade 3 vs контроль) = 0,028.

сировании кардиофиброза у больных НЭО, а также позволяет рассматривать CTGF как возможный маркер ранних стадий КБС. Эти результаты согласуются с полученными нами данными о связи концентраций CTGF с карциноидным кардиофиброзом при НЭО. Примечательно, что секреция CTGF не выявлялась у больных без признаков карциноидного синдрома, что может свидетельствовать о специфичности данного фактора в обнаружении фибротических изменений, ассоциированных с карциноидным синдромом.

В исследовании Udelnow и соавт. [21] выявлено увеличение уровня TGFβ при НЭО тонкой кишки. В нашей работе более высокие уровни фактора роста были характерны для опухолей с наиболее высокой степенью злокачественности, среди которых были НЭО тонкой кишки, поджелудочной железы и легкого.

Заключение. Нами впервые проведены исследования факторов роста CTGF и TGFβ у больных НЭО. Полученные результаты подтверждают связь CTGF с развитием карциноидной болезни сердца и открывают определенные перспективы для оценки CTGF как потенциального биохимического маркера карциноидного кардиофиброза. Представленные данные подтверждают целесообразность исследований факторов роста при НЭО в зависимости от их локализации, степени злокачественности и других клинико-морфологических характеристик на больших выборках пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-4, 6-21 см. REFERENCES)

5. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К., Кузьминов А.Е., Кушлинский Н.Е., Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей. *Медицинский алфавит*. 2019; 17(2):19–22.

REFERENCES

- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer*. 2011; 18(1):17–25.
- Aluri V., Dillon J.S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017; 46(3):669–77.
- Hofland J., Kaltsas G., de Herder W.W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Rev.* 2020; 41(2):371–403.
- Ciobanu O.A., Martin S., Fica S. Perspectives on the diagnostic, predictive and prognostic markers of neuroendocrine neoplasms (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 22(6):1479.
- Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Churikova T.K., Kuzminov A.E., Kushlinskii N.E. Significance of chromogranin A in the diagnosis and prognosis of neuroendocrine tumors. *Meditsinskiy alfavit*. 2019; 17(2):19–22. (in Russian)
- Kalligeros M., Diamantopoulos L., Toumpanakis C. Biomarkers in Small Intestine NETs and Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review. *Biology (Basel)*. 2021; 10(10):950.
- Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E., Calzo F.L., Wood T.D., Faggiano A. et al. A Serotonin pathway in carcinoid syndrome: Clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 21(4):599–612.
- Laskaratos F.M., Rombouts K., Caplin M., Toumpanakis C., Thirlwell C., Mandair D. Neuroendocrine tumors and fibrosis: An unsolved mystery? *Cancer*. 2017; 123(24):4770–90.
- Jin C., Sharma A.N., Thevakumar B., Majid M.A., Chalaby S., Takahashi N. et al. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology*. 2021; 146(1):65–73.
- Jacobson A., Cunningham J.L. Connective tissue growth factor in tumor pathogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5(1):S8.
- Dendooven A., Gerritsen K.G., Nguyen T.Q., Kok R.J., Goldschmeding R. Connective tissue growth factor (CTGF/CN2) ELISA: a novel tool for monitoring fibrosis. *Biomarkers*. 2011; 16(4):289–301.
- Gerritsen K.G., Falke L.L., van Vuuren S.H., Leeuwis J.W., Broekhuizen R., Nguyen T.Q. et al. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study. *Growth Factors*. 2016; 34(3-4):149–58.
- Kidd M., Modlin I., Shapiro M., Camp R., Mane S., Usinger W. et al. CTGF, intestinal stellate cells and carcinoid fibrogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(39):5208–16.
- Bergestuen D.S., Gravning J., Haugaa K.H., Sahakyan L.G., Aakhus S., Thiis-Evensen E. et al. Plasma CCN2/connective tissue growth factor is associated with right ventricular dysfunction in patients with neuroendocrine tumors. *BMC Cancer*. 2010; 10:6.
- Dom L.E., Petrosino J.M., Wright P., Accornero F. CTGF/CN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 121:205–11.
- Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Carcinoid tumors and fibrosis: an association with no explanation. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(12):2466–78.
- Koumariou A., Alexandraki K.I., Wallin G., Kaltsas G., Daskalakis K. Pathogenesis and Clinical Management of Mesenteric Fibrosis in Small Intestinal Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6):1777.
- Spoladore R., Falasconi G., Fiore G., Di Maio S., Preda A., Slavich M. et al. Cardiac fibrosis: emerging agents in preclinical and clinical development. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 2021; 30(2):153–66.
- Waltenberger J., Lundin L., Oberg K., Wilander E., Miyazono K., Heldin C.H. et al. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. *Am. J. Pathol.* 1993; 142(1):71–8.
- Zuetenhorst J.M., Bonfrer J.M., Korse C.M., Bakker R., van Tinteren H., Taal B.G. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer*. 2003; 97(7):1609–15.
- Udelnow A., Jechorek D., Wex C., Klose S., Pech M., Reinhold A. et al. Possible role of TGF β1 in inflammatory pseudotumor associated with multiple neuroendocrine tumors of the small intestine. *Pathol. Res. Pract.* 2015; 211(10):805–9.