

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, БИОЛОГИИ И ФЕНОТИПА

К.В. Шелехова

PANCREATIC CANCER: FEATURES OF PATHOGENESIS, BIOLOGY AND PHENOTYPE

К.В. Шелехова

*доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патологической анатомии
факультета дополнительного профессионального образования
ЧОУ ВПО «СПБМСИ», заведующая патологоанатомическим отделением
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.*

K.V. Shelekhova

*MD, PhD, SciD, Head of Pathology Department of St. Petersburg Clinical Scientific and
Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) named after
N.P. Napalkov.; Professor of Pathology Department
of Saint-Petersburg Medico-Social Institute.
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a, Lit A.*

В настоящем обзоре освещены современные представления об этапах и особенностях формирования рака поджелудочной железы от предшественников до отдаленных метастазов.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, патогенез, биология, морфология.

This review highlights modern concepts of the biomorphological evolution of pancreatic cancer progression from initial neoplastic transformation and ending in terminal distant metastasis.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma, pathogenesis, biology, morphology.

Введение

Рак поджелудочной железы – собирательное понятие, объединяющее злокачественные эпителиальные опухоли с различным направлением дифференцировки, эквивалентным нормальному аналогу. Около 90% опухолей этого органа у взрослых представлено инвазивной дуктальной аденокарциномой, в связи с чем термин «рак поджелудочной железы» используется клиницистами в разговорной речи как синоним дуктальной аденокарциномы [1]. В настоящей статье рассматриваются биологические и морфо-молекулярные особенности именно протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ).

В настоящее время считается, что ПАПЖ является как генетическим, так и метаболическим заболеванием, которое развивается через определенные этапы прогрессирования под избирательным воздействием фибровоспалительной микросреды. Поскольку раннее выявление заболевания весьма проблематично, морфологически можно проследить все этапы естественной эволюционной истории ПАПЖ до полностью развитой гистологической формы. Крупные, макроскопически хорошо различимые кистозные предшественники обнаруживаются и удаляются все чаще. Однако диагностические

трудности возникают при предшественниках как микроскопических (интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы (PanIN)), так и макроскопических (внутрипротоковые папиллярные муцинозные неоплазии, муцинозные кистозные неоплазии). При клинико-диагностической визуализации внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли могут даже выходить за пределы поджелудочной железы и имитировать ампулярные аденомы на биопсиях. В процессе злокачественной трансформации клетки предшественников должны бороться с плотной десмопластической стромой, которая является отличительной морфологической особенностью этого заболевания. Это предъявляет экстремальные метаболические требования к клеткам ПАПЖ, поскольку они активно пытаются пролиферировать, мигрировать и выживать в специфической грубой строме. При длительном временном интервале развития первичного рака поджелудочной железы происходит формирование морфологически дивергентных субклональных популяций, которые можно оценить при исследовании образцов, окрашенных гематоксилином и эозином. Некоторые из этих субклонов будут обладать метастатическим потенциалом. При этом развитие метастатической опухолевой массы не сопровождается формированием специфической десмопластической стромы, что нередко создает диагностические трудности для патологоанатома и, как следствие, для клинициста [2].

Таким образом, понимание биологической основы морфологической прогрессии рака поджелудочной железы является необходимым «приложением» в наборе навыков как патологоанатома, так и клинициста, поскольку обеспечивает интуитивное понимание поведения болезни, привносящее гештальт в искусство рутинной диагностической практики.

Биоморфология предшественников рака поджелудочной железы

Как и другие виды рака, ПАПЖ развивается посредством пошаговой генетической прогрессирующей морфологически отображающейся последовательности [3]. Большинство случаев возникает спорадически из-за приобретения соматических мутаций в панкреатических протоковых или ацинарных эпителиальных клетках. Считается, что некоторые (или все эти) соматические мутации возникают в условиях постоянного или эпизодического хронического воспаления органа, при котором повреждаются собственные протоки и ацинусы, в частности хронического панкреатита [4]. Эта гипотеза подтверждается высокой пенетрантностью ПАПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом и у генетически модифицированных мышинных моделей (GEMM), подвергнутых экспериментальному панкреатиту [2]. Считается, что фиброзно-воспалительное микроокружение оказывает селективное давление, благопри-

ятствующее приобретению соматических мутаций в основном наборе генов-«драйверов» рака, которые поддерживают неоплазию протоков поджелудочной железы. Действительно, один и тот же основной набор генов-драйверов повторно мутирует в ПАПЖ у разных пациентов. Это связано с тем, что функциональные мутации в этих специфических генах повышают приспособляемость (рост и/или выживаемость) эпителиальных клеток при состояниях, которые в противном случае были бы летальными или приводили бы к фибровоспалительным повреждениям [2].

KRAS – основной двигатель рака поджелудочной железы

Генетический драйвер ПАПЖ – это онкоген *KRAS*. Активирующие мутации *KRAS* присутствуют примерно у 90% пациентов и представляют собой одно из самых ранних генетических событий в процессе неопластической трансформации [5]. Продукт гена *KRAS* участвует в путях передачи сигнала, которые активируют различные адаптивные выходы, помогающие эпителиальным клеткам справляться со стрессовыми состояниями, например, панкреатитом. Одним из проявлений таких приспособительных реакций является ацинарно-протоковая метаплазия [6]. Она может быть адаптивной, поскольку ацинарные клетки, секретирующие пищеварительные ферменты, преобразуются в метапластические протоки, предположительно, для шунтирования пулов повреждающих ткани ацинарного секрета вокруг закупоренных или поврежденных собственных протоков. Сама по себе ацинарно-протоковая метаплазия не является неопластическим процессом. Тем не менее она может демонстрировать гистологические особенности, напоминающие неоплазию, включая угловатые железы, высланные незрелыми клетками с ядерной атипией и нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Такое морфологическое сходство между ацинарно-протоковой метаплазией и неоплазией может частично отражать дедифференцировку, вовлечение *RAS* – сигнального пути или комбинацию того и другого.

Хронический панкреатит является стрессовым состоянием для эпителиальных клеток, поскольку они вынуждены регенерировать в неблагоприятных условиях. Фиброзирование стромы мешает микрососудистой доставке кислорода и питательных веществ. Это стимулирует предсуществующие и метапластические протоки регенерировать в условиях гипоксии и голода. Фиброз также привлекает воспалительные клетки, которые могут повредить регенерирующие железы. *KRAS*-сигнальный механизм активирует несколько уникальных адаптационных процессов, которые способствуют росту, выживанию и, в конечном итоге, неопластической трансформации как предсуществующих, так и метапластических протоковых эпителиальных клеток [7, 8]. Эти адаптации могут включать так

называемые пути «профессиональных мусорщиков», противодействующие голоданию путем извлечения доступных макромолекул из стромального матрикса и преобразуя их в минимально необходимые метаболиты, которые поддерживают клеточный метаболизм и создают антиоксидантную защиту [2, 9].

Объединение митохондрий в «суперкомплексы» также максимизирует эффективное потребление кислорода во время гипоксии [10]. Сопряженное с эндоцитозом переваривание неоантигенов клеточной поверхности способствует иммунному уклонению [11]. Пути передачи сигнала стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток, одновременно подавляют повреждение регенерирующих протоков Т-клетками [12].

Таким образом, существует сильное селективное давление на эпителиальные клетки поджелудочной железы, приводящее к возникновению активирующих мутаций гена *KRAS*, «пути профессиональных мусорщиков» и возможности иммунного уклонения при фибро-воспалительных состояниях [2]. Если такое патологическое состояние, в частности, панкреатит сохраняется долго и этого достаточно для случайного возникновения онкогенной мутации с приобретением функции при пролиферации эпителиальных клеток, то такая «случайная» новая клетка получает преимущества в приспособленности по сравнению с соседями дикого типа и побеждает их посредством естественного отбора. Результатом является неопластическая трансформация.

*Прогрессия предшественников:
основной набор генетических драйверов ПАПЖ*

KRAS-управляемая неопластическая трансформация чаще всего сохраняется в виде микроскопических (<0,5 см) *in situ* поражений-предшественников – PanIN, которые распространяются в междольковые боковые ответвления системы протоков поджелудочной железы. Онкогенный *KRAS* также способствует неопластическому кистогенезу (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная кистозная опухоль) совместно с онкогенными мутациями гена *GNAS*, но независимо от метаплазии. Как обычная регенерация протоков, так и ацинарно-протоковая метаплазия являются обратимыми процессами, и небольшое количество эпителиальных клеток с мутантным *KRAS* может быть вытеснено и уничтожено аналогами дикого типа, если системное повреждение поджелудочной железы своевременно разрешается [13]. Персистирующие фокусы PanIN могут сохраняться, поскольку онкогенный *KRAS* берет на себя контроль над индуцированной повреждением эпигенетической программой, которая инструктирует мутировавшие эпителиальные клетки секретировать защитные воспалительные цитокины. Если повреждение сохраняется достаточно долго, эпителиальные клетки, несущие мутантные аллели *KRAS*, будут раз-

множаться за пределами количественного порога PanIN. При этом пороге паракринная секреция достаточна для создания локализованного ободка хронического воспаления вокруг мутировавших эпителиальных клеток. Это создает взаимодействие «ген – окружающая среда» по принципу «положительной обратной связи», которое позволяет мутировавшим клеткам сохраняться в состоянии PanIN даже при отсутствии системного панкреатита посредством самоусиливающегося перекрестного взаимодействия: 1 – образованный фибровоспалительный ободок способствует выживанию только эпителиальных клеток с мутантными аллелями *KRAS*; 2 – сами мутировавшие клетки секретируют паракринные сигналы, которые поддерживают фибро-воспалительное микроокружение. С концептуальной точки зрения, мутантный *KRAS* является «заинтересованным геном» панкреатита [2].

Сами по себе мутации гена *KRAS* слабоонкогенны. Подобно гиперпластическим полипам толстой кишки, PanIN, формирующиеся под влиянием онкогенного *KRAS*, являются доброкачественными, хорошо дифференцированными и остаются локализованными. Они демонстрируют морфологические признаки дисплазии низкой степени [14]. Малая скорость клеточного цикла сохраняет протоки в плоском или волнообразном монослое поляризованных цилиндрических эпителиальных клеток, хотя некоторая стратификация может происходить из-за гиперпластических процессов с течением времени. Поскольку клетки проводят большую часть своего времени в фазе G0 клеточного цикла, цитозоль накапливает муцины желудочного типа. Ядерная атипия слабая или отсутствует из-за минимального количества (эпи)геномной нестабильности. Аутопсийные исследования показывают, что подавляющее большинство PanINs остаются в состоянии низкой степени гистологической злокачественности (low grade) [15]. Однако зависимость от *KRAS* действует как шлюз для приобретения дополнительных генов-драйверов в некоторых предшественниках. Это повторяющиеся мутации и/или аллельные потери, нацеленные на определенные гены-супрессоры опухолей (чаще всего *CDKN2A*, *TP53* и *SMAD4*) [16–18]. Более точные механизмы селективного давления микроокружения, способствующего образованию дополнительных драйверов, не определены должным образом. Тем не менее установлено, что инактивация *CDKN2A* и особенно *TP53* устраняет контрольные точки клеточного цикла, которые обычно защищают от нестабильности генома. Изменения структуры (попадания) *TP53* могут также дополнительно способствовать иммуносупрессии [2]. Мутации и/или потери в *SMAD4* (также известном как *DPC4*) наблюдаются в 40–55% ПАПЖ. Селективное давление, благоприятствующее потере функции *SMAD4*, вероятно, включает выживание потенциально летальных механизмов стромальной сигнализации TGF-β, когда неопластические клетки

подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу и/или мигрируют через барьеры стромального матрикса [19]. Дополнительные драйверы также коррелируют со способностью распространяться в другие регионы протоковой системы. Внутрипротоковое распространение неоплазии происходит путем распространения вдоль поверхностей, выстланных базальной мембраной, субстратзависимых клеток, а также путем перемещения с внутипротоковым секретом незакрепленных клеток. В совокупности – инактивация контрольных точек клеточного цикла, индукция (эпи)геномной нестабильности, и повышенная подвижность объединяются и фенотипически проявляются в виде дисплазии высокой степени гистологической злокачественности (high grade) [20, 21]. Ускорение клеточного цикла приводит к увеличению числа клеток, их скоплению и проецированию папиллярных или крибриформных выростов в просветное пространство протока. Меньшее время в фазе G0 клеточного цикла снижает продукцию цитозольного муцина. Эпигенетическое перепрограммирование и нестабильность генома вызывают ядерную атипичность с потерей полярности и атипичными митотическими фигурами. Данные показывают, что генетическая инактивация *CDKN2A* является относительно ранним событием в прогрессировании интраэпителиальной неоплазии, тогда как инактивация *TP53* и *SMAD4* являются поздними событиями, которые способствуют злокачественной трансформации [22]. Таким образом, основной набор генетических драйверов панкреатической интраэпителиальной неоплазии, необходимых для перехода в высокую степень злокачественности и последующей злокачественной трансформации (инвазивной аденокарциномы), включает активирующие мутации *KRAS* с различными комбинациями инактивирующих генетических перестроек *CDKN2A*, *TP53* и/или *SMAD4*. Основной набор генетических драйверов в неопластических кистозных предшественниках включает дополнительные повреждения в *GNAS* и *RNF43*.

Неопластическая миграция: внутипротоковое распространение и поверхностная колонизация

Внутрипротоковая миграция – это свойство, приобретенное предшествующими поражениями, которое сохраняется при инвазивной ПАПЖ, повторно колонизирующей предсуществующие протоки органа [23]. Многоочаговое вовлечение протоковой системы обычно наблюдается как в случае кистозных предсуществующих поражений, так и при ПАПЖ. Это, по крайней мере, частично объясняет высокую частоту местных рецидивов после хирургических резекций с отрицательными краями. Для оценки замороженных срезов краев резекции при внутипротоковой муцинозной неоплазии только наличие неоплазии high grade (или инвазии) требует дальнейшего хирургического вмешательства [24].

При резекции ПАПЖ наличие внутипротоковой неоплазии high grade (PanIN HG) (особенно при циркулярном вовлечении) предпочтительно считать положительным краем, поскольку она, вероятно, представляет собой повторную колонизацию протоков [23]. Неопластические популяции клеток, распространяясь внутри протоков, могут даже проникать из поджелудочной железы в периапулярные протоки и распространяться по поверхности слизистой оболочки кишечника, имитируя аденому. Наконец, они имеют способность поверхностно вовлекать нервы и мышечные сосуды. Эти склонности всегда следует учитывать при оценке хирургических краев. Множественные независимые поражения-предшественники low grade и high grade могут развиваться в разных местах в протоковой системе в течение жизни человека [25].

Биоморфология первичного рака поджелудочной железы

Злокачественная трансформация доброкачественного предшественника морфологически определяется как инвазия через базальную мембрану протока в окружающую паренхиму поджелудочной железы. Это инициирует период роста первичной опухоли в органе. ПАПЖ называют «тихим убийцей» из-за наличия клинически бессимптомной первичной опухоли в плохо доступной забрюшинной локализации. Последовательные исследования показывают, что первичные ПАПЖ растут в течение нескольких лет до клинического проявления [26]. С точки зрения клинической онкологии это неожиданно, учитывая агрессивное поведение этого заболевания, а с точки зрения морфологии – ожидаемо, поскольку десмопластические опухоли часто растут медленно, даже если они злокачественные. Период молчаливого роста чрезвычайно важен, поскольку он представляет собой неуловимое «окно возможностей» для раннего выявления и лечения до развития локально распространенного заболевания или метастазов [27]. Раннее выявление в настоящее время возможно только для небольшой подгруппы пациентов с кистозными предшественниками, обнаруженными случайно с помощью визуализации, или тех, у кого наблюдается желтуха из-за небольших опухолей, которые возникают вблизи общего желчного протока и закупоривают его вскоре после инвазии. Разработка приемов раннего выявления обоснованно лежит в центре интенсивных исследований, которые повлияют на морфологическую и онкологическую практику в будущем. Перспективные технологии включают, помимо прочего, эндоскопический сбор панкреатических жидкостей для тестирования биомаркеров, «жидкие биопсии» биомаркеров в системном кровотоке, алгоритмы оценки клинического риска и программы скрининга на основе визуализации для групп высокого риска [28].

*Десмопластическая строма:
отличительная черта первичной ПАПЖ*

Исследования по сопоставлению результатов секвенирования у одного и того же пациента (ов) указывают на то, что основной набор генетических драйверных изменений, приобретенных во время прогрессирования до high grade, вероятно, также представляет собой полный набор, необходимый для поддержки инвазивного роста опухоли. Помимо этих генетических требований, точные физические механизмы, посредством которых клетки из внутрипротоковых предшественников – неопластических поражений high grade – проникают через барьер базальной мембраны, все еще не полностью поняты. Возможны следующие варианты: протеолитическое переваривание, пролапс через слабые места мембраны, активная миграция через матрицу и распространение на перидуктальные сопровождающие структуры (например, нервы). Независимо от механизма, инвазивный первичный рост опухоли, по-видимому, клонально инициируется малой популяцией неопластических клеток, которые несут основной набор генетических драйверов ПАПЖ (так называемый «родительский клон») [27].

Инвазия родительского клона в строму поджелудочной железы активирует резидентные звездчатые клетки поджелудочной железы (миофибробластоподобные клетки стромы), инициирует секрецию внеклеточного матрикса и привлекает воспалительные клетки [29, 48]. Это приводит к формированию «десмопластической стромы», которая является отличительной чертой первичной ПАПЖ. Десмопластическая строма имеет некоторое сходство с таковой при хроническом панкреатите, а хроническое воспаление обычно присутствует в областях, удаленных от опухолевой массы (возможно, из-за большой обструкции протока) [30]. Активированные звездчатые клетки пролиферируют и дифференцируются, по крайней мере, в два различных типа «фибробластов, ассоциированных с раком» (ОАФ). ОАФ миофибробластического типа появляются в строме наряду с инвазивными железами и секретируют плотный коллагеновый внеклеточный матрикс, который сдерживает прогрессирование паренхиматозного компонента рака. Чтобы бороться с этим, злокачественные клетки секретируют матриксные металлопротеиназы, муцины и гиалуроновую кислоту, которые могут действовать синергетически, частично растворяя плотный коллагеновый матрикс. Злокачественные клетки также секретируют хемокины, которые инструктируют звездчатые клетки дифференцироваться в ОАФ воспалительного типа. Эта разновидность ОАФ секретирует факторы роста и иммуносупрессивные цитокины, которые повышают приспособленность тех же клеток ПАПЖ, которые секретируют хемокины в воспалительные ОАФ. В зависимости от плотности белковых коллагенов и протеогликанов внеклеточный матрикс

стромы варьирует от рубцового (плотный коллаген) до фибромиксоидного (коллаген, смешанный с муцинами и/или гиалуроновой кислотой) [31, 32].

В фиброзированных участках ОАФ представляют собой тонкие веретенообразные клетки с гиперхромными ядрами, расположенными между волнистыми пучками грубого коллагена. В фибромиксоидных областях ОАФ выглядят как более пухлые отростчатые клетки. Иммунофенотипически ОАФ миофибробластического типа отличаются более выраженной экспрессией гладкомышечного актина. Помимо различий ОАФ, в фибромиксоидной строме активнее представлена воспалительная инфильтрация. Нейтрофилы образуют внутрипросветные микроабсцессы в железах ПАПЖ. Разрозненные скопления макрофагов и эозинофилов объединяются вокруг содержимого, которое изливается из разрушенных злокачественных протоков. Лимфоциты бесцельно патрулируют стромальный матрикс и не могут добраться до злокачественных клеток. Сложный стромальный матрикс, иммуносупрессивные цитокины, миелоидные (иммунные) супрессорные клетки, и эндцитоз раковых неоантигенов, вероятно, способствуют защите опухоли от атаки лимфоцитов. Действительно, рак поджелудочной железы, как известно, «холоден» к иммунотерапии [2, 33, 34].

Десмопластическая строма может занимать до 80–90% от общего объема опухоли, особенности организации которой, несомненно, способствуют прогрессированию ПАПЖ [34]. Однако имеется и обратная сторона, поскольку стромальное давление разрушает и без того редкое количество артериол, капилляров и венул, которые питают и дренируют опухолевую массу. Результатом является затрудненная доставка системно циркулирующего кислорода, питательных веществ и ксенобиотиков с нарушением выведения продуктов метаболизма. Как следствие, первичные ПАПЖ растут и развиваются во враждебной экосистеме, которая лишена питательных веществ, гипоксична и токсична. Экстремальная микросреда также влияет на эффективность лечения. Коллапс капилляров препятствует поступлению системно вводимых химиопрепаратов в опухолевую массу. Лечебные препараты, проникающие в опухоль, вынуждены конкурировать с пиримидинами, секретируемыми макрофагами, которые блокируют поглощение их злокачественными клетками [35, 36]. Таким образом, стромальная микросреда также враждебна и для онкологов.

*Эволюция ПАПЖ: расходящиеся
морфологические субклоны*

Первичная ПАПЖ развивается по мере роста в поджелудочной железе, в процессе которого формируется гетерогенная смесь филогенетически связанных субклональных популяций, которые произошли от общего предка (родительского клона), но занимают

различные участки первичной опухолевой массы [27, 37]. Географические субклоны часто различаются морфотипом, степенью дифференцировки, строением стромы, транскриптомными профилями и в некоторых случаях злокачественным потенциалом, включая способность к метастазированию [38]. Необычные морфологические варианты, описанные в литературе, также представляют собой географические субклоны. Поскольку каждый из них произошел от родительского клона, все субклоны в пределах первичной ПАПЖ имеют один и тот же основной набор генетических драйверов. Дополнительные мутации, отличающие субклоны друг от друга, являются «пассажирскими» событиями, которые не кодируют дополнительные злокачественные свойства. Однако существуют дополнительные генетические драйверы вне основного набора, встречающегося у пациентов [4]. Эти генетические «побочные» драйверы ответственны за особенности фенотипа, определяют эволюционные траектории и злокачественные склонности, как кратко представлено ниже.

Морфология родительского клона и большинства высоко или умеренно дифференцированных субклонов попадает в спектр классической ПАПЖ: светло-эозинофильные новообразованные железы с неровными краями и неправильно сформированными просветами, беспорядочно инфильтрирующие плотный фиброзный или фибромиксоидный стромальный матрикс. Множественные морфологически неразличимые субклоны классического типа могут заселять первичную опухоль. Их можно различить только путем секвенирования мутаций-пассажиров, хотя приобретение и потеря дополнительного генетического драйвера *GATA6* (транскрипционный фактор развития поджелудочной железы) сильно влияет на вероятность сохранения или отклонения субклонов от классической морфологии. Обычные высокодифференцированные субклоны с вариантной морфологией включают подтипы крупножелезистые, мелкожелезистые и светлоклеточные/пенистые. Хотя эти вариантные субклоны периодически наблюдаются у разных пациентов, было высказано предположение, что они развиваются путем случайного генетического дрейфа, а не естественного отбора. Их важно распознавать, поскольку они могут имитировать другие процессы. Как следует из самого их названия, субклоны крупных желез образуют большие округлые или кистозные железы с дилатированными просветами. Их можно ошибочно принять за кистозных предшественников или даже за главный проток поджелудочной железы, особенно на замороженных срезах. Субклоны мелкожелезистых типов растут как крошечные, угловатые структуры, которые приблизительно соответствуют размеру терминальных боковых ветвей. Они могут напоминать регенерирующие протоки поджелудочной железы или ацинарно-протоковую метаплазию. Пенистые и светлые субклоны

формируют железы, выстланные клетками с отчетливо бледной и/или микровезикулярной цитоплазмой и складчатым, гиперхромным («изомным») ядром. Они могут имитировать доброкачественные муцинозные протоки в случае высокой дифференцировки, а также нейроэндокринные опухоли или метастатические светлоклеточные карциномы [2, 39].

Низкодифференцированные субклоны демонстрируют разнообразные морфологии. В резектатах поджелудочной железы такие субклоны практически всегда сосуществуют с другими, более дифференцированными субклонами. Низкодифференцированные железистые ПАПЖ являются наиболее распространенными. Железы либо сливаются в неопределенно решетчатые структуры с очаговой продукцией муцина, либо рассеиваются небольшими разрозненными гнездами.

Плоскоклеточные субклоны (также называемые «базальноподобными») состоят из плохо дифференцированных, явно злокачественных клеток, растущих в солидных гнездах или пластах. Цитоплазма эозинофильная с признаками плоскоклеточной дифференцировки. Первичные ПАПЖ с дополнительными генетическими драйверами в компонентах комплексов ремоделирования хроматина SWI/SNF или COMPASS склонны к образованию субклонов, имеющих сквамозный фенотип, поскольку это придает эпигенетическую пластичность, что увеличивает потенциал для эктопической экспрессии *TP63*. Сквамозные клеточные популяции могут приобретать дополнительные специфичные для субклона генетические драйверы, включая амплификации *MYC* [40]. Ген *MYC* активирует несколько метаболических адаптаций, увеличивающих рост, выживаемость и эффективность метастазирования. Энтоз (тип регулируемой гибели клеток, который возникает из актомиозин-зависимого поглощения клетки клеткой и выполняется лизосомами) — это одна из адаптаций, управляемых *MYC*: злокачественные клетки, обладающие амплификацией *MYC*, поглощают те, которые ею не обладают, и, следовательно, вытесняют их [41]. Другие редко встречающиеся субклоны включают недифференцированные с остеокластоподобными гигантскими клетками или без них, плеоморфные липосаркомоподобные, саркоматоидные и другие чрезвычайно редкие варианты.

Биоморфология метастатической ПАПЖ

Всего у 20–30% пациентов с ПАПЖ развивается либо нелетальная олигометастатическая болезнь, либо вообще не бывает метастазов. У остальных 70–80% пациентов развивается метастатическая болезнь, приводящая к летальному исходу. У пациентов этой подгруппы также развивается метакронный перитонеальный карциноматоз. Первичные опухоли, перитонеальные метастазы и отдаленные метастазы отличаются особенностями морфологической

картины, отражающей уникальную биологию новообразования. Метастазы в лимфатические узлы также чрезвычайно распространены при раке поджелудочной железы, но они не представляют собой непосредственной летальной угрозы, хотя и важны с прогностической точки зрения [1, 2].

Перитонеальные метастазы – отражение первичной ПАПЖ

Перитонеальные метастазы распространяются путем отсоединения первичной опухолевой массы и непосредственного засеивания серозной оболочки внутрибрюшных органов. Концептуально их лучше всего рассматривать как метастатические «имплантаты». Часто они впервые обнаруживаются во время хирургических процедур как небольшие звездчатые рубцы, которые не были видны при предыдущих исследованиях визуализации. Обычные целевые участки включают париетальную брюшину, серозную оболочку кишечника и прикрепленную брыжейку, капсульную поверхность печени, диафрагму, серозную оболочку яичников и сальник. Отслоение и прямое засеивание поверхностей напоминает внутрипротоковую миграцию внутри первичной опухоли. Условия гипоксии и дефицита питательных веществ на внешних поверхностях внутрибрюшных целевых участков могут также имитировать таковые внутри первичной опухоли поджелудочной железы. Таким образом, для развития перитонеального карциноматоза новые адаптации могут и не потребоваться [42].

В соответствии с вышеизложенной гипотезой, морфологические, генетические, сигнальные, метаболические и эпигенетические особенности первичных ПАПЖ в значительной степени сохраняются в процессе перитонеального метастазирования. Как и первичные опухоли, перитонеальные имплантаты являются поликлональными [43]. Они также филогенетически тесно связаны с родительским клоном, который инициировал инвазивный первичный рост опухоли. Зависимости, обусловленные *KRAS*, и десмопластическая строма соответственно сохраняются. Строма имплантата варьируется от рубцовой до фибромиксоидной. Согласно наблюдениям ряда авторов, метаболические пути «мусорщиков» также остаются высокоактивированными в метастатических перитонеальных имплантатах. Перитонеальные метастазы, как и первичные опухолевые субклоны, экспрессируют высокие уровни тиоредоксин-взаимодействующего белка, посредством которого ослабляется воздействие токсических метаболитов и воспалительных сигналов. На основании литературы можно предположить, что это адаптационный феномен, повышающий приспособляемость опухолевых субклонов в десмопластической строме. Хотя предстоит узнать еще многое о биологии перитонеального карциноматоза, данные, имеющиеся в настоящее время, указывают на то, что биоморфология перитоне-

альных метастазов в значительной степени отражает таковую первичной опухоли [2, 44].

Отдаленные метастазы: резкое отличие от первичной ПАПЖ

В отличие от перитонеального, отдаленное метастазирование представляет собой многоступенчатый каскад, включающий проникновение злокачественных клеток в кровеносные сосуды, распространение в кровотоке, заселение «чужеродных почв» и достижение успешного метастатического роста в паренхиме пораженных органов. Несмотря на то, что генетические драйверы в значительной степени, если не полностью, совпадают между первичным раком и отдаленными метастазами у пациентов, не получавших лечения, клиническое и биологическое поведение субклонов различается. Первичная опухоль поджелудочной железы прогрессирует медленно в течение нескольких лет. Клинически значимые отдаленные метастазы появляются внезапно и быстро прогрессируют в течение нескольких недель или месяцев (метастатический «бум»). Первичный опухолевый рост достигает кульминации в одиночном массивном поражении, которое локально проникает в двенадцатиперстную кишку или другие смежные структуры [2]. Отдаленный метастатический рост достигает кульминации в сотнях или тысячах устойчивых к лечению метастатических опухолей, которые диффузно поражают печень и/или легкие. Первичная опухоль представляет собой гетерогенную смесь субклональных популяций. Отдаленные метастазы – в основном моноклональные и представлены последним эволюционирующим субклоном(ами) первичной опухоли. Первичные опухоли известны своей плотной стромой. В большинстве случаев отдаленные метастазы не сопровождаются десмоплазией. Перечисленные различия повышают вероятность того, что уникальные адаптационные механизмы, присущие метастазам, могут возникать на поздних этапах развития заболевания, ускоряя прогрессирование [2, 27, 45, 46]. Если эта гипотеза верна, то она может объяснить терминальный метастатический бум, который наблюдается у пациентов перед смертью.

Быстро прогрессирующий рост опухоли требует больших метаболических затрат. Кроме того, метаболические потребности самого метастаза сильно отличаются от тех, которые поддерживают рост первичной опухоли [47].

Поскольку ПАПЖ генетически запрограммированы на бедные питательными веществами условия первичной опухоли, злокачественные клетки, которые являются пионерами богатых питательными веществами микросред в других органах (в частности, в печени или легких), должны выработать новые механизмы для преобразования несколько иных доступных питательных веществ в метаболиты. Соот-

ветственно, метастатические карциномы развивают уникальные метаболические способности, которые позволяют им потреблять избыточное количество глюкозы. Избыток глюкозы используется для питания биосинтетических ферментов, преобразующих полученные из глюкозы субстраты в анаболические метаболиты, которые поддерживают быстрый рост опухоли. Морфология отдаленных метастазов в значительной степени отражает эти уникальные механизмы приспособления, включая истощение отличительной десмопластической стромы, более высокую клеточность опухоли и явно плеоморфные цитологические характеристики [1, 2, 47, 48].

Выводы

Морфология рака поджелудочной железы, являющегося одним из самых агрессивных злокачественных опухолей человека, развивается в ногу

с эволюционной биологией этого заболевания. Предшественники ПАПЖ, инвазивная первичная и метастатическая ПАПЖ демонстрируют различные морфологические характеристики, которые отражают уникальную биологию этой патологии. Эта «биоморфология» определяется сложной неопластической историей клональных филогенетических связей, локализациями, внешним воздействием окружающей среды, внутренними метаболическими потребностями и моделями миграции клеточных популяций.

Понимание биоморфологической эволюции прогрессирования ПАПЖ представляет не только академический интерес, но и большую практическую ценность. Применение этих знаний в практике патологоанатома, онколога и хирурга облегчает постановку правильного диагноза и подбора оптимального курса терапии.

Список литературы

1. Digestive system tumours/WHO classification of tumors Editorial Board/ – 5th ed. – 2019. – 635 p.
2. McDonald O.G. The biology of pancreatic cancer morphology // Pathology. – 2022. – № 54. – P. 236–247.
3. Hruban R.H., Goggins M., Parsons J., Kern S.E. Progression model for pancreatic cancer // Clin Cancer Res. – 2000. – № 6. – P. 2969–72.
4. Hayashi A., Hong J., Jacobuzio-Donabue C.A. The pancreatic cancer genome revisited // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2021. – № 18. – P. 469–81.
5. Hruban R.H., van Mansfeld A.D., Offerhaus G.J., et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization // Am J Pathol. – 1993. – № 143. – P. 545–54.
6. Strobel O., Dor Y., Alsin J., et al. In vivo lineage tracing defines the role of acinar-to-ductal transdifferentiation in inflammatory ductal metaplasia // Gastroenterology. – 2007. – № 133. – P. 1999–2009.
7. Shi C., Pan F.C., Kim J.N., et al. Differential cell susceptibilities to Kras(G12D) in the setting of obstructive chronic pancreatitis // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2019. – № 8. – P. 579–94.
8. Liou G.Y., Döppler H., DelGiorno K.E., et al. Mutant KRas-induced mitochondrial oxidative stress in acinar cells upregulates EGFR signaling to drive formation of pancreatic precancerous lesions // Cell Rep. – 2016. – № 14. – P. 2325–36.
9. Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shab Y.M., Lyssiotis C.A. Metabolic networks in mutant KRASdriven tumours: tissue specificities and the microenvironment // Nat Rev Cancer. – 2021. – № 21. – P. 510–25.
10. Hollinshead K.E.R., Parker S.J., Eapen V.V., et al. Respiratory supercomplexes promote mitochondrial efficiency and growth in severely hypoxic pancreatic cancer // Cell Rep. – 2020. – № 33. – P. 108231.
11. Yamamoto K., Venida A., Yano J., et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I // Nature. – 2020. – № 581. – P. 100–5.
12. Ischenko I., D'Amico S., Rao M., et al. KRAS drives immune evasion in a genetic model of pancreatic cancer // Nat Commun. – 2021. – № 12. – P. 1482.
13. Hill W., Zaragkoulias A., Salvador-Barbero B., et al. EPHA2-dependent outcompetition of KRASG12D mutant cells by wild-type neighbors in the adult pancreas // Curr Biol. – 2021. – № 31. – P. 2550–60.e5.
14. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas // Am J Surg Pathol. – 2015. – № 39. – P. 1730–41.
15. Matsuda Y., Furukawa T., Yachida S., et al. The prevalence and clinicopathological characteristics of high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia: autopsy study evaluating the entire pancreatic parenchyma. Pancreas. – 2017. – № 46. – P. 658–64.
16. Schutte M., Hruban R.H., Geradts J., et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas // Cancer Res. – 1997. – № 57. – P. 3126–30.
17. Redston M.S., Caldas C., Seymour A.B., et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions // Cancer Res. – 1994. – № 54. – P. 3025–33.
18. Hahn S.A., Schutte M., Hoque A.T., et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1 // Science. – 1996. – № 271. – P. 350–3.

19. Huang Y.H., Hu J., Chen F., et al. ID1 mediates escape from TGF β tumor suppression in pancreatic cancer // *Cancer Discov.* – 2020. – № 10. – P. 142–57.
20. Hata T., Suenaga M., Marchionni L., et al. Genome-wide somatic copy number alterations and mutations in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia // *Am J Pathol.* – 2018. – № 188. – P. 1723–33.
21. Morris J.P., Yashinski J.J., Koche R., et al. α -Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression // *Nature.* – 2019. – № 573. – P. 595–9.
22. Hosoda W., Chianchiano P., Griffin J.F., et al. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4 // *J Pathol.* – 2017. – № 242. – P. 16–23.
23. Huichings D., Waters K.M., Weiss M.J., et al. Cancerization of the pancreatic ducts: demonstration of a common and under-recognized process using immunolabeling of paired duct lesions and invasive pancreatic ductal adenocarcinoma for p53 and Smad4 expression // *Am J Surg Pathol.* – 2018. – № 42. – P. 1556–61.
24. Adsay V., Mino-Kenudson M., Furukawa T., et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: recommendations of Verona Consensus Meeting // *Ann Surg.* – 2016. – № 263. – P. 162–77.
25. Hong S.M., Goggins M., Wolfgang C.L., et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – № 36. – P. 235–41.
26. Reiter J.G., Baretta M., Gerold J.M., et al. An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers // *Nat Rev Cancer.* – 2019. – № 19. – P. 639–50.
27. Yachida S., Jones S., Bozic I., et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer // *Nature.* – 2010. – № 467. – P. 1114–7.
28. Singhi A.D., Wood L.D. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – № 18. – P. 457–68.
29. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W., Pandol S.J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // *J Clin Invest.* – 2007. – № 117. – P. 50–9.
30. Dougan S.K. The pancreatic cancer microenvironment // *Cancer J.* – 2017. – № 23. – P. 321–5.
31. Öblund D., Handly-Santana A., Biffi G., et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer // *J Exp Med.* – 2017. – № 214. – P. 579–96.
32. Biffi G., Oni T.E., Spielman B., et al. IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Cancer Discov.* – 2019. – № 9. – P. 282–301.
33. Freed-Pastor W.A., Lambert L.J., Ely Z.A., et al. The CD155/TIGIT axis promotes and maintains immune evasion in neoantigen-expressing pancreatic cancer // *Cancer Cell.* – 2021. – № 39. – P. 1342–60.e14.
34. Laklai H., Miroshnikova Y.A., Pickup M.W., et al. Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matricellular fibrosis and tumor progression // *Nat Med.* – 2016. – № 22. – P. 497–505.
35. Provenzano P.P., Cuevas C., Chang A.E., Goel V.K., Von Hoff D.D., Hingorani S.R. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Cancer Cell.* – 2012. – № 21. – P. 418–29.
36. Halbrook C.J., Pontious C., Kovalenko I., et al. Macrophage-released pyrimidines inhibit gemcitabine therapy in pancreatic cancer // *Cell Metab.* – 2019. – № 29. – P. 1390–9.e6.
37. Makobon-Moore A.P., Zhang M., Reiter J.G., et al. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer // *Nat Genet.* – 2017. – № 49. – P. 358–66.
38. Iacobuzio-Donabue C.A., Litchfield K., Swanton C. Intratumor heterogeneity reflects clinical disease course // *Nat Cancer.* – 2020. – № 1. – P. 3–6.
39. Noë M., Hong S.M., Wood L.D., et al. Pancreatic cancer pathology viewed in the light of evolution // *Cancer Metastasis Rev.* – 2021. – № 40. – P. 661–74.
40. Hayashi A., Fan J., Chen R., et al. A unifying paradigm for transcriptional heterogeneity and squamous features in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Nat Cancer.* – 2020. – № 1. – P. 59–74.
41. Hayashi A., Yavas A., McIntyre C.A., et al. Genetic and clinical correlates of entosis in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Mod Pathol.* – 2020. – № 33. – P. 1822–31.
42. Bechard M.E., Smalling R., Hayashi A., et al. Pancreatic cancers suppress negative feedback of glucose transport to reprogram chromatin for metastasis // *Nat Commun.* – 2020. – № 11. – P. 4055.
43. Maddipati R., Stanger B.Z. Pancreatic cancer metastases harbor evidence of polyclonality // *Cancer Discov.* – 2015. – № 5. – P. 1086–97.
44. Sullivan W.J., Mullen P.J., Schmid E.W., et al. Extracellular matrix remodeling regulates glucose metabolism through TXNIP destabilization // *Cell.* – 2018. – № 175. – P. 117–32.e21.
45. McDonald O.G. Cancer metastasis: selectable traits without genetic constraints // *Mol Cell Oncol.* – 2020. – № 7. – P. 1825910.
46. Bechard M.E., Word A.E., Tran A.V., Liu X., Locasale J.W., McDonald O.G. Pentose conversions support the tumorigenesis of pancreatic cancer distant metastases // *Oncogene.* – 2018. – № 37. – P. 5248–56.
47. Bergers G., Fendt S.M. The metabolism of cancer cells during metastasis // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – № 21. – P. 162–80.
48. Sberman M.H., Beatty G.L. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance // *Annu Rev Pathol.* – 2023. – № 18. – P. 123–148.

References

1. Digestive system tumours/WHO classification of tumors Editorial Board/ – 5th ed. 2019: 635 p.
2. McDonald O.G. The biology of pancreatic cancer morphology. Pathology. 2022; 54: 236-247.
3. Hruban R.H., Goggins M., Parsons J., Kern S.E. Progression model for pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2000; 6: 2969-72.
4. Hayashi A., Hong J., Iacobuzio-Donahue C.A. The pancreatic cancer genome revisited. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18: 469-81.
5. Hruban R.H., van Mansfeld A.D., Offerhaus G.J., et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. Am J Pathol. 1993; 143: 545-54.
6. Strobel O., Dor Y., Alsim J., et al. In vivo lineage tracing defines the role of acinar-to-ductal transdifferentiation in inflammatory ductal metaplasia. Gastroenterology. 2007; 133: 1999-2009.
7. Shi C., Pan F.C., Kim J.N., et al. Differential cell susceptibilities to Kras(G12D) in the setting of obstructive chronic pancreatitis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019; 8: 579-94.
8. Liou G.Y., Döppler H., DelGiorno K.E., et al. Mutant KRas-induced mitochondrial oxidative stress in acinar cells upregulates EGFR signaling to drive formation of pancreatic precancerous lesions. Cell Rep. 2016; 14: 2325-36.
9. Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shab Y.M., Lyssiotis C.A. Metabolic networks in mutant KRASdriven tumours: tissue specificities and the microenvironment. Nat Rev Cancer. 2021; 21: 510-25.
10. Hollinshead K.E.R., Parker S.J., Eapen V.V., et al. Respiratory supercomplexes promote mitochondrial efficiency and growth in severely hypoxic pancreatic cancer. Cell Rep. 2020; 33: 108231.
11. Yamamoto K., Venida A., Yano J., et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I. Nature. 2020; 581: 100-5.
12. Ischenko I., D'Amico S., Rao M., et al. KRAS drives immune evasion in a genetic model of pancreatic cancer. Nat Commun. 2021; 12: 1482.
13. Hill W., Zaragkoulias A., Salvador-Barbero B., et al. EPHA2-dependent outcompetition of KRASG12D mutant cells by wild-type neighbors in the adult pancreas. Curr Biol. 2021; 31: 2550–60.e5.
14. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. Am J Surg Pathol. 2015; 39: 1730-41.
15. Matsuda Y., Furukawa T., Yachida S., et al. The prevalence and clinicopathological characteristics of high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia: autopsy study evaluating the entire pancreatic parenchyma. Pancreas. 2017; 46: 658-64.
16. Schutte M., Hruban R.H., Gerads J., et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. Cancer Res. 1997; 57: 3126–30.
17. Redston M.S., Caldas C., Seymour A.B., et al. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homopolymer tracts in DNA microdeletions. Cancer Res. 1994; 54: 3025-33.
18. Hahn S.A., Schutte M., Hoque A.T., et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. Science. 1996; 271: 350-3.
19. Huang Y.H., Hu J., Chen F., et al. ID1 mediates escape from TGFβ tumor suppression in pancreatic cancer. Cancer Discov. 2020; 10: 142-57.
20. Hata T., Suenaga M., Marchionni L., et al. Genome-wide somatic copy number alterations and mutations in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia. Am J Pathol. 2018; 188: 1723-33.
21. Morris J.P., Yashinski J.J., Koche R., et al. α-Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression. Nature. 2019; 573: 595-9.
22. Hosoda W., Chianchiano P., Griffin J.F., et al. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. J Pathol. 2017; 242: 16-23.
23. Hutchings D., Waters K.M., Weiss M.J., et al. Cancerization of the pancreatic ducts: demonstration of a common and under-recognized process using immunolabeling of paired duct lesions and invasive pancreatic ductal adenocarcinoma for p53 and Smad4 expression. Am J Surg Pathol. 2018; 42: 1556-61.
24. Adsay V., Mino-Kenudson M., Furukawa T., et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: recommendations of Verona Consensus Meeting. Ann Surg. 2016; 263: 162-77.
25. Hong S.M., Goggins M., Wolfgang C.L., et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases. Am J Surg Pathol. 2012; 36: 235-41.
26. Reiter J.G., Baretta M., Gerold J.M., et al. An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers. Nat Rev Cancer. 2019; 19: 639-50.
27. Yachida S., Jones S., Bozic I., et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Nature. 2010; 467: 1114-7.
28. Singhi A.D., Wood L.D. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 18: 457-68.
29. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W., Pandolf S.J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. J Clin Invest. 2007; 117: 50-9.

30. *Dougan S K.* The pancreatic cancer microenvironment. *Cancer J.* 2017; 23: 321-5.
31. *Öblund D., Handly-Santana A., Biffi G., et al.* Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J Exp Med.* 2017; 214: 579-96.
32. *Biffi G., Oni T.E., Spielman B., et al.* IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2019; 9: 282-301.
33. *Freed-Pastor W.A., Lambert L.J., Ely Z.A., et al.* The CD155/TIGIT axis promotes and maintains immune evasion in neoantigen-expressing pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 2021; 39: 1342-60.e14.
34. *Laklai H., Miroshnikova Y.A., Pickup M.W., et al.* Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matricellular fibrosis and tumor progression *Nat Med.* 2016; 22: 497-505.
35. *Provenzano P.P., Cuevas C., Chang A.E., Goel V.K., Von Hoff D.D., Hingorani S.R.* Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2012; 21: 418-29.
36. *Halbrook C.J., Pontious C., Kovalenko I., et al.* Macrophage-released pyrimidines inhibit gemcitabine therapy in pancreatic cancer. *Cell Metab.* 2019; 29: 1390-9.e6.
37. *Makohon-Moore A.P., Zhang M., Reiter J.G., et al.* Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2017; 49: 358-66.
38. *Iacobuzio-Donahue C.A., Litchfield K., Swanton C.* Intratumor heterogeneity reflects clinical disease course. *Nat Cancer.* 2020; 1: 3-6.
39. *Noë M., Hong S.M., Wood L.D., et al.* Pancreatic cancer pathology viewed in the light of evolution. *Cancer Metastasis Rev.* 2021; 40: 661-74.
40. *Hayashi A., Fan J., Chen R., et al.* A unifying paradigm for transcriptional heterogeneity and squamous features in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cancer.* 2020; 1: 59-74.
41. *Hayashi A., Yavas A., McIntyre C.A., et al.* Genetic and clinical correlates of entosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2020; 33: 1822-31.
42. *Bechard M.E., Smalling R., Hayashi A., et al.* Pancreatic cancers suppress negative feedback of glucose transport to reprogram chromatin for metastasis. *Nat Commun.* 2020; 11: 4055.
43. *Maddipati R., Stanger B.Z.* Pancreatic cancer metastases harbor evidence of polyclonality. *Cancer Discov.* 2015; 5: 1086-97.
44. *Sullivan W.J., Mullen P.J., Schmid E.W., et al.* Extracellular matrix remodeling regulates glucose metabolism through TXNIP destabilization. *Cell.* 2018; 175: 117-32.e21.
45. *McDonald O.G.* Cancer metastasis: selectable traits without genetic constraints. *Mol Cell Oncol.* 2020; 7: 1825910.
46. *Bechard M.E., Word A.E., Tran A.V., Liu X., Locasale J.W., McDonald O.G.* Pentose conversions support the tumorigenesis of pancreatic cancer distant metastases. *Oncogene.* 2018; 37: 5248-56.
47. *Bergers G., Fendt S.M.* The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21: 162-80.
48. *Sherman M.H., Beatty G.L.* Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance. *Annu Rev Pathol.* 2023; 18: 123-148.