

УДК: 61

DOI: <https://doi.org/10.32782/3041-1068.2024.1.1.11>

ХАРАКТЕРИСТИКА КАНЦЕРОГЕНЕЗУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ НА ПРИКЛАДІ АДЕНОКАРЦИНОМІ ПРОТОКІВ

Зозуляк Вадим Олегович¹

асистент

ORCID <https://orcid.org/0009-0006-2973-1546>

¹ ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Ключові слова:

рак підшлункової залози, канцерогенез, мутації генів, метилювання ДНК, мікрооточення пухлини та метаболізм, молекулярна біологія раку

ХАРАКТЕРИСТИКА КАНЦЕРОГЕНЕЗУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ НА ПРИКЛАДІ АДЕНОКАРЦИНОМІ ПРОТОКІВ

Анотація. В роботі висвітлені основні аспекти патогенезу PDAC, включаючи генетичні, молекулярні, імунологічні, та епігенетичні фактори, які сприяють розвитку та прогресуванню хвороби. Особливу увагу приділено важливості генетичних мутацій (зокрема, KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) та їхнього впливу на формування і прогресування пухлини. Розглянуто імунологічні аспекти раку, з акцентом на використання інгібіторів контрольних точок імунної системи та CAR T-клітинної терапії як нових підходів у лікуванні. Також в статті обговорюються специфіка мікрооточення пухлини та її метаболізму, що відкриває нові терапевтичні можливості. Підсумовуючи, робота підкреслює необхідність інтегрованих мультидисциплінарних підходів для покращення діагностики, профілактики та терапевтичних стратегій у боротьбі з PDAC, враховуючи складність та взаємозв'язок між різними аспектами цієї хвороби.

Keywords:

pancreatic cancer, carcinogenesis, gene mutations, DNA methylation, tumor microenvironment and metabolism, molecular biology of cancer

The paper highlights the main aspects of PDAC pathogenesis, including genetic, molecular, immunological, and epigenetic factors that contribute to the development and progression of the disease. Particular attention is paid to the importance of genetic mutations (in particular, KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4) and their impact on tumor formation and progression. The immunological aspects of cancer are considered, with an emphasis on the use of immune checkpoint inhibitors and CAR T-cell therapy as new approaches to treatment. The article also discusses the specifics of the tumor microenvironment and its metabolism, which opens up new therapeutic opportunities. To summarize, the paper emphasizes the need for integrated multidisciplinary approaches to improve diagnosis, prevention and therapeutic strategies in the fight against PDAC, given the complexity and interconnectedness of various aspects of this disease.

Вступ. Рак підшлункової залози, зокрема аденокарцинома протоків (PDAC), є одним з найсмертельніших видів раку, який майже завжди має несприятливий прогноз. Дослідження

останніх десятиліть показали, що PDAC є захворюванням з генетичною схильністю, викликаним змінами в генах, пов'язаних з раком, які передаються успадкованою зародковою лінією, а також набуваються

через соматичні мутації. Ці зміни включають гени-супресори пухлин, онкогени та гени, що підтримують геном. Виділено важливість неінвазивних уражень-попередників PDAC, що призвело до створення багатоетапної моделі прогресування цієї хвороби, а також ідентифікації ранніх і пізніх генетичних змін.

Переважає більшість випадків раку підшлункової залози припадає на PDAC, але існують і інші види, такі як ацинарно-клітинні карциноми, нейроендокринні новоутворення, тверді псевдопапілярні новоутворення та панкреатобластоми. Рак, що виникає з ампули, дванадцятипалої кишки та жовчних проток, також може проявлятися як пухлини в підшлунковій залозі. Близько 5% випадків PDAC пояснюються генетичною схильністю, із збільшеним ризиком розвитку раку у пацієнтів зі змінами в генах, таких як STK11, PRSS1, P16/CKN2A, BRCA, PALB2 та ATM. Втім, 95% випадків залишаються неврахованими. Фактори ризику включають хронічний панкреатит, цукровий діабет, виразкову хворобу, пародонтоз та попередню холецистектомію. Анатомічні зміни підшлункової залози та системи жовчних проток можуть вказувати на роль місцевих хімічних факторів, особливо жовчі, у канцерогенезі. Наукові досягнення в молекулярній біології, генетиці, в машинному навчанні дозволили дослідникам значно поглибити розуміння біології PDAC, відкриваючи нові цільові терапії. Однак 5-річна виживаність залишається нижчою за 10%, з прогнозами, що PDAC стане другою основною причиною смерті від раку в США до 2030 року. Гістопатологія PDAC та інших карцином протокової лінії, мікрооточення пухлини (TME) та їх роль у патогенезі PDAC є актуальними областями дослідження.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу PDAC, залишається низка великих викликів, особливо в

розробці нових терапевтичних стратегій, заснованих на цих знаннях. Існує надія на розвиток цільових стратегій лікування, які базуються на генетичних характеристиках пухлини. Сучасні дослідження фокусуються на визначенні біологічної функції змінених генів та розробці індивідуалізованих терапевтичних підходів.

Виклад основного матеріалу.

Генетичні предиктори раку підшлункової залози. У процесі розвитку раку підшлункової залози (PDAC) важливу роль відіграють неінвазивні ураження, які поступово перетворюються на інвазивні карциноми. Основними попередниками PDAC є інтраепітеліальні неоплазії підшлункової залози (PanIN), кістозні ураження-попередники, такі як внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (IPMN) та муцинозно-кістозні новоутворення. Вони мають характерний багатоетапний характер прогресування, що відображається у класифікації PanIN на чотири рівні: PanIN-1A, PanIN-1B, PanIN-2 та PanIN-3.

Раннє молекулярне профілювання в поєднанні з гістологічним дослідженням дозволило розробити модель патологічного прогресування, аналогічну моделі аденокарциноми в товстій кишці. Доведено, що внутрішньопротокові прекурсори прогресують від низько- до високодиференційованих уражень, набуваючи все більшої цитологічної атипії та генетичних аберацій, кульмінацією яких є інвазивні аденокарциноми. Визнано щонайменше два шляхи розвитку інвазивного раку підшлункової залози, кожен з яких має дещо відмінну частоту, перебіг та генетичну природу. Інтраепітеліальні неоплазії підшлункової залози (PanINs) є найбільш поширеними передраковими захворюваннями і, за визначенням, є мікроскопічними ураженнями, які не можуть бути виявлені при скануванні черевної порожнини. На відміну від них, кістозні муцинозні новоутворення підшлункової залози, найпоширенішим

гістологічним підтипом яких є внутрішньопротокові сосочкові муцинозні новоутворення (IPMNs), є макроскопічними передраковими захворюваннями, що виникають у головній протоці підшлункової залози чи в одній із її гілок. Їх можна спостерігати і відстежувати прогресування за допомогою методів візуалізації. Приблизно 85%-90% випадків PDAC виникають на тлі ураження PanIN, решта 10%-15% - на тлі кістозних попередників. Новітні філогенетичні аналізи уражень попередників з підшлункової залози пацієнтів з встановленим раком підтвердили модель поетапного прогресування і накопичення генетичних змін при переході від PanIN до PDAC, постульовану за допомогою більш рудиментарних методик. Моделювання, проведене на основі мутаційних даних, показало, що часова шкала багатоступеневого прогресування до інвазивної неоплазії в підшлунковій залозі, ймовірно, охоплює кілька років і, теоретично, забезпечує широке вікно можливостей для ранньої діагностики та терапевтичних втручень. Вірогідність багатоступеневої прогресії PanIN та IPMN також була підтверджена за допомогою генетично модифікованих мишачих моделей (GEMM). Наприклад, умовна експресія онкогенного мутантного Kras в підшлунковій залозі за допомогою Cre-рекомбінази, керованої промоторами фактора транскрипції підшлункової залози, активованими під час ембріонального розвитку, призводить до розвитку ураження PanIN у мишей, що гістологічно нагадує захворювання людини. Лише у частини цих мишей розвинеться інвазивний рак. Проте у мишей, у яких розвиваються інвазивний рак, спостерігають одночасну втрату гена-супресора пухлини. Однак комбінована експресія онкогенного KRAS у поєднанні з делецією або втратою функції Trp53, Cdkn2a або Smad4 в підшлунковій залозі мишей легко призводить до інвазивного PDAC. Ранні дослідження на цих моделях

продемонстрували, що комбінована гаплонедостатність Smad4 у поєднанні з експресією онкогенного KRAS призводить до розвитку кістозних новоутворень, пов'язуючи мутації KRAS з іншими передбачуваними ураженнями, що є передвісниками PDAC. Були створені моделі IPMN, які генокопіюють рецидивуючі зміни генів, що спостерігаються у споріднених ураженнях людини (наприклад, Kras, Gnas, Rnf43) і ці моделі демонструють порівнянне поетапне прогресування, що спостерігається у пацієнтах з IPMN.

Важливо відзначити, що розуміння того, що PDAC виникає через багатоступеневу серію уражень-попередників з тривалим терміном прогресування до інвазивної неоплазії, викликало значний інтерес до виявлення циркулюючих біомаркерів для ранньої діагностики, особливо в когортах високого ризику. Вуглеводний антиген 19-9 (CA19-9), також відомий як сіаліл-Льюїса (SLe), в даний час є найбільш широко використовуваним діагностичним біомаркером PDAC, хоча і має неоптимальну чутливість на ранніх стадіях захворювання. Тим не менш, підвищення рівня CA19-9 може спостерігатися в зразках плазми, отриманих на етапі до діагностичного дослідження, що вказує на потенційну можливість для ранньої діагностики.

PanIN-1A та PanIN-1B є найнижчими ступенями, характеризуються відсутністю або мінімальною ядерною атипією та збереженням ядерної полярності. У PanIN-2 спостерігається збільшення ядерної атипії та рідкісні мітози. Ураження PanIN-3, відомі як карцинома *in situ*, проявляють значну ядерну атипію, часті мітози та втрату полярності, але без інвазивного росту.

Ключові генетичні зміни, що супроводжують ці етапи, включають вкорочення теломер, мутації в онкогені KRAS2 та мутації у генах-супресорах пухлин, таких як CDKN2A, TP53 та SMAD4. Вкорочення теломер сприяє

генетичній нестабільності та вважається однією з ранніх подій у пухлиногенезі. Мутації KRAS2 виявляються вже у 20% PanIN-1 та зростають із прогресуванням до інвазивної карциноми. CDKN2A мутує у значному відсотку уражень на кожному етапі, а дефекти в TP53/SMAD4 вважаються пізнішими змнами, що відбуваються переважно у PanIN-3 та вказують на перехід до інвазивного росту. Ці послідовні генетичні зміни відображають прогресування від ранніх стадій до інвазивного PDAC, демонструючи кумулятивний характер мутацій, що впливають на розвиток раку.

Мутації в гомолозі вірусного онкогена саркоми щурів v-Ki-ras2 Kirsten (KRAS) виявлені у понад 90% зразків пацієнтів. Мутації KRAS спостерігаються у більшості низькодиференційованих PanINs та IPMNs, що дозволяє припустити, що KRAS є ініціюючою генетичною подією, яка призводить до екзокринної неоплазії. На додаток до мутацій KRAS, в геномному ландшафті PDAC також переважають зміни з втратою функції TP53, SMAD4 (також відомий як DPC4) і CDKN2A. Тимчасова поява цих змін під час багатоступеневої прогресії свідчить про те, що TP53 і SMAD4, як правило, виникають пізно, на тлі вискодиференційованих уражень або раку як в PanIN, так і в IPMN.

Розуміння цих етапів розвитку та пов'язаних з ними генетичних змін має важливе значення для раннього виявлення та профілактики PDAC, забезпечуючи вікно для можливих втручань, що можуть зупинити або змінити хід захворювання. Особливо важливим є аналіз генетичних змін у клітинах протоків підшлункової залози до того, як вони стануть інвазивними, оскільки це може допомогти у виявленні PDAC на ранніх стадіях, коли лікування може бути найбільш ефективним.

Гени та онкогени. Рак підшлункової залози є складним захворюванням, яке включає взаємодію між генами-супресорами пухлин та онкогенами,

викликаючи онкогенез через різні механізми. Конкретна причина раку підшлункової залози в більшості випадків не встановлена, відомо, що соматичні генетичні мутації відіграють ключову роль. Гени-супресори пухлин, такі як p16INK4A/CDKN2A, p53 та DPC4 (Smad4), є критичними у запобіганні росту ракових клітин, але їх інактивація призводить до неконтрольованого прогресування клітинного циклу та канцерогенезу.

Наприклад, p16INK4A/CDKN2A, який є частиною сімейства інгібіторів циклін-залежної кінрази, інактивується у більшості випадків раку підшлункової залози через мутації або гіперметилування. Це призводить до невідповідного фосфорилування білка Rb-1 та прискорення клітинного циклу. Аналогічно, втрата функції p53, який відіграє центральну роль у регулюванні клітинного циклу та апоптозу, спостерігається в 50-75% випадків раку підшлункової залози. Інактивація гена DPC4/SMAD4, який є важливим компонентом сигнального шляху TGF- β , зустрічається приблизно у 55% випадків протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Онкогени, такі як KRAS2 та BRAF, діють домінантно, активуючи онкогенез через мутації однієї копії гена. Найпоширенішою активуючою мутацією є мутація онкогену KRAS2, яка виявляється у понад 90% протокових аденокарцином підшлункової залози. Мутація KRAS призводить до конститутивного активування сигнальних шляхів, що сприяють проліферації клітин і виживанню. Інший важливий онкоген, BRAF, мутує в одній третині раку підшлункової залози з диким типом KRAS, вказуючи на роль цього шляху у канцерогенезі.

Сигнальні шляхи, такі як PI3K-AKT, RalGDS та Hedgehog, також відіграють важливу роль у розвитку раку підшлункової залози. Наприклад, шлях PI3K-AKT активується за допомогою активаційних мутацій PIK3CA або

аберрантної експресії PTEN. Сигнальний шлях Hedgehog, який важливий для ембріонального розвитку, активується в ракових клітинах підшлункової залози та може сприяти ініціації та прогресуванню раку. Розуміння взаємодії між цими генами та шляхами є ключовим для розробки цільових терапій для боротьби з раком підшлункової залози, враховуючи їхню роль у клітинному циклі, проліферації, апоптозі та метастазуванні.

При PDAC значну роль відіграють різні генетичні та епігенетичні фактори, які сприяють розвитку та прогресуванню захворювання. Гени підтримки геному, які відповідають за репарацію пошкоджень ДНК, є важливими у запобіганні накопиченню мутацій, що ведуть до канцерогенезу. Наприклад, гени репарації невідповідності ДНК, такі як hMLH1 і hMSH2, можуть інактивуватися, сприяючи розвитку раку підшлункової залози. Мікросателітна нестабільність (MSI) і медулярний тип раку пов'язані з такою інактивацією.

Анемія Фанконі, пов'язана з мутаціями генів FANCC і FANCG, та мутації BRCA2 також грають роль у розвитку раку підшлункової залози. Мутації BRCA2, зокрема, можуть зробити ракові клітини особливо чутливими до певних хіміотерапевтичних препаратів, що викликають зшивання ДНК. Останні дослідження показали, що інгібітори PARP можуть бути ефективними у лікуванні пацієнтів з мутаціями BRCA1/2 і PALB2, які часто спостерігаються в PDAC. Ці мутації призводять до чутливості пухлин до певних терапевтичних агентів. Крім того, інгібітори PARP використовуються у різних клінічних сценаріях, включаючи післяопераційну терапію та в комбінації з імунотерапією. Крім того, фактори росту та їх рецептори, які контролюють диференціацію та проліферацію клітин, відіграють ключову роль у розвитку PDAC. Наприклад, рецептор епідермального фактора росту (EGFR) та інші члени сімейства EGF, такі як HER-

2/neu, часто надмірно експресуються в ракових клітинах підшлункової залози. Васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) важливий для ангіогенезу, що супроводжує ріст пухлини.

Дефекти в теломерах можуть призводити до хромосомної нестабільності, що є характерною ознакою багатьох видів раку, включаючи PDAC. Ці аномалії можуть викликати хромосомні перебудови, збільшуючи генетичну різноманітність ракових клітин. Щодо мутацій у PDAC, KRAS є одним з найчастіше мutowаних генів, що призводить до конститутивної активації сигнальних шляхів. Інші ключові генетичні мутації, що впливають на прогресування раку, включають CDKN2A, TP53 та SMAD4. Пацієнти з мутаціями BRCA1/2 можуть мати користь від лікування препаратами на основі платини, а мутації в шляху відновлення пошкоджень ДНК часто асоціюються з більшою чутливістю до певних видів хіміотерапії.

Епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК та модифікації гістонів, також впливають на розвиток PDAC, регулюючи експресію генів та сплайсинг. Некодуючі РНК, включаючи мікроРНК та довгі нкРНК, також грають важливу роль в канцерогенезі. PDAC характеризується наявністю різних транскриптомних підтипів, включаючи базальноподібний та класичний. Ці підтипи мають важливі клінічні наслідки, такі як відповідь на лікування та прогнозування.

Імунологічні аспекти раку підшлункової залози Ракові клітини відрізняються від нормальних завдяки адаптивній імунній системі, яка реагує на їх генетичні зміни, викликаючи різноманітну експресію антигенів. Рецептори Т-клітин розпізнають ці унікальні антигени, представлені антигенпрезентуючими клітинами через головні комплекси гістосумісності. Це призводить до активації Т-клітин, їх клональної проліферації, рекрутування

імунних ефекторних клітин, вивільнення цитокінів і зрештою до цитотоксичної загибелі пухлинних клітин. Однак імунна відповідь регулюється балансом між стимулюючими і інгібуючими сигналами між Т-клітинами та антигенпрезентуючими клітинами, що має важливе значення для запобігання аутоімунної реакції. Ракові клітини можуть експлуатувати цей механізм для створення імуносупресивного середовища та уникнення імунного відповіді.

Інгібітори контрольних точок імунної системи (ICI) блокують інгібуючу сигналізацію, дозволяючи Т-клітинам активно боротися з раковими клітинами. Вони стали значним проривом в онкології за останнє десятиліття, починаючи з іпілімумабу для лікування меланоми у 2011 році. Цілішими прикладами інгібіторів контрольних точок є CTLA-4, PD-1 та PD-L1, кожен з яких впливає на певні молекули сигналізації в Т-клітинах, сприяючи їх активації.

Адоптивна клітинна терапія, що включає генетично модифіковані Т-клітини, є перспективним підходом в лікуванні раку. Ці клітини можуть бути змінені для експресії Т-клітинних рецепторів або химерних антигенних рецепторів (CAR), що дозволяє їм розпізнавати і атакувати ракові клітини. CAR Т-клітини можуть бути конструйовані для прямої взаємодії з антигенами на ракових клітинах, обходячи необхідність у презентації антигену через МНС.

Важливим компонентом успіху цих терапій є вибір відповідних антигенів-мішеней, які повинні бути специфічними для ракових клітин, але мінімально присутніми в нормальних тканинах, щоб знизити ризик нецільової токсичності. Подальші дослідження та розвиток технологій зосереджені на вдосконаленні ефективності та безпеки цих імунотерапій, включаючи розробку нових цілей для CAR Т-клітин, оптимізацію режимів попереднього кондиціонування

та вивчення комбінацій з іншими видами імунотерапії, зокрема з інгібіторами контрольних точок. Мікрооточення при PDAC характеризується імуносупресивним станом, з підвищеною концентрацією імуносупресивних клітин, таких як мієлоїдні супресивні клітини (MDSC) та регуляторні Т-клітини (Treg). Це призводить до зменшення ефективності антитуморної імунної відповіді. Нові імунотерапевтичні підходи, такі як блокатори контрольних точок імунної системи (PD-1, CTLA-4), показують обіцяючі результати у деяких пацієнтів з PDAC, особливо в комбінації з іншими методами лікування.

Інфільтрація лімфоїдних клітин у пухлини PDAC пов'язана з покращенням виживання. Цей сприятливий цитотоксичний ефект Т-клітин може бути притуплений подальшою якісною дисфункцією, яка опосередковується регуляторними Т-клітинами, мієлоїдними супресорними клітинами (MDSCs), пухлинно-асоційованими макрофагами (TAMs) і інгібіторними цитокінами. Ці дисфункціональні внутрішньопухлинні Т-клітини також посилюють регуляцію інгібіторних рецепторів контрольних точок, таких як рецептор програмованої клітинної смерті 1 (PD-1). Клітини мієлоїдної лінії, такі як TAMs і MDSCs, уможливають імунне ухилення в PDAC. TAM демонструють M1 (прозапальний) і M2 (протизапальний) стани поляризації та посередницьку резистентність до терапії. MDSC беруть участь у зсуві поляризації TAM до фенотипу M2 і Т-клітин до Т-регуляторного фенотипу. Вони також відповідають за активацію контрольної точки PD-1-PD-L1. Але на сьогоднішній день моноактивні інгібітори контрольних точок не були доведені як ефективні засоби лікування PDAC.

Вплив мікрооточення та метаболізму. Мікрооточення пухлини в PDAC, яке включає фіброзну строму та гіпоксичні умови, сприяє розвитку та прогресуванню раку. Адаптація ракових клітин до цього мікрооточення,

включаючи зміни в метаболізмі, є ключовим фактором у їх виживанні та рості. Переважна більшість зразків PDAC демонструє васкулярну інвазію судин малого калібру. Коли PDAC проникають у судинну мережу, пухлинні клітини починають вистилати ендотеліальну поверхню і зрештою утворюють протокоподібні структури, які неможливо відрізнити від PanIN у гістологічних зрізах. Ця особлива здатність є унікальною для PDAC. Високий внутрішньопухлинний тиск знижує перфузію пухлини, що призводить до гіпоксичного середовища. Гіпоксія пухлини призводить до дезорганізованої, бідної перицитами неоваскуляризації за рахунок васкулогенезу, керованого ендотеліальним фактором росту судин А (VEGF-A) і рекрутування ендотеліальних клітин-попередників. Збільшення покриття пухлинних перицитів покращує цілісність судин, а інгібування VEGF забезпечує адаптивну відповідь імунних клітин на пухлину шляхом покращення адгезії, трансміграції та покращує доставку ліків. Розробка стратегій, спрямованих на модуляцію мікрооточення та метаболізму пухлини, може відкрити нові шляхи для лікування PDAC.

Висновки. Аденокарцинома протоків підшлункової залози (PDAC) представляє собою онкологічне захворювання, що характеризується високою летальністю та складностями у діагностиці й терапії. Незважаючи на значні досягнення у розумінні молекулярних механізмів розвитку PDAC, ефективність клінічних інтервенцій залишається низькою, що має наслідком обмежену 5-річну виживаність пацієнтів. Сучасні генетичні та молекулярні дослідження розкривають

значення соматичних та спадкових мутацій у патогенезі PDAC, зокрема в таких ключових генах, як KRAS, TP53, CDKN2A та SMAD4. Глибоке розуміння генетичної етіології PDAC відкриває перспективи для розробки індивідуалізованих терапевтичних стратегій, спрямованих на конкретні молекулярні цілі, та раннього виявлення захворювання.

Епігенетичні зміни та імунологічні фактори відіграють значну роль у прогресуванні PDAC, вказуючи на нові мішені для лікування. Це включає регуляцію генної експресії через метилювання ДНК та модифікацію гістонів, а також роль мікроРНК та довгих некодуючих РНК у канцерогенезі. Останні розробки в імунотерапії, такі як інгібітори контрольних точок імунної системи та CAR Т-клітинна терапія, пропонують перспективні підходи до лікування, але потребують додаткових досліджень для вдосконалення та оптимізації їхньої ефективності.

Мікрооточення пухлини та її метаболічні особливості, такі як фіброзна строма і гіпоксичні умови, суттєво впливають на розвиток та прогресування PDAC. Це створює можливості для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на зміну цих умов.

Враховуючи багатоаспектність PDAC, подальші дослідження мають інтегрувати в себе генетику, молекулярну біологію, імунологію та метаболізм для розробки ефективних лікувальних стратегій. Такий комплексний підхід може забезпечити важливий прогрес у покращенні результатів лікування PDAC, збільшенні виживаності та покращенні якості життя пацієнтів.

References:

1. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: Advances and challenges. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1729-1754. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.014. PMID: 37059070; PMCID: PMC10182830.
2. Kasuga A, Okamoto T, Udagawa S, Mori C, Mie T, Furukawa T, Yamada Y, Takeda T, Matsuyama M, Sasaki T, Ozaka M, Ueki A, Sasahira N. Molecular Features and Clinical

-
- Management of Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes and Familial Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 21;23(3):1205. doi: 10.3390/ijms23031205. PMID: 35163129; PMCID: PMC8835700.
3. Kearney JF, Adsay V, Yeh JJ. Pathology and Molecular Characteristics of Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021 Oct;30(4):609-619. doi: 10.1016/j.soc.2021.06.003. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34511185; PMCID: PMC8442745.
 4. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer.* 2018 Jun;4(6):418-428. doi: 10.1016/j.trecan.2018.04.001. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29860986; PMCID: PMC6028935.
 5. Mukherji R, Debnath D, Hartley ML, Noel MS. The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Curr Oncol.* 2022 Sep 23;29(10):6864-6892. doi: 10.3390/curroncol29100541. PMID: 36290818; PMCID: PMC9600738.
 6. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022 Aug;163(2):386-402.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398344; PMCID: PMC9516440.
 7. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat.* 2020 Jan-Dec;19:1533033820962117. doi: 10.1177/1533033820962117. PMID: 33357065; PMCID: PMC7768873.

Конфлік інтересів відсутній.

Стаття отримана 04.10.2023
прийнята 18.12.2023