

Genetyka kliniczna raka trzustki

Rak trzustki jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu i należy do nowotworów o wysokim wskaźniku śmiertelności. Zapadalność na raka trzustki stale wzrasta, obecnie wynosi około 200 tys. na rok w skali świata (1). Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2003r. na raka trzustki w Polsce zachorowało i zmarło ponad 4000 osób. Rak trzustki znalazł się w pierwszej dziesiątce najczęściej występujących w Polsce nowotworów złośliwych. Pomimo, że nie jest to bardzo częsty nowotwór jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów nowotworowych. W 2003 roku zanotowano 88305 zgonów z powodu nowotworów złośliwych, z czego z powodu raka trzustki zmarło 2016 mężczyzn i 2001 kobiet, co daje u obu płci siódme miejsce najczęstszych powodów zgonów nowotworowych (2). Z uwagi na tak ekstremalnie dużą śmiertelność pacjentów z rakiem trzustki na całym świecie, nowotwór ten zajmuje w wielu krajach czwarte miejsce na liście najczęstszych przyczyn zgonów nowotworowych po raku płuc, sutka i jelita.

Analiza struktury umieralności na nowotwory trzustki w Polsce w przeciągu kilkadziesiąt lat wykazuje tendencję wzrostową (3). Przebieg choroby jest bardzo szybki, a średni czas przeżycia od jej rozpoznania wynosi 6 miesięcy. Od momentu diagnozy <2% pacjentów przeżywa okres 5 lat, 8% przeżywa 2 lata i <50% przeżywa 3 miesiące lub więcej (4). Prawie każdy pacjent, u którego zdiagnozowano raka trzustki umiera właśnie z tego powodu.

Rak trzustki jest chorobą charakterystyczną dla pacjentów w starszym wieku. Blisko 80% pacjentów z rakiem trzustki diagnozowanych jest w wieku między 60 a 80 rokiem życia (5,6). Przypadki poniżej 40 roku życia są niezmiernie rzadkie. Średni wiek diagnozy wynosi 65 lat. Wiele prac dowodzi, iż na raka trzustki częściej chorują mężczyźni niż kobiety choć różnica ta nie jest bardzo duża (7-9). Zapadalność w Polsce nie wykazuje wyraźnej preferencji którejś płci. Około 10% pacjentów rozwija raka trzustki do 50 roku życia. Rozpoznanie raka trzustki, pomimo postępu jaki ostatnio dokonał się w zakresie metod diagnostycznych, jest wciąż bardzo trudne, co powoduje opóźnienie rozpoznania o 4-9 miesięcy. Wczesna diagnoza raka trzustki jest też trudna z uwagi na mało specyficzne objawy kliniczne w początkowym stadium choroby.

Rokowanie w raku trzustki – chorobie o szczególnie dużych skłonnościach do szybkiego naciekania sąsiednich tkanek i wczesnego powstawania przerzutów – jest złe. Mimo rozwoju metod diagnostycznych rak trzustki należy do nowotworów późnowykrywalnych.

Nowotwory złośliwe trzustki to w 85-90% raki zewnątrzwydzielniczej części trzustki typu gruczołowego czyli gruczolaki (*adenocarcinoma*). Około 60-70% raków trzustki wywodzi się z głowy trzustki, 5-10% z trzonu i 10-15% z ogona. W 20% nowotwór jest rozprzestrzeniony i obejmuje cały gruczoł.

Etiologia raka trzustki nie jest do końca poznana, jednakże wiadomo, że na powstawanie tej choroby ma wpływ wiele czynników, zarówno środowiskowych jak i genetycznych. Środowiskowymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka trzustki są przede wszystkim palenie tytoniu, wysokobiałkowa i wysokotłuszczowa dieta (otyłość), wiek, cukrzyca, ekspozycja na węglowodory i pochodne ropy, przewlekłe stany zapalne, infekcje czy przebyta cholecystektomia.

Genetyczne predyspozycje do raka trzustki przejawiają się w trzech formach (10). Po pierwsze ryzyko rozwoju raka trzustki zwiększone jest w wielu znanych zespołach genetycznych. Po drugie zespoły takie jak dziedziczne zapalenie trzustki (*hereditary pancreatitis*) oraz *cystic fibrosis*, znane z wcześniej występujących zmian w obrębie trzustki mogą predysponować do rozwoju raka tego narządu. I w końcu rodzinny rak trzustki (*familial pancreatic cancer*) odnosi się do rodzin, w których wystą-

piły dwa lub więcej przypadki raka trzustki wśród krewnych pierwszego stopnia a rodziny takie nie spełniają kryteriów dla żadnego innego zespołu genetycznego.

Rak trzustki w przebiegu znanych zespołów genetycznych związanych z wysokim ryzykiem nowotworów

W zespole Peutz-Jeghersa bardzo istotne jest zwiększone ryzyko wystąpienia takich nowotworów jak rak trzustki, piersi, płuc, jajnika i macicy (11). Szacuje się, że u około 50% pacjentów z zespołem Peutz-Jeghersa rozwija się jakaś forma nowotworu (12-15). Rak trzustki jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących w tym zespole genetycznym. Genetycznym podłożem tej choroby są germinalne mutacje w obrębie supresorowego genu *STK11/LKB1* (*serine/threonine kinase 11*).

Istnieje szereg doniesień wskazujących jednoznacznie na zwiększone ryzyko raka trzustki wśród rodzin z rozpoznaniem FAMMM (*familial atypical multiple mole melanoma syndrome*) (16, 17). U podłoża tego zespołu leżą germinalne mutacje supresorowego genu *CDKN2A*. Wydaje się, że wspólne występowanie raków trzustki i czerniaków w jednej rodzinie jest odrębnym zespołem genetycznym i obecnie zwane jest *melanoma-pancreatic cancer syndrome / familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome* (MPCS / FAMMM-PC; OMIM 606719).

Zespół HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) jest spowodowany germinalnymi mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje w obrębie tych genów wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nie tylko raka piersi i jajnika, ale również raka prostaty, jelita grubego, trzustki, żołądka i szyjki macicy (18). W wielu pracach wykazano istnienie ścisłego związku pomiędzy wystąpieniem mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2* a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka trzustki (19-21).

Zespół Lyncha (HNPCC- *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) stanowi około 5% wszystkich raków jelita grubego (22,23). Do spektrum nowotworów charakterystycznych dla tego zespołu zaliczany jest przede wszystkim rak jelita grubego, rak trzonu macicy, jelita cienkiego lub dróg moczowych, a według niektórych badaczy także rak jajnika, sutka i trzustki (24,25). Najczęstszą przyczyną zespołu Lyncha są germinalne mutacje w genach naprawy DNA takich jak *MSH2* i *MLH1* a także genów *MSH6*, *PMS1* i *PMS2* (26). Pomimo, że rak trzustki jest rzadki w przebiegu zespołu HNPCC, wykazano że zespół ten może predysponować dotkniętych nim pacjentów do rozwoju raka trzustki (27, 28).

Rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP, ang. *familial adenomatous polyposis*) stanowi około 1% wszystkich raków jelita grubego. Rozwój FAP jest uwarunkowany mutacją genu supresorowego *APC* (ang. *adenomatous polyposis coli*). Istnieją sporadyczne doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju raka trzustki wśród pacjentów pochodzących z rodzin dotkniętych zespołem FAP (29,30). Jednak z uwagi na to, że liczba takich przypadków jest stosunkowo mała, ostateczne ustalenie zależności między zespołem FAP a ryzykiem rozwoju raka trzustki nie jest możliwe (31).

Rodzinna polipowatość młodzieńcza (FJP, ang. *familial juvenile polyposis*) związana jest z występowaniem mutacji w genie supresorowym *DCP4* (ang. *deleted in pancreatic carcinoma 4*). Charakterystyczne w tym zespole są licznie występujące nienowotworowe polipy przewodu pokarmowego a także zwiększone ryzyko występowania nowotworów przewodu pokarmowego. Mutacje genu *DCP4* są zdecydowanie najczęstsze u pacjentów z rakiem trzustki i rakiem jelita grubego (32).

Zespół ataksja-telangiektazja (AT) należy do grupy wrodzonych zaburzeń immunologicznych, przebiegających z nadmierną łamliwością chromosomów. Zwiększone ryzyko raka trzustki, choć niskie, wydaje się być związane z przebiegiem tej choroby (33).

Dziedziczne zapalenie trzustki i *cystic fibrosis*

U wielu pacjentów stwierdza się idiopatyczną, o nieustalonej etiologii, postać zapalenia trzustki. Brak jest oczywistych czynników predysponujących. W tej grupie chorych, dzięki badaniom molekularnym, coraz częściej udaje się zidentyfikować bezpośrednią przyczynę choroby. Wyłoniono w ten sposób zespół dziedzicznego zapalenia trzustki. Mutacje odpowiedzialne za rozwój tej choroby zlokalizowane są na chromosomie siódmym (7q35) (34) i powodują powstanie zmienionej formy genu *PRSSI* (ang. *Protease Serine 1*) (MIM 276000). W 1996 roku po raz pierwszy zidentyfikowano mutację (R122H) w genie *PRSSI*, której obecność korelowała z występowaniem dziedzicznej postaci zapalenia trzustki. Mutacje tego genu identyfikuje się w około 70% takich przypadków (35). Jak dotąd zidentyfikowano 19 mutacji w genie *PRSSI*. Dwie z nich występują z większą częstością: R122H i N29I. Dziedziczna postać zapalenia trzustki związana z obecnością mutacji w genie *PRSSI* stanowi <1% wszystkich przypadków zapalenia trzustki (36).

Drugim genem związanym z tą jednostką chorobową jest gen *SPINK1* (ang. *Serine Protease Inhibitor Kazal-type 1*) Podobnie jak w przypadku mutacji w genie *PRSSI*, większość mutacji w genie *SPINK1* występuje rzadko. Tylko jedna mutacja występuje z większą częstością – N34S.

Trzecim zidentyfikowanym genem związanym z występowaniem chronicznego zapalenia trzustki jest gen *CFTR* (ang. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) (37). Mutacje genu *CFTR* prowadzą do rozwoju jednostki chorobowej zwanej *cystic fibrosis* (CF). Jest to forma chronicznego zapalenia trzustki, charakteryzująca się młodym wiekiem diagnozy. Istnieje kilka doniesień wykazujących zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki wśród pacjentów z CF (38, 39). Jednakże liczba takich przypadków jest stosunkowo niewielka. Wiele doniesień wskazuje na związek pomiędzy zapaleniem trzustki a rozwojem raka trzustki (40). Ryzyko zachorowania na raka trzustki w przypadku pacjenta chorującego na dziedziczną postać zapalenia trzustki jest 53 razy większe, niż w przypadku osób zdrowych. Szacuje się, że przed osiągnięciem 70. roku życia ok. 40% pacjentów chorujących na dziedziczną postać zapalenia trzustki, zachoruje także na raka trzustki (41). Te wyniki zostały potwierdzone i rozszerzone (42, 43) Badania te dowodzą wysokiego ryzyka rozwoju raka trzustki wśród pacjentów z dziedzicznym zapaleniem trzustki. Przy czym u palaczy ryzyko to jest wyższe niż u osób nie palących.

Dotychczasowe wyniki mogą sugerować, że mutacje w genach *PRSSI*, *SPINK1* i *CFTR* nie są bezpośrednio związane z rozwojem raka trzustki, ale raczej zwiększają ryzyko wystąpienia stanu zapalnego, który z kolei może zwiększać ryzyko raka trzustki.

Rodziny rak trzustki

Pierwsze doniesienia opisujące rodziny z agregacją raka trzustki wśród krewnych pojawiły się już we wczesnych latach siedemdziesiątych (44-48). Do późnych lat 80-tych jedynie pojedyncze doniesienia sugerowały występowanie agregacji raka trzustki w niektórych rodzinach (49). Pierwsza praca na dużej grupie rodzin z agregacją raka trzustki ukazała się w 1989 roku (50). Po tym czasie utworzono kilka rejestrów takich rodzin, zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i w Europie (51-53). Prospektywne badania Tersmette i wsp. wykazały, że ryzyko rozwoju raka trzustki wśród krewnych pierwszego stopnia pacjenta dotkniętego tym nowotworem jest 18-krotnie zwiększone w rodzinach, w których wystąpiły 2 przypadki raka trzustki i 57-krotnie w rodzinach, których 3 lub więcej członków dotkniętych jest rakiem trzustki. Takie wysokie ryzyko rozwoju raka trzustki zostało potwierdzone przez późniejsze badania tej samej grupy naukowców. Jak dotąd jedynym genem, którego konstytucyjne zmiany zostały jednoznacznie opisane jako związane z zespołem rodzinnego raka trzustki jest gen *BRCA2* (*breast cancer 2 gene*) (MIM: 600185).

Według najnowszych danych zdecydowana większość nowotworów powstaje na podłożu genetycznych predyspozycji. Dotychczas nie wykryto genu, którego defekty predysponowałyby specyficznie do raka trzustki. Molekularne podłoże raka trzustki jak wykazano powyżej może mieć bardzo heterogenny charakter, a wystąpienie tego typu nowotworu związane jest z szeregiem różnorodnych jednostek chorobowych. Zatem poszukiwania genetycznych predyspozycji mogą przebiegać wielotorowo.

Diagnostyka radiologiczna raka trzustki

Dotychczasowe algorytmy diagnostyczne raka trzustki dotyczą sytuacji, w której wskazaniem do ich stosowania jest wystąpienie objawów klinicznych. W tym przypadku algorytm diagnostyczny obejmuje wykonywanie:

1. ultrasonografii jamy brzusznej przeprowadzone przez doświadczonego i wyspecjalizowanego w tym badaniu radiologa,
2. tomografii komputerowej jamy brzusznej,
3. ultrasonografii endoskopowej, która jest badaniem przydatnym w wykrywaniu zmian niewielkich jednak mało dostępnych.

W rutynowej diagnostyce różnicowej przydatne jest również oznaczanie markera CA19-9.

Powyższy schemat diagnostyczny nie został sprawdzony co do swojej przydatności w detekcji najwcześniejszych postaci raków u osób z wykrytą testami DNA zwiększoną predyspozycją do raka trzustki. Określenie algorytmu diagnostycznego z wykorzystaniem technik obrazowania dla wykrycia wczesnych raków trzustki wymaga dopiero prospektywnych badań na dużych grupach pacjentów z określonymi konstytucyjnymi zmianami molekularnymi i ocenianych niezależnie różnymi technikami obrazowania guzów.

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów zakładamy, że poznanie podłoża genetycznego raka trzustki umożliwi również efektywną chemoprewencję oraz chemioterapię.

Piśmiennictwo

1. Celiński K, Mądro A. Postępy w diagnostyce i leczeniu raka trzustki. *Gastroenterologia Polska* 2005; 12(4): 341-346.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Warszawa 2005.
3. National Institutes of Health: National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. NIH publication 93-2789. Bethesda, MD, 1993.
4. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am.* 1995; 75 (5): 819-43.
5. Watanabe Y, Ozasa K, Nagura J, Hayashi K, Yoshimura T, Tamakoshi A; JACC Study Group. Mortality in the JACC study till 1999. *J Epidemiol.* 2005; 15 Suppl 1, 74-9.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am.* 2000; 84 (3): 565-73.
7. McCracken GI, Chapple IL, Milward M, Steen N, DeJager M, Heasman PA. Efficacy of a prototype brush head for a powered toothbrush. A multicentre study. *J Clin Periodontol.* 2002; 29 (10): 889-95.
8. Habbe N, Langer P, Sina-Frey M, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35 (2): 417-30, xi.
9. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899.
10. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993; 72: 2777-2781.
11. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1514.
12. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999; 154: 1835-1840.
13. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch P, Lynch J, Gurigis HA. Family studies of malignant melanoma and associated cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 141 (4): 517-22.
14. Bergman W, Gruis N. Familial melanoma and pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 1996, 334 (7): 471-2.

15. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343: 692-695.
16. Tonin P, Ghadirian P, Phelan C, et al. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet* 1995; 32 (12): 982-4.
17. Simard J, Tonin P, Durocher F, Morgan K, Rommens J, Gingras S, Samson C, Leblanc JF, Belanger C, Dion F, et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet*. 1994 Dec;8(4):392-8
18. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (18): 1358-65.
19. Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat*. 2004; 23 (6): 630.
20. Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Fusaro RM. Update on familial pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001; 3 (2): 121-8.
21. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991; 34 (5): 424-5.
22. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999; 116 (6): 1453-6.
23. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993; 75 (5): 1027-38.
24. Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Shaw TG, Lynch JF. Hereditary pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2001; 1 (5): 466-71.
25. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993; 104 (5): 1535-49.
26. Stewart CJ, Imrie CW, Foulis AK. Pancreatic islet cell tumour in a patient with familial adenomatous polyposis. *J Clin Pathol*. 1994; 47 (9): 860-1.
27. Maire F, Hammel P, Terris B, Olschwang S, O'Toole D, Sauvanet A, Palazzo L, Ponsot P, Laplane B, Levy P, Ruszniewski P. Intraductal papillary and mucinous pancreatic tumour: a new extracolonic tumour in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2002; 51 (3): 446-9.
28. Yashima K, Nakamori S, Murakami Y, Yamaguchi A, Hayashi K, Ishikawa O, Konishi Y, Sekiya T. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in the mutation cluster region: comparison of human pancreatic and colorectal cancers. *Int J Cancer*. 1994; 59 (1): 43-7.
29. Miyaki M, Kuroki T. Role of Smad4 (DPC4) inactivation in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 306 (4): 799-804.
30. Lynch HT. Genetics and pancreatic cancer. *Arch Surg*. 1994; 129 (3): 266-8.
31. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, Wong-Chong A, White GJ, Wood PG, Gates LK Jr, Ulrich C, Martin SP, Post JC, Ehrlich GD. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996; 110 (6): 1975-80.
32. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996; 14 (2): 141-5.
33. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 880: 201-9.
34. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333: 970-974.
35. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 975-977.
36. Tedesco FJ, Brown R, Schuman BM. Pancreatic carcinoma in a patient with cystic fibrosis. *Gastrointest Endosc*. 1986; 32 (1): 25-6.
37. Tsongalis GJ, Faber G, Dalldorf FG, Friedman KJ, Silverman LM, Yankaskas JR. Association of pancreatic adenocarcinoma, mild lung disease, and delta F508 mutation in a cystic fibrosis patient. *Clin Chem*. 1994; 40 (10): 1972-4.
38. Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002; 31 (2): 663-78.
39. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagna EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89 (6): 442-6.
40. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, Truninger K, Ammann R, Cavallini G, Charnley RM, Uomo G, Delhaye M, Spicak J, Drumm B, Jansen J, Mountford R, Whitcomb DC, Neoptolemos JP; European Re-

gistry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2 (3): 252-61.

41. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001; 286 (2): 169-70.
42. Reimer RR, Fraumeni JF Jr, Ozols RF, Bender R. Pancreatic cancer in father and son. *Lancet* 1977; 1 (8017): 911.
43. Lynch HT, Fitzsimmons ML, Smyrk TC, Lanspa SJ, Watson P, McClellan J, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: clinicopathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85 (1): 54-60.
44. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Cancer of the pancreas in two brothers and one sister. *Int J Pancreatol*. 1987; 2 (5-6): 383-91.
45. Dat NM, Sontag SJ. Pancreatic carcinoma in brothers. *Ann Intern Med*. 1982; 97 (2): 282.
46. MacDermott RP, Kramer P. Adenocarcinoma of the pancreas in four siblings. *Gastroenterology*. 1973; 65 (1): 137-9.
47. Ehrental D, Haeger L, Griffin T, Compton C. Familial pancreatic adenocarcinoma in three generations. A case report and a review of the literature. *Cancer* 1987; 59 (9): 1661-4.
48. Lynch HT, Lanspa SJ, Fitzgibbons RJ Jr, Smyrk T, Fitzsimmons ML, McClellan J. Familial pancreatic cancer (Part 1): Genetic pathology review. *Nebr Med J*. 1989;74 (5): 109-12.
49. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998; 7 (1): 1-23.
50. Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing. Counseling, laboratory, and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am*. 2000; 84 (3): 575-88, viii.
51. Bartsch DK, Sina-Frey M, Ziegler A, Hahn SA, Przyradlo E, Kress R, Gerdes B, Rieder H. Update of familial pancreatic cancer in Germany. *Pancreatol* 2001; 1(5): 510-6.
52. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7: 738-44.
53. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Griffin C, Cameron JL, Yeo CJ, Kern S, Hruban RH. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004; 64 (7): 2634-8.