

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-74-79>

Генетические особенности патогенеза аденокарцином поджелудочной железы

Набока М. В., Гараев Т. И., Ляпустина О. С., Вьюшков Д. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Набока М. В., Гараев Т. И., Ляпустина О. С., Вьюшков Д. М. Генетические особенности патогенеза аденокарцином поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-74-79

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО
Гараев Тимур Ильзарович, ординатор кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО
Ляпустина Ольга Сергеевна, студентка 5 курса 536 группы педиатрического факультета
Вьюшков Дмитрий Михайлович, к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой онкологии, лучевой терапии ДПО

Резюме

На сегодняшний день проблема онкологических заболеваний поджелудочной железы в высоком проценте летальности. По прогнозам МАИР, к 2030 году рак поджелудочной железы станет второй основной причиной смертности от рака. Поскольку пациенты обычно поступают с прогрессирующим заболеванием и плохо реагируют на химиотерапию широкого спектра действия, общая выживаемость составляет всего 10%. Это подчеркивает острую клиническую необходимость в определении новых терапевтических подходов для пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы.

Цель: Выявить закономерности генетических изменений в развитии карциномы поджелудочной железы и рассмотреть пути патогенеза данного процесса.

Материалы и методы: данные мульти-генетических панелей мемориального онкологического центра имени Слоуна Кеттеринга, статей журнала «Cancers» и статей ресурса PubMed.

Результаты: в ходе работы были обнаружены основные и альтернативные пути патогенеза рака поджелудочной железы, установлены гипотезы о схожих путях патогенеза у опухолей других локализаций и о наличии фундаментальных патогенетических звеньях в патогенезе, указывающих на универсальность некоторых генетических изменений в опухолевом росте.

Ключевые слова: поджелудочная железа, аденокарцинома, патогенез, опухолевый рост, дисплазия, мутации, KRAS, BRCA

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VLLYSU





Genetic features of pathogenesis in pancreatic adenocarcinomas

M. V. Naboka, T. I. Garaev, O. S. Lyapustina, D. M. Viushkov

Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Naboka M. V., Garaev T. I., Lyapustina O. S., D. M. Viushkov Genetic features of pathogenesis in pancreatic adenocarcinomas. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 74–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-74-79

Maksim V. Naboka, Assistant of the Department of Oncology, Radiation Therapy, DPO

Timur I. Garaev, Resident of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Far Eastern Postgraduate Education

Olga S. Lyapustina, student of the 5th year of the 536th group of the pediatric faculty

Dmitri M. Viushkov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting O. Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy, DPO

Summary

To date, the problem of pancreatic cancer is the high mortality rate. The IARC predicts that pancreatic cancer will become the second leading cause of cancer deaths by 2030. Because patients usually present with advanced disease and respond poorly to broad-spectrum chemotherapy, overall survival is only 10%. This highlights the urgent clinical need to identify new therapeutic approaches for patients with pancreatic adeno-carcinoma.

Objective: To identify patterns of genetic changes in the development of pancreatic carcinoma and to consider pathogenesis of this process.

Materials and methods: data from multi-genetic panels of Memorial Sloan Kettering Cancer Center, articles of the journal Cancers, and PubMed re-source articles.

Results: the work has uncovered major and alternative pathways in the pathogenesis of pancreatic cancer, established hypotheses of similar pathways in tumors of other localizations and the presence of fundamental pathogenetic links in pathogenesis, indicating the universality of certain genetic changes in tumor growth.

Keywords: pancreatic, adenocarcinoma, pathogenesis, tumor growth, dysplasia, mutations, KRAS, BRCA

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день проблема онкологических заболеваний поджелудочной железы в высоком проценте летальности. По прогнозам МАИР, к 2030 году рак поджелудочной железы станет второй основной причиной смертности от рака. Поскольку пациенты обычно поступают с прогрессирующим заболеванием и плохо реагируют на химиотерапию широкого спектра действия, общая выживаемость составляет всего 10%. Заболевание быстро прогрессирует и на момент постановки диагноза часто находится уже в распространенной или генерализованной стадии, плохо реагируют на лекарственное лечение, что формирует общую выживаемость около 10%. Причинами такой ситуации являются несовершенство методов ранней диагностики, устойчивость опухолей поджелудочной железы к терапии.

Даже радикальное хирургическое вмешательство незначительно улучшает картину, так как только десятая часть пациентов подлежит оперативному лечению, и часто у этой группы пациентов возникают рецидивы. Единственным вариантом лечения местнораспространенных и генерализованных опухолей остается лекарственная терапия, но ее влияние на выживаемость на современном этапе незначительно. Это подчеркивает острую клиническую необходимость в определении новых терапевтических подходов для пациентов с РПЖ. Все это говорит о том, что данная проблема является для нас сложной, так как многие молекулярно-генетические аспекты опухоли нам неизвестны, в их систематизации и понимании кроется секрет успешной тактики борьбы с этим заболеванием.

Эпидемиология

По данным исследования GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2020 году в мире было диагностировано 495 773 случаев рака поджелудочной железы и 466 003 случаев смерти [1].

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 95% всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме.

В настоящее время во всем мире рак поджелудочной железы занимает 12-е место среди основных причин рака и 7-е место среди причин смертности от рака. В Европе, как и в большинстве развитых стран, заболеваемость и смертность от PDA намного выше. 7-е место по заболеваемости и 5-я по распространенности причина смерти от рака в Европе [1, 2]. Однако проспективные исследования показали, что в 2030 году рак поджелудочной железы войдет в список лидеров и будет конкурировать с раком печени и раком легких [3].

Морфология преднеопластических процессов

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDA, Pancreatic ductal adenocarcinoma) является наиболее распространенной экзокринной опухолью поджелудочной железы, составляя 85% всех злокачественных опухолей поджелудочной железы. PDA развивается в результате многоэтапного процесса, при котором клетки приобретают кумулятивные генетические и фенотипические изменения, приводящие к патологическому прогрессированию от нормальной поджелудочной железы до преинвазивного предракового процесса и инвазивного рака.

К таким преднеопластическим процессам относятся PanIN, внутрипротоковые папиллярные муцинозные новообразования (IPMN, intra-ductal papillary mucinous neoplasms) и муцинозные кистозные новообразования (MCN mucinous cystic neoplasms).

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия является наиболее распространённым вариантом предшественника аденокарциномы поджелудочной железы. Начало развития PanIN бессимптомно и плохо поддаётся ранней диагностике. Они делятся на три категории в зависимости от степени неопластической прогрессии. PanIN-1A/PanIN-1B – это поражения низкой

степени с незначительными цитологическими и архитектурными изменениями. PanIN-1A – это плоские поражения, тогда как PanIN-1B немного более диспластичны и называются папиллярными поражениями. PanIN-2, также низкой степени, характеризуется увеличением папиллярных форм. Наконец, PanIN-3, также известная как карцинома *in situ*, – это поражения высокой степени, со значительными нарушениями архитектурной организации ткани: клетки демонстрируют потерю полярности и многочисленные ядерные аномалии, но еще не являются инвазивными [4, 5].

В отличие от поражений высокой степени (PanIN-3), поражения низкой степени (PanIN-1/2) не обязательно приводят к развитию опухоли [6, 7]. Эволюция преднеопластического поражения до состояния инвазивной карциномы происходит при накоплении генетических изменений. Одним из наиболее изученных факторов по его роли в развитии PanIN является ацинарная метаплазия. Этот процесс клеточной пластичности, позволяющий дифференцировать ацинарные клетки в протоковые, может способствовать возникновению низкой степени PanIN, которые, вероятно, перерастут в высокой степени PanIN, а затем в аденокарциному поджелудочной железы [8, 9].

Молекулярные изменения

Генетические изменения, последовательно накапливающиеся в ходе прогрессирования преднеопластических поражений, ответственны за возникновение и поддержание аденокарциномы поджелудочной железы. Многочисленные исследования были сосредоточены на выявлении самих мутаций, а также на их последовательном возникновении [4, 10, 11].

Существует последовательный ряд мутаций, связанных с прогрессированием PanIN-to-PDA, с мутациями KRAS, возникающими на ранних стадиях, за которыми следуют p16 и p53 и мутации DPC4/SMAD4. Почти все PDA имеют мутацию в KRAS (95%) и инактивацию p16 (80–95%).

Мутация гена KRAS (саркома Кирстена Рата), кодирующего белок p21-RAS, является одним из основных генетических событий в инициации аденокарциномы поджелудочной железы (АДКП), представленных

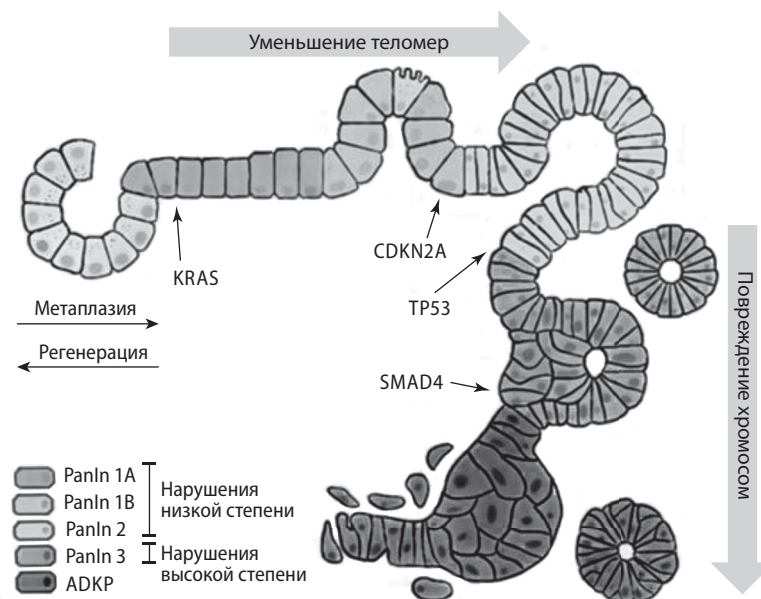
почти в 90% протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы [4, 13].

Были разработаны многочисленные мышиные модели, описывающие конститутивную экспрессию активной формы онкогена KRAS (протоонкоген, представитель семейства белков Ras) именно в поджелудочной железе (Pdx1-Cre; LSLKrasG12D или p48-Cre; LSL-KrasG12D), что позволило подтвердить, что мутации этого онкогена достаточно для развития преднеопластических PanIN-подобных поражений [14].

Эти преднеопластические поражения в 10% случаев могут перерасти в инвазивные карциномы по мере старения животных, что говорит о том, что одной мутации KRAS недостаточно для возникновения инвазивного рака. Мутации в генах-супрессорах опухолей, таких как CDKN2A, TRP53

Рисунок 1. Схематичное представление основного пути патогенеза через начальную мутацию KRAS.

Figure 1. Schema of major pathway in the pathogenesis of pancreatic cancer by initial KRAS mutation.



или SMAD4, также необходимы для панкреатического канцерогенеза.

Мутация p16 гена-супрессора опухолей. Ген p16/CDKN2A, расположенный в 9p21, кодирует два опухолевых супрессора – INK4A и ARF – посредством различных первых экзонов и альтернативных рамок считывания общих нижестоящих экзонов. Потеря функции INK4A вызывается внутригенной мутацией с потерей второго аллеля, гомозиготной делецией или гиперметилированием промотора, что приводит к сайленсингу гена. Мутации зародышевой линии в INK4A связаны с синдромом семейной атипичной множественной меланомы (FAMM) и увеличивают риск рака поджелудочной железы в 13 раз [15]. INK4A ингибирует CDK4/6-м опосредованное фосфорилирование белка ретинобластомы, тем самым блокируя вступление в S-фазу клеточного цикла. Учитывая непосредственное соседство INK4A и ARF и частую гомозиготную делецию 9p21 (40% fPDAs), многие PDA теряют как INK4A, так и ARF. Учитывая, что ARF стабилизирует p53, ингибируя его протеасомную деградацию, опосредованную MDM2, потеря ARF приведет к деградации опухолевого супрессора p53 и, следовательно, способствует онкогенезу. Мутации в INK4A встречаются при умеренно выраженных поражениях PanIN с признаками дисплазии.

Мутация гена опухолевого супрессора CDKN2A. (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A, также известный как p16/INK4A) также затрагивает подавляющее большинство (около 90%) пациентов с АДКП [4,11]. В физиологических условиях CDKN2A кодирует белок P16, который отвечает за арест клеточного цикла во время перехода G1-S, посредством инактивации CDK4- и CDK6-зависимых киназ. Потеря активности этих генов, опосредованная гомозиготными или гетерозиготными мутациями, способствует неконтролируемой клеточной пролиферации.

Эти мутации также появляются во время прогрессии преднеопластических поражений, поскольку почти все высоко градиентные PanIN мутруют по CDKN2A.

Мутация TP53. Опухоли, имеющие данную мутацию, демонстрируют многочисленные и увеличивающиеся генетические aberrации в процессе канцерогенеза, участвуя в геномной нестабильности, и, таким образом, в постепенном приобретении ими гетерогенного, агрессивного и устойчивого к лечению характера.

Преднеопластические поражения слабо подвержены этой мутации: только 12% высокой степени PanIN, по сообщениям, имеют ее по сравнению с 50–75% протоковых аденокарцином поджелудочной железы [16]. Подобно моделям мышей с мутацией KrasG12D и Cdkn2a (Pdx1-Cre; LSL-KrasG12D; Cdkn2aflox/flox), у мышей, экспрессирующих одновременно KrasG12D и инактивацию TP53 (Pdx1-Cre; LSL-KrasG12D; LSL-Trp53R172H/+), развивается прогрессирующая и часто метастатическая АДКП [17].

Мутация гена-супрессора SMAD4 (или DPC4, Deleted in Pancreatic Cancer 4) также часто мутирует в раке поджелудочной железы. Хотя в 90% случаев АДКП наблюдается потеря гетерозиготности (LOH) в локусе SMAD4, в 50% случаев также имеются инактивирующие мутации во втором аллеле, что приводит к полной потере экспрессии SMAD4 [18].

Как и мутация TP53, инактивация SMAD4 является поздней в панкреатическом канцерогенезе и не происходит до появления высокоразвитых PanIN, примерно в 30% случаев [16]. Ген SMAD4 кодирует одноименный белок, который участвует в сигнальном пути TGF- β и, более конкретно, в цитостатической активности, индуцируемой этим путем. Инактивация Smad4 в KrasG12D и Cdkn2a мутантных мышах (Ptf1a или Pdx1-Cre; LSL-KrasG12D; Smad4lox/lox; Ink4a/Arflox/+), ускоряет развитие АДКП и значительно снижает среднюю выживаемость этих мышей – 14 недель против 38 недель [19].

Из перечисленных выше мутаций выстраивается патогенетическая цепь канцерогенеза, где встречаемость мутаций от 90 до 50 процентов наводит на идею основного пути развития опухоли (рис. 1).

Некоторые мутации в генах не идут по логичному пути и связям, как в основном пути патогенеза,

а связаны с мутациями в генах BRCA1/BRCA2 и смежных генах, участвующих в сигнальных взаимоотношениях друг с другом. Данные мутации встречаются значительно реже основного пути, но тем не менее играют важную роль в развитии патогенетического процесса в опухоли.

Ген-супрессор опухолей BRCA2. Приблизительно у 10% всех пациентов имеется наследственный анамнез хронических воспалительных заболеваний поджелудочной железы. Гетерозиготные мутации в BRCA2 наблюдались примерно у 17% пациентов с данным семейным анамнезом [20], представляя собой единственный наиболее распространенный мутантный аллель в пораженных семьях. BRCA2 участвует в репарации ДНК на основе гомологичной рекомбинации и, следовательно, в поддержании стабильности генома. Потеря гена BRCA 2 происходит на поздних стадиях и ограничивается тяжелой дисплазией PanIN и небольшой долей PDA [20]. Родственные гены в пути анемии Фанкони, такие как PALB2, FANCF и FANCG, также были описаны у пациентов [21, 22, 23].

Селективные ингибиторы поли(АДФ-рибозы) полимеразы (PARP), такие как нирапариб, олапариб, талазопариб, рукапариб и велипариб, в настоящее время одобрены для лечения нескольких видов рака с потерей высокой верности двухцепочечной гомологичной рекомбинации (HR), а именно тех, которые имеют пагубные мутации в BRCA1/2, PALB2 и других функционально связанных генах.

Мутация PALB2. PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2) – недавно открытый ген предрасположенности к раку молочной железы умеренного риска. PALB2 (FANCN) и BRCA2 (FANCD1) – это гены анемии Фанкони (АФ), которые функционируют в пути репарации ДНК при АФ и раке молочной железы (BRCA). Зародышевые мутации в PALB2 были выявлены примерно в 1–2% случаев семейного рака молочной железы и 3–4% случаев семейного

рака поджелудочной железы. Биаллельные мутации в PALB2 или BRCA2 приводят к развитию анемии Фанкони. Продукт гена PALB2 функционирует как опухолевый супрессор и тесно взаимодействует с BRCA1 и BRCA2 во время репарации двухцепочечной ДНК. PALB2 действует как физическое звено между BRCA1 и BRCA2, образуя «комплекс BRCA», который затем связывается с RAD51 для запуска гомологичной рекомбинации. Именно это тесное функциональное взаимодействие с известными генами высокого риска рака молочной железы, особенно с BRCA2, в конечном итоге помогло идентифицировать PALB2 в качестве гена-кандидата на предрасположенность к раку молочной железы [24].

Мутация гена Атаксии-Телеангиэктазии. Ген Атаксии-Телеангиэктазии (АТМ) участвует в ряде путей репарации повреждений ДНК и обуславливает повышенный риск развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Он кодирует белки семейства PI3/PI4 киназ и необходим для контроля контрольных точек клеточного цикла, которые отвечают на повреждение ДНК. Продукты гена АТМ рекрутируются для восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации по пути BRCA1 и негомологичного соединения концов, а также для восстановления контрольных точек клеточного цикла [25].

Из описанных выше мутаций видно, что гены АТМ и PALB2 тесно связаны с путями генов BRCA, каждый из генов встречается у пациентов, с дисплазией и протоковым раком поджелудочной железы в семейном анамнезе. Так как данный каскад мутаций доказано встречается в популяции, есть определенные линии терапии на перечисленные мутации, то их нельзя игнорировать и выписывать из патогенетического процесса развития РПЖ. Но так как путь развития через KRAS встречается чаще BRCA1/BRCA2, описанные мутации выше можно отнести к альтернативному пути патогенеза.

Заключение

Из рассмотренных мутаций РПЖ были установлены последовательные связи между генетическими мутациями. Определился основной путь патогенеза развития РПЖ – KRAS иницирующий путь, его след прослеживается не только генетически, но и гистологически, каждая мутация шаг за шагом увеличивает атипичность клеток и их клеточного цикла. Дополнительно отмечен альтернативный вариант патогенеза РПЖ, связанный с BRCA и его генами посредниками АТМ и PALB2. Примечателен тот факт, что РПЖ имеет схожие мутации сразу двух других видов злокачественных новообразований. Это рак молочной железы, путь мутации в котором тесно связан с генами BRCA. Меланома – путь ее развития связан с геном KRAS. Этиологически это можно объяснить тем, что железистые структуры имеют схожие пути развития в эмбриогенезе, гены меланомы же оказались в поджелудочной благодаря наличия в ней островков Лангерганса, которые имеют нейроэктодермальное происхождение, возможно при гистогенезе клетки островков и клетки протоков имеет перекрест

в материнских клетках. Хотя и далее благодаря продолжению гистогенезу и изменения микроокружения дочерние клетки идут в разных путях развития, общие черты на молекулярно-генетическом уровне остаются. Обход опухолей таргетированной терапии часто опосредован через сигнальную систему KRAS. Обнаруженное «родство» в молекулярном портрете разных видов опухолей дает надежду на то, что получится находить более универсальные методы терапии, которые смогут охватывать больший объем в акценте на онкогенез, такой подход к терапии будет более комплексным, без отрыва отдельной нозологии от общей картины канцерогенеза. Генетические мутации рака поджелудочной железы могут скрывать в себе важные молекулярные аспекты канцерогенеза с перспективой влияния на всю линию таргетированной терапии в целом. Осознание механизмов переключения путей патогенеза с основных на альтернативные поможет предсказывать ответ опухоли на лечение, экстренно реагировать на любой атипичный ответ опухоли на терапию.

Литература | References

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Author: Freddie Bray, Ahmedin Jemal, Isabelle Soerjomataram, et al Publication: CA: A Cancer Journal for Clinicians Publisher: John Wiley and Sons Date: Feb 4, 2021
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103. doi: 10.5114/pg.2018.81072.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 Jun 1;74(11):2913–21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
4. Delpeu Y, Hanoun N, Lulka H, Sicard F, Selves J, Buscail L, Torrisani J, Cordelier P. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis. *Curr Genomics.* 2011 Mar;12(1):15–24. doi: 10.2174/138920211794520132.
5. Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C, Grützmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:474905. doi: 10.1155/2014/474905.
6. Andea, A., Sarkar, F. & Adsay, V. Clinicopathological Correlates of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: A Comparative Analysis of 82 Cases With and 152 Cases Without Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 16, 996–1006 (2003).
7. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:157–88. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305.
8. Storz P. Acinar cell plasticity and development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;14(5):296–304. doi: 10.1038/nrgastro.2017.12.
9. Wang CC, Li K, Gaylord S. Wang et al. Respond. *Am J Public Health.* 2019 Sep;109(9): e5–e6. doi: 10.2105/AJPH.2019.305239.
10. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008 Feb 21;451(7181):990–3. doi: 10.1038/nature06536.
11. Wood LD, Yurgelun MB, Goggins MG. Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2019 May;156(7):2041–2055. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.039.
12. Haigis KM. KRAS Alleles: The Devil Is in the Detail. *Trends Cancer.* 2017 Oct;3(10):686–697. doi: 10.1016/j.trecan.2017.08.006.
13. Haigis KM. KRAS Alleles: The Devil Is in the Detail. *Trends Cancer.* 2017 Oct;3(10):686–697. doi: 10.1016/j.trecan.2017.08.006.
14. Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A, et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell.* 2003 Dec;4(6):437–50. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00309-x.
15. Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *New England Journal of Medicine.* 1995; 333:970–74.
16. Yonezawa A, Masuda S, Katsura T, Inui K. Identification and functional characterization of a novel human and rat riboflavin transporter, RFT1. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008 Sep;295(3): C632–41. doi: 10.1152/ajp-cell.00019.2008.
17. Hingorani SR, Wang L, Multani AS, Combs C, Dermaudt TB, Hruban RH, Rustgi AK, Chang S, Tuveson DA. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell.* 2005 May;7(5):469–83. doi: 10.1016/j.ccr.2005.04.023.
18. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev.* 2006 May 15;20(10):1218–49. doi: 10.1101/gad.1415606.
19. Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, et al. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. *Genes Dev.* 2006 Nov 15;20(22):3130–46. doi: 10.1101/gad.1478706.
20. Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence and implications. *American Journal of Pathology.* 2000; 156:1767–71.
21. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 2009; 324:217.
22. Lynch HT, Deters CA, Snyder CL, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genetics and Cytogenetics.* 2005; 158:119–25.
23. Hofstatter EW, Domchek SM, Miron A, et al. PALB2 mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Familial Cancer.* 2011; 10:225–31.
24. Hofstatter EW, Domchek SM, Miron A, Garber J, Wang M, Compeschi K, Boghossian L, Miron PL, Nathanson KL, Tung N. PALB2 mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2011 Jun;10(2):225–31. doi: 10.1007/s10689-011-9426-1.
25. Bakker JL, de Winter JP. A role for ATM in hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2012 Jan;2(1):14–5. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0318.