

Dziedziczny rak gruczołu krokowego jest chorobą genetycznie heterogenną, stwierdzaną w 5–10 proc. wszystkich przypadków tego nowotworu. Ze względu na brak możliwości diagnostyki molekularnej, zespół ten rozpoznawany jest na podstawie cech rodowodowo-klinicznych. Trzech lub więcej chorych w rodzinie oraz młody wiek zachorowania zwiększają ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego nawet do 35–45 proc. Najczęściej jest on dziedziczny autosomalnie dominująco, jednak istnieją również dowody na dziedziczenie autosomalne recesywne i sprzężone z chromosomem X. Wyodrębniono 6 lokalizacji w genomie, mogących odpowiadać za dziedziczną postać raka gruczołu krokowego: *HPC1* (1q24-25), *PcaP* (1q42-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13). Znane są sekwencje dwóch genów *HPC2/ELAC2* (17p12) i *RNASEL* (1p24-25), których mutacje mogą być przyczyną zachorowania na dziedziczną postać raka gruczołu krokowego. Niestety, tymczasem nie ma możliwości określania predyspozycji do zachorowania na raka gruczołu krokowego na poziomie molekularnym.

Najważniejszą różnicą pomiędzy dziedziczną a sporadyczną postacią nowotworu jest młodszy o 6–7 lat średni wiek zachorowania na postać dziedziczną. Pozostałe cechy kliniczne, takie jak stopień zaawansowania, stopień złośliwości histologicznej i wyniki leczenia są podobne w obu postaciach choroby.

W przypadku stwierdzenia dziedzicznej predyspozycji do raka gruczołu krokowego ważne jest właściwe poradnictwo genetyczne oraz prowadzenie odpowiednich badań profilaktycznych. Zaleca się coroczne oznaczanie stężenia PSA w surowicy oraz wykonywanie badania palpacyjnego przez odbytnicę. Jeżeli stężenie PSA jest wyższe niż 3 ng/ml, należy wykonać biopsję gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: dziedziczny rak gruczołu krokowego, markery genetyczne, rokowanie, leczenie, badania przesiewowe.

# Dziedziczny rak gruczołu krokowego

## *Hereditary prostate cancer*

Barbara Wysocka, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

### WSTĘP

Dziedziczne występowanie wielu częstych nowotworów po raz pierwszy zaobserwowano już ponad 100 lat temu, jednak dopiero lata 80. XX w. przyniosły wyjaśnienie tego zjawiska na poziomie molekularnym. Uważa się, że za genetyczną predyspozycję do niektórych rodzajów nowotworów odpowiada występowanie mutacji zarodkowej (germinalnej) genu supresorowego nowotworu lub, rzadziej, onkogenu. Obecnie znana jest sekwencja bardzo wielu genów supresorowych nowotworów, spośród których jako pierwszy opisany został gen *RB1*, powodujący w formie zmutowanej powstanie siatkówczaka złośliwego [1].

Ten rzadki nowotwór wieku dziecięcego stanowi również model, który posłużył Knudsonowi do opracowania jego klasycznej hipotezy zakładającej, że do powstania nowotworu z komórki somatycznej potrzebna jest inaktywacja obu kopii pewnego, nieznanego wówczas genu, przebiegająca w nowotworach sporadycznych dwuetapowo. Z kolei w nowotworach dziedzicznych jedna z mutacji jest przekazywana z pokolenia na pokolenie, a do powstania nowotworu wystarczy wystąpienie mutacji w prawidłowym allelu tego genu [2]. Prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w jednym z genów danej pary w komórce soma-

tycznej jest dużo wyższe niż inaktywacja obu genów w tej samej komórce. Z tego powodu ryzyko zachorowania na dany nowotwór w zespołach dziedzicznej predyspozycji do nowotworów jest bardzo wysokie, ale nawet w przypadku odziedziczenia zmutowanego genu jest ono zawsze niższe od 100 proc.

Podłoże molekularne wielu zespołów dziedzicznego występowania nowotworów zostało poznane dzięki sklonowaniu takich genów, jak *P53* (zespół Li-Fraumeni), *BRCA1* i *BRCA2* (rak piersi i rak jajnika), geny mutatorowe *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2* (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego), *APC* (polipowatość rodzinna), *VHL* (choroba von Hippel-Lindau), czy onkogen *RET* (zespół MEN 2B). W ww. zespołach istnieje możliwość diagnostyki molekularnej. W ten sposób można scharakteryzować mutację w danej rodzinie, a następnie określić, którzy jej członkowie tę mutację odziedziczyli i mają wysokie ryzyko zachorowania na charakterystyczny dla danego zespołu nowotwór [1].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie stanu wiedzy na temat dziedzicznej predyspozycji do raka gruczołu krokowego oraz sformułowanie, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, sposobu postępowania w tym zespole.

*Hereditary prostate cancer, a disorder with strong evidence of genetic heterogeneity, comprises 5% to 10% cases of the disease. As molecular diagnosis is not possible, hereditary prostate cancer is diagnosed based on the pedigree criteria. When three or more individuals are affected in the family and the onset occurs at a young age, the risk of prostate cancer increases up to 35-45%. Autosomal dominant mode of inheritance is most frequent, but there is also evidence on autosomal recessive and X-linked inheritance. Six chromosomal loci with putative prostate cancer susceptibility genes have been mapped: HPC1 (1q24-25), PcaP (1q42-43), HPCX (Xq27-28), CAPB (1p36), HPC2 (17p12), HPC20 (20q13). In addition, two genes, HPC2/ELAC2 (17p12) and RNASEL (1p24-25), have been cloned and are believed to be responsible for hereditary prostate cancer in their mutated variants. Unfortunately, at present presymptomatic genetic testing for mutations in prostate susceptibility genes is not possible.*

*The most prominent clinical feature of hereditary prostate cancer is the age at onset (earlier by 6-7 years) as compared to a sporadic form of the disease. Other clinical features such as the stage, histological Gleason grade, and treatment outcomes do not differ significantly between both forms of prostate cancer.*

*The management of hereditary prostate cancer requires appropriate genetic counseling and presymptomatic screening. Annual serum PSA testing and digital rectal examination are recommended. When PSA exceeds 3 ng/ml, the biopsy of the prostate is required.*

*Key words: hereditary prostate cancer, genetic markers, prognosis, management, screening.*

## **DEFINICJA, CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I SPOSÓB DZIEDZICZENIA DZIEDZICZNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO**

Dziedziczny rak gruczołu krokowego jest chorobą genetycznie heterogenną, a obecnie nie ma możliwości diagnostyki tego zespołu na poziomie molekularnym. Z tego względu choroba ta rozpoznawana jest na podstawie analizy rodowodu. Cechy rodowodowo-kliniczne dziedzicznego raka gruczołu krokowego zaproponowane przez Cartera i wsp. w 1993 r. [3] są nadal powszechnie akceptowane [4-6]. Przedstawiają się one następująco:

- 1) rak gruczołu krokowego wystąpił u trzech lub więcej krewnych I<sup>o</sup>,
- 2) nowotwór ten występował w trzech pokoleniach w rodzinie ojca lub matki,
- 3) u przynajmniej dwóch krewnych I<sup>o</sup> lub II<sup>o</sup> rak gruczołu krokowego został rozpoznany poniżej 55. roku życia.

Przy tak zdefiniowanych kryteriach, 3-5 proc. wszystkich raków gruczołu krokowego można sklasyfikować jako postać dziedziczną [3]. Wydaje się jednak, że częstość ta może być nieco zaniżona, a rzeczywista częstość dziedzicznego raka gruczołu krokowego wynosi ok. 5-10 proc. [4, 7].

Wywiad rodzinny jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka raka gruczołu krokowego; jeżeli ojciec lub brat zachorowali na ten nowotwór po 60. roku życia, ryzyko wzrasta odpowiednio 1,5 lub 2 razy. Rak gruczołu krokowego rozpoznany przed 60. rokiem życia u ojca zwiększa ryzyko zachorowania 2,5-krotnie, zaś u brata - 3-krotnie. Jeżeli w rodzinie chorowało dwóch krewnych (ojciec i syn, dwóch braci, brat i ojciec matki, brat i brat matki, ojciec i ojciec ojca, ojciec i brat ojca), względne ryzyko wynosi 4. Rak gruczołu krokowego u trzech lub więcej krewnych wiąże się z bezwzględny ryzykiem zachorowania na ten nowo-

twór w granicach 35-45 proc. (względne ryzyko równe 5) [4, 7].

Określenie sposobu dziedziczenia danej cechy lub choroby jest łatwe, jeżeli cecha ta jest zależna wyłącznie od działania czynnika genetycznego, ujawnia się wcześniej w życiu osobniczym, a gen wykazuje wysoką penetrację. W raku gruczołu krokowego sytuacja jest dużo bardziej skomplikowana, ze względu na bardzo częste sporadyczne występowanie tego nowotworu, losowe nagromadzenie się przypadków tej choroby w rodzinie, późny wiek zachorowania i dużą heterogenność genetyczną. Przeprowadzenie analizy segregacji miało na celu określenie najbardziej prawdopodobnego sposobu dziedziczenia dziedzicznego raka gruczołu krokowego. Jako pierwsi tego zadania podjęli się Carter i wsp [8]. W analizie obejmującej grupę 691 chorych po radykalnej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego wykazali oni, że współczynnik ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego dla krewnych chorego jest największy (wynosi 7,1), jeżeli zachorowanie wystąpiło przed 50. rokiem życia oraz stwierdzono przypadki tej choroby u jednego lub więcej krewnych. Z kolei analiza segregacji wykazała, że za dziedziczną postać raka gruczołu krokowego odpowiada gen dziedziczony autosomalnie dominująco, o niskiej częstości występowania (0,3 proc.), charakteryzujący się wysoką penetracją - prawdopodobieństwo zachorowania do 85. roku życia wynosi u nosicieli 88 proc. [8]. Autosomalny dominujący sposób dziedziczenia potwierdziły dwie kolejne analizy segregacji. Gronberg i wsp. [9] ze Szwecji określili częstość populacyjną genu na 1,7 proc., a penetrację na 63 proc. w ciągu całego życia. Natomiast Schaid i wsp. [10] z USA częstość genu ocenili na 0,6 proc., zaś penetrację do 85. roku życia na 89 proc. Niedawno opublikowano również wyniki analizy segregacji w populacji australijskiej; najlepiej pasującym modelem dziedziczenia oka-

zał się tu model autosomalny dominujący, w którym ryzyko nosicielstwa dla mężczyzn wynosiło 1:30, a penetracja do 80. roku życia – 70 proc. Stwierdzono jednak również, że za dziedziczną postać raka gruczołu krokowego odpowiadać mogą inne, rzadziej występujące geny: dziedziczony autosomalnie recesywnie i sprzężony z chromosomem X, charakteryzujące się częstością nosicielstwa równą odpowiednio 1:140 i 1:200 oraz penetracją bliską 100 proc. [11].

## GENY WARUNKUJĄCE PODATNOŚĆ NA DZIEDZICZNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Obecnie znanych jest 6 loci zawierających geny warunkujące dziedzicznego raka gruczołu krokowego: *HPC1* (1q24-25), *PCaP* (1q42-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12) oraz *HPC20* (20q13). Znana jest sekwencja za ledwie dwóch spośród nich – genu *RNASEL*, będącego kandydatem na *HPC1* oraz *HPC2/ELAC2* w chromosomie 17 [7, 12–15].

### **HPC1 (1q24-25)**

W wyniku przeprowadzonej przez Smitha i wsp. [16] analizy sprzężeń obejmującej cały genom zaproponowano region 1q24-25 jako lokalizację genu warunkującego dziedziczną postać raka gruczołu krokowego i nazwano go *HPC1*. Związek tego genu z rakiem gruczołu krokowego stwierdzono u 1/3 spośród 91 rodzin charakteryzujących się wysoką predyspozycją do tego nowotworu [16]. Istnienie tego genu w locus 1q24-25 zostało potwierdzone w niektórych późniejszych pracach [7, 17–20], jednak opublikowano również wyniki badań, w których nie wykazano sprzężenia z 1q24-25 w rodzinach z dziedziczną predyspozycją do raka gruczołu krokowego [21–23]. Z powodu tych rozbieżności powołano Międzynarodowe Konsorcjum ds. Genetyki Raka Gruczołu Kroko-

wego (*International Consortium for Prostate Cancer Genetics*) z zadaniem przeprowadzenia metaanalizy danych uzyskanych w 6 krajach: USA, Australii, Finlandii, Norwegii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Analiza objęła 772 rodziny i potwierdziła sprzężenie *HPC1* z locus 1q24-25 u niewielkiego odsetka (~6 proc.) rodzin z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego, charakteryzujących się występowaniem tego nowotworu u pięciu lub więcej krewnych, młodym wiekiem zachorowania oraz przekazywaniem genu przez mężczyzn [19].

W locus 1p24-25 zmapowano gen *RNASEL*, kodujący rybonukleazę pośredniczącą w przeciwiwirusowym i antyapoptycznym działaniu interferonów i stwierdzono, że jego mutacje występują u osób chorych z rodzin obciążonych dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego. Mutacja E265X, powodująca powstanie skróconego białka była znamienne częstsza u chorych z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego (4,3 proc.) niż w grupie kontrolnej (1,8 proc.;  $p=0,04$ ) [12].

### **PCaP (1q42-43)**

Na podstawie analizy sprzężeń w 47 rodzinach, grupa badaczy francuskich i niemieckich zlokalizowała kolejny prawdopodobny gen odpowiedzialny za dziedziczną postać raka gruczołu krokowego w locus 1q42-43 [21], przy czym badania innych autorów dały sprzeczne wyniki [7, 20].

### **HPCX (Xq27-28)**

Kolejny gen warunkujący dziedziczną predyspozycję do raka gruczołu krokowego zlokalizowano w chromosomie Xq27-28 [7]. Badania populacji fińskiej wykazały, że gen ten charakteryzuje się niską penetracją, względnie wysoką częstością i powoduje występowanie raka gruczołu krokowego w późniejszym wieku [24].

### **CAPB (1p36)**

Nazwa tego genu (akronim od *cancer of the prostate and brain*) nawiązuje do tego, że w rodzinach, w których stwierdzono sprzężenie z locus 1p36 występowały nie tylko liczne przypadki raka gruczołu krokowego, lecz również przynajmniej jeden przypadek nowotworu ośrodkowego układu nerwowego. Zjawisko to obserwowano jednak względnie rzadko i w niektórych pracach nie zostało potwierdzone [7, 25].

### **HPC2 (17p12)**

W 2000 r. opatentowano gen zlokalizowany w chromosomie 17p12 i nazwano go *HPC2/ELAC2*, ze względu na homologię z genem *elaC* bakterii *Escherichia coli*. W dwóch rodzinach ze stanu Utah obciążonych dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego stwierdzono u chorych mężczyzn jedną mutację nonsensowną oraz jedną mutację zmiany sensu (Arg781His powodująca zamianę argininy na histydynę), co dało podstawę do uznania tego genu za gen podatności na raka gruczołu krokowego [26]. Aczkolwiek dalsze badania nie potwierdziły tej zależności, nie miały one wystarczającej mocy, aby wykluczyć rolę mutacji genu *HPC2/ELAC2* w etiologii dziedzicznego raka gruczołu krokowego [7, 13–15]. Do ostatecznego wyjaśnienia tego problemu konieczne są zatem dalsze badania.

### **HPC20 (20q13)**

W 2000 r. Berry i wsp. [27] stwierdzili sprzężenie z locus 20q13 w 12 proc. rodzin z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego i zaproponowali dla tego genu nazwę *HPC20*. Charakterystyczną cechą był brak przekazywania wymienionego zaburzenia pomiędzy mężczyznami w tych rodzinach [27]. Rola *HPC20* w powstawaniu dziedzicznej postaci raka gruczołu krokowego znalazła potwierdzenie w innych badaniach, jednak w jednej z prac nie obserwowano tego zjawiska [7, 28–30].



## ZNACZENIE GENÓW *BRCA1* I *BRCA2*

Uważa się, że u mężczyzn będących nosicielami mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest zwiększone [7]. Znaczenie mutacji w genie *BRCA2* zostało niedawno potwierdzone przez Edwardsa i wsp. [31], którzy zbadali 263 mężczyzn z występującym w młodym wieku (poniżej 55. roku życia) rakiem gruczołu krokowego pod kątem obecności mutacji w sekwencji kodującej tego genu. Występowanie tej cechy wykazano u sześciu chorych (2,3 proc.). Względne ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego przed 56. rokiem życia u nosicieli tych mutacji było 23-krotnie wyższe [31].

## INNE GENY ZWIĘKSZAJĄCE RYZYKO ZACHOROWANIA NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Istnieje szereg genów o niskiej penetracji, których mutacje lub polimorfizmy nie powodują bezpośrednio powstawania nowotworów, ale poprzez modyfikację działania innych genów zwiększają one także ryzyko zachorowania. W odniesieniu do raka gruczołu krokowego dotyczy to m.in. polimorfizmu genu kodującego receptor dla androgenów, polegającego na mniejszej liczbie powtórzeń CAG w egzonie 1. Ryzyko zachorowania na ten nowotwór wzrasta również przy niektórych polimorfizmach genu kodującego receptor dla witaminy D [6, 7]

## CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA DZIEDZICZNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Najważniejszą i prawdopodobnie jedyną różnicą pomiędzy sporadycznym a dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego jest młodszy o 6–7 lat wiek zachorowania w postaci dziedzicznej [4, 7, 32, 33]. Konsekwencją tego zjawiska może być wyższa

częstość zgonów z powodu raka gruczołu krokowego u chorych z dziedziczną postacią tego nowotworu. W największym, opublikowanym przez autorów ze Szwecji badaniu, obejmującym 201 chorych z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego (grupa kontrolna zawierała 402 dobranych odpowiednio chorych z postacią sporadyczną), z powodu tego nowotworu zmarło w obu grupach odpowiednio 75 i 55 proc. chorych. Mimo to czas przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nowotworu w obu tych grupach były podobne [32]. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w zakresie stopnia złośliwości histologicznej, co pokrywa się z wynikami badań większości autorów. Z drugiej strony znane są również doniesienia przemawiające za niższym stopniem zróżnicowania postaci uwarunkowanej genetycznie [4, 7, 32, 33]. Nie stwierdzono wpływu postaci raka gruczołu krokowego na skuteczność radioterapii [33].

## POSTĘPOWANIE W DZIEDZICZNYM RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Wyniki leczenia dziedzicznego i sporadycznego raka gruczołu krokowego są podobne i zależą od tych samych czynników ryzyka, tj. wyjściowego stężenia PSA w surowicy, stopnia zaawansowania klinicznego guza, stopnia złośliwości histologicznej wg Gleasona i stosowania uzupełniającej terapii antyandrogenowej [33].

Badania przesiewowe w raku gruczołu krokowego polegają na palpacji gruczołu przez odbytnicę i oznaczaniu stężenia PSA w surowicy. Dotąd nie udowodniono korzyści wynikających z przeprowadzania tych badań w ogólnej populacji mężczyzn, jednak ze względu na 4–5-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego u mężczyzn mających przynajmniej dwóch bliskich krewnych z tym nowotworem, wykonywanie badań przesiewowych w tej grupie wydaje się uzasadnione. Stwierdzono, że u tych osób wartość

podwyższonego stężenia PSA w surowicy jako testu przesiewowego jest wysoka, gdyż wyniki fałszywie dodatnie zdarzają się rzadziej niż w ogólnej populacji. Ponadto wiek zachorowania w postaci dziedzicznej jest znacząco niższy, zatem wcześniejsze wykrycie tego nowotworu w niższym stopniu zaawansowania może prowadzić do wyleczenia i uniknięcia rozsiewu choroby [4, 5, 7].

Ponieważ tymczasem nie istnieją testy genetyczne pozwalające na wykrycie dziedzicznej postaci raka gruczołu krokowego u bezobjawowych nosicieli, a także nie są znane skuteczne sposoby zapobiegania zachorowaniu na ten nowotwór, jedynym sposobem postępowania jest poradnictwo genetyczne oraz wykonywanie badań przesiewowych. Badanie palpacyjne przez odbytnicę oraz oznaczenie stężenia PSA w surowicy należy wykonywać raz w roku, zaczynając nie później niż w 45. roku życia lub 5 lat wcześniej niż wystąpiło najwcześniejsze zachorowanie w rodzinie. Jeżeli w rodzinie były przypadki choroby rozsianej, badania te zaleca się rozpocząć 10 lat wcześniej niż wystąpił rozsiew choroby. Stwierdzenie poziomu PSA powyżej 3 ng/ml jest wskazaniem do wykonania biopsji gruczołu krokowego. Jeżeli biopsja nie potwierdzi obecności raka, należy ją powtórzyć, a następnie przeprowadzać częste badania kontrolne.

## PODSUMOWANIE

- ▶ Dziedziczny rak gruczołu krokowego jest chorobą genetycznie heterogenną, dziedziczną najczęściej w sposób autosomalny dominujący, choć niektóre przypadki mogą być również dziedziczone autosomalnie recesywnie lub być sprzężone z chromosomem X.
- ▶ Występowanie raka gruczołu krokowego u krewnych pierwszego i drugiego stopnia jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Wzrasta ono pięciokrotnie, jeżeli w najbliższej rodzinie stwierdzono przynajmniej dwa przypadki tej choroby.

- ▶ Wyodrębniono 6 lokalizacji w genomie mogących odpowiadać za dziedziczną postać raka gruczołu krokowego: *HPC1* (1q2425), *PcaP* (1q42-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13). Znane są sekwencje dwóch genów *HPC2/ELAC2* (17p12) i *RNASEL* (1p24-25), których mutacje mogą być przyczyną zachorowania na dziedziczną postać raka gruczołu krokowego.
- ▶ Jedyną cechą różniącą dziedziczną postać raka gruczołu krokowego od postaci sporadycznej jest młodszy o 6–7 lat wiek zachorowania. Inne cechy kliniczne i patologiczne nie różnią się istotnie.
- ▶ Metody leczenia dziedzicznej i sporadycznej postaci raka gruczołu krokowego są identyczne. Podobne są także wyniki leczenia.
- ▶ Uznany sposób postępowania u bezobjawowych nosicieli jest poradnictwo genetyczne i wykonywanie raz w roku oznaczenia stężenia PSA w surowicy oraz badania palpacyjnego przez odbytnicę.

## PIŚMIENNICTWO

1. Marsh D, Zori RT. *Genetic insights into familial cancers – update and recent discoveries*. Cancer Lett 2002; 181: 125-64.
2. Knudson AG. *Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes*. Cancer Res 1985; 45: 1437-43.
3. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. J Urol 1993; 150: 797-802.
4. Bratt O. *Hereditary prostate cancer*. BJU Int 2000; 85: 588-98.
5. Damber J-E. *Familial aggregation of prostate cancer management while waiting for the identification of hereditary prostate cancer genes*. Eur Urol 2001; 39 (suppl 4): 19-21.
6. Ostrander EA, Stanford JL. *Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes*. Am J Hum Genet 2000; 67: 1367-75.
7. Bratt O. *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. J Urol 2002; 168: 906-13.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367-71.
9. Grönberg H, Damber L, Damber J-E, Iselius L. *Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance*. Am J Epidemiol 1997; 146: 552-7.
10. Schaid D, McDonnell S, Blute M, Thibodeau S. *Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer*. Am J Hum Genet 1998; 62: 1425-38.
11. Cui J, Staples MP, Hopper JL, English DR, McCredie MRE, Giles GG. *Segregation analyses of 1 476 population-based Australian families affected by prostate cancer*. Am J Hum Genet 2001; 68: 1207-18.
12. Rökman A, Ikonen T, Seppälä EH, et al. *Germline alternations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25 in patients and families with prostate cancer*. Am J Hum Genet 2002; 70: 1299-304.
13. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, Weisburg S, Martin AM, Nathanson KL, Wein AJ, Malkowicz SB. *Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer*. Am J Hum Genet 2000; 67: 1014-9.
14. Xu J, Zheng SL, Carpten JD, et al. *Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer*. Am J Hum Genet 2001; 68: 901-11.
15. Vesprini D, Nam RK, Trachtenberg J, et al. *HPC2 variants and screen-detected prostate cancer*. Am J Hum Genet 2001; 68: 912-7.
16. Smith JR, Freije D, Carpten JD. *Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search*. Science 1996; 274: 1371-4.
17. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, et al. *Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 955-9.
18. Grönberg H, Smith J, Emanuelsson M, et al. *In Swedish families with hereditary prostate cancer, linkage to the HPC1 locus on chromosome 1q24-25 is restricted to families with early-onset prostate cancer*. Am J Hum Genet 1999; 65: 134-40.
19. Xu J. *Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics*. Am J Hum Genet 2000; 66: 945-57.
20. Goddard KAB, Witte JS, Suarez BK, Catalona WJ, Olson JM. *Model-free linkage analysis with covariates confirms linkage of prostate cancer to chromosomes 1 and 4*. Am J Hum Genet. 2001; 68: 1197-206.
21. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. *Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43*. Am J Hum Genet 1998; 62: 1416-24.
22. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, et al. *Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families*. Am J Hum Genet 1998; 62: 653-8.
23. Gibbs M, Stanford JL, Jarvik GP, et al. *A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest*. Am J Hum Genet 2000; 67: 100-9.
24. Schleutker J, Matikainen M, Smith J, et al. *A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease*. Clin Cancer Res 2000; 6: 4810-5.
25. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, et al. *Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36*. Am J Hum Genet 1999; 64: 776-87.
26. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH. *A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p*. Nat Genet 2001; 27: 172-80.
27. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, Thibodeau SN, Schaid DJ. *Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20*. Am J Hum Genet 2000; 67: 82-91.
28. Bock CH, Cunningham JM, McDonnell SK, et al. *Analysis of the prostate cancer-susceptibility locus HPC20 in 172 families affected by prostate cancer*. Am J Hum Genet 2001; 68: 795-801.
29. Zheng SL, Xu J, Isaacs SD. *Evidence for a prostate cancer linkage to chromosome 20 in 159 hereditary prostate cancer families*. Hum Genet 2001; 108: 430-5.
30. Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, Guillaume E, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Cussenot O. *No evidence of linkage to HPC20 on chromosome 20q13 in hereditary prostate cancer*. Int J Cancer 2001; 93: 455-6.
31. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J. *Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene*. Am J Hum Genet 2003; 72: 1-12.
32. Bratt O, Damber J-E, Emanuelsson M, Grönberg H. *Hereditary prostate cancer: clinical characteristic and survival*. J Urol 2002; 167: 2423-6.
33. Hanus MC, Zagars GK, Pollack A. *Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 379-83.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Barbara Wysocka**

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
tel. 0 (prefiks) 58 349 22 71  
e-mail: bwys@amg.gda.pl