
Ärftlig prostatacancer

MIKA MATIKAINEN

Släkthistorien är en av de starkaste riskfaktorerna vid prostatacancer. Män vilkas far eller bror haft prostatacancer har dubbelt högre risk att insjukna i prostatacancer jämfört med män som inte har prostatacancer i den närmaste släkten, och risken ökar med antalet insjuknade släktingar. Prostatacancer är en multifaktoriell sjukdom där både miljöfaktorer och ärftlighet påverkar uppkomsten av cancer. Cirka 5–10 procent av prostatacancerfallen uppskattas bero på nedärvd predisposition för cancer. Enligt nyare undersökningar ser det ut att finnas stor genetisk heterogenitet bakom ärftlig prostatacancer. Klara bevis för ärftlig predisposition för prostatacancer har kommit fram i kopplingsundersökningar, som resulterat i att lokalisering i olika kromosomer är känd för flera gener som predisponerar för prostatacancer. I ett finländskt material med prostatacancerfamiljer har den starkaste kopplingen hittills konstaterats till X-kromosomens del Xq27–q28, där det finns en genavvikelse som predisponerar för prostatacancer. Hittills har man bara identifierat en genavvikelse som predisponerar för prostatacancer, HPC2/ELAC2 i kromosom 17. Andra lokaliserade genavvikelser bakom ärftlig prostatacancer är än så länge okända. Som bäst pågår flera internationella undersökningar, där man försöker identifiera de hittills lokaliserade generna som orsakar prostatacancer och finna andra ännu icke lokaliserade genavvikelser som inverkar på prostatacancerens ärftlighet.

År 1998 rapporterades i Finland 3095 nya prostatacancerfall enligt Finlands Cancerregisters statistik [1]. Prostatacancer är för närvarande den allmännaste cancertypen hos män i Finland och den näst allmännaste orsaken till död i cancer. Antalet nya prostatacancerfall ökar alltjämt starkt i Finland. När bestämningen av prostataspecifikt antigen togs i bruk i början av 1990-talet, ökade antalet konstaterade prostatacancerfall tydligt [2]. Bättre diagnostik kan dock inte ensamt förklara det starkt ökade antalet nya fall. Uppskattningsvis var tionde man kommer att insjukna i prostatacancer under sin livstid. Merparten

av fallen konstateras hos män över 65 år och genomsnittsåldern när diagnosen ställs är för närvarande 71 år i vårt land. Kunskapen om

FÖRFATTAREN

MD Mika Matikainen specialiserar sig i urologi vid Tammerfors universitetssjukhus och verkar som forskare vid Cancergenetiska avdelningen, Avdelningen för Cancergenetik vid Tammerfors universitets institut för medicinsk teknologi.

de faktorer som inverkar på uppkomsten av prostatacancer är än så länge knapp. Av den orsaken är det svårt att förebygga och behandla sjukdomen.

ARVSMASSAN KAN PREDISPONERA FÖR PROSTATACANCER

Prostatacancer är en multifaktoriell sjukdom. Både ärftliga och yttre faktorer anses inverka på risken att insjukna i prostatacancer [3]. Uppkomsten av cancer beror på genetiska förändringar som huvudsakligen orsakas av yttre faktorer och sålunda endast förekommer i själva cancervävnaden. Det behövs många sådana genavvikelse innan en normal cell förvandlas till cancercell. Vid ärftlig cancer har patienten av sina föräldrar arvt en genavvikelse som avsevärt ökar cancerrisken. Utgående från en färsk tvillingundersökning har man uppskattat att nedärvda faktorer kunde ha betydelse i upp till 40 procent av prostatacancerfallen [4]. I de flesta epidemiologiska studier har man uppskattat att ärftliga faktorer svarar för 5–10 procent av prostatacancerfallen [5–7]. Noggranna bedömningar av de ärftliga faktorernas roll kan man göra först när de viktigaste genavvikelse som predisponerar för prostatacancer har identifierats. Det är dock sannolikt att genetiska faktorer, endogena hormoner och miljöfaktorer tillsammans inverkar på uppkomsten av prostatacancer [3, 8].

Det har länge varit känt att släktingar till prostatacancerpatienter löper en större risk att insjukna i prostatacancer än den övriga befolkningen [9, 10]. Män vilkas far eller bror har konstaterats ha prostatacancer har ungefär dubbelt så stor risk att insjukna i prostatacancer som män som inte haft prostatacancer i den närmaste slakten [11–13]. Risken för prostatacancer växer med antalet insjuknade släktingar. Män som har tre första gradens släktingar (far eller bror) med prostatacancer löper elvafaldig risk att insjukna i prostatacancer [11]. Insjuknandet sker vid tidigare ålder än i genomsnitt, vilket också tyder på ärftlig predisposition för cancer [12]. Även undersökningar med tvillingpar har visat att identiska bröder oftare har samtidig prostatacancer än icke-identiska, vilket stöder tanken att ärftliga faktorer har betydelse för uppkomsten av prostatacancer [4, 14–16].

Utgående från epidemiologiska undersökningar har följande kriterier för ärftlig predisposition för prostatacancer uppställts:

1) tre eller flera nära släktingar (far eller bröder) har haft prostatacancer eller 2) prostatacancer förekommer i tre generationen (på fädernet eller mödernet) eller 3) två släktingar insjuknar i en ålder under 55 år [12]. Enbart förekomst av cancer i samma släkt bevisar ännu inte att ärftliga faktorer medverkar till uppkomsten. I undersökningar av familjer med prostatacancer hos flera nära släktingar har segregationsanalyser visat att en autosomalt dominant nedärvd genavvikelse kunde ligga bakom ärftlig prostatacancer [5, 6, 17]. Av bärarna av genen (generna) har 60–90 procent uppskattats insjukna i prostatacancer före 85-årsåldern, medan icke-bärarnas risk bara är cirka 10 procent. Antalet bärare av sjukdomsgenen har dock beräknats vara få, bara cirka 0,3–0,6 procent av befolkningen [5, 6]. Utöver den här modellen har också nedärvning recessivt genom X-kromosomen föreslagits [18, 19]. Det har beräknats att bara 5–10 procent av all prostatacancer skulle vara av klart ärftlig typ. Detta skulle innebära att 150–300 nya prostatacancerfall årligen i Finland är av ärftlig typ.

KOPPLINGSUNDERSÖKNINGAR AV PROSTATACANCER

Den första tydliga bekräftelsen på kopplingen mellan en genavvikelse och prostatacancer fick man i en 1996 publicerad undersökning av en amerikansk-svensk forskargrupp [20]. Arvsmassan kartlades utgående från 91 prostatacancersläkter och man fann i kromosom 1 en del (1q24–1q25) som innehöll en genavvikelse som framkallar prostatacancer. Fyndet har kunnat bekräftas i två andra separata undersökningar [21, 22], men själva genen har man trots intensiva undersökningar ännu inte lyckats finna. Utöver denna gen, som kallats HPC1, har kopplingsundersökningar med olika familjematerial hittills gett minst sju andra ställen med genavvikelse som predisponerar för prostatacancer [23–29].

En annan gen som predisponerar för prostatacancer (PcaP) har lokaliserats till kromosomdelen 1q42–1q43 av en fransk forskargrupp [23]. Detta fynd har inte gått att tillförlitligt bekräfta i andra familjematerial [27, 30, 31].

En tredje lokaliserad gen som framkallar prostatacancer HPCX finns i X-kromosomens långa arm Xq27–q28 [24]. Lokalisationen fanns i en stor kopplingsundersökning som omfattade 360 prostatacancerfamiljer i Fin-

land, Sverige och USA. I det finländska materialet verkar denna gen vara allmän och torde hos oss förklara cirka 40 procent av prostatacancerfallen i det hittills insamlade materialet [32, 33]. I de amerikanska och svenska materialen var X-kromosomkopplingens andel 15–16 procent av familjerna [24]. En annan anmärkningsvärd faktor är att genen sitter i könskromosomen X. Denna gen som predisponerar för prostatacancer nedärvs från mor till son. Sålunda är den X-kromosomkopplade predispositionen för prostatacancer sannolikast i sådana familjer där prostatacancer förekommer i patientens mors släkt (morbröder, morfar osv.). Om däremot patientens far eller farbröder insjuknat i prostatacancer är orsaken till sjukdomen i släkten sannolikt något annat än prostatacancer-genen i X-kromosomen. I familjer med koppling till lokus HPCX är dessutom den genomsnittliga åldern vid diagnos något högre (> 65 år) än hos prostatacancersläkter i medeltal [32]. HPCX-kopplingen har hittills kunnat bekräftas i två separata undersökningar [34, 35].

I en undersökning av 12 släkter som utöver flera prostatacancerfall uppvisade fall av hjärntumör lokaliserades en fjärde gen, CAPB, som predisponerar för prostatacancer i lokus 1p36 [25]. Denna koppling tycks dock vara begränsad till familjer med prostatacancer och hjärntumör. Med motsvarande avgränsningar i fråga om cancersjukdomar och kliniska särdrag i andra prostatacancerfamiljer, kan det kanske även i fortsättningen bli möjligt att särskilja olika undertyper av en genetiskt heterogen sjukdom.

Den första identifierade gen som framkallar ärftlig prostatacancer HPC2/ELAC2 hittades nyligen i kromosom 17 [28]. Två nedärvda polymorfismer i denna gen i prostatacancerfamiljer ser ut att tydligt höja risken för prostatacancer [28, 36]. HPC2-genens mutationer verkar dock att förklara bara en liten del av de ärftliga prostatacancerfallen. Fyndet var ändå ett betydelsefullt steg i utredningen av ärftlig prostatacancer, vilket har visat sig vara mycket mer invecklat än väntat [7].

Framstegen i projektet människans genom och de molekylbiologiska metodernas utveckling de senaste åren har även påskyndat forskningen kring ärftlig prostatacancer. De senaste två åren har flera kartläggningar gjorts av hela genom hos prostatacancersläkter utöver de ovannämnda undersökningarna [26, 27, 31, 38, 39, 40]. Även i en av dessa undersökningar fann man ett nytt

lokus som predisponerar för prostatacancer i kromosomdelen 20q13 [26]. Andra nyligen gjorda genomkartläggningar har dessutom gett fingervisningar om prostatacancerlokus bl.a. i kromosomdelarna 16q [27], 5q, 7q och 19q [38] och 11p [39]. En kartläggning av hela genom i ett finländskt prostatacancerfamiljematerial blir färdigt hösten 2001. I en färsk undersökning [29] fann man en koppling även till kromosomdelen 8p, som tidigare konstaterats ha många genetiska avvikelser i icke-ärftliga prostatacancerfall [41].

Enligt undersökningarna hittills tycks en mycket stor genetisk heterogenitet ligga bakom ärftlig prostatacancer [7]. Dessutom verkar frekvensen av olika riskgener variera i olika populationer. Prostatacancerpatienters släktingars förhöjda cancer-risk som konstaterats i epidemiologiska undersökningar, torde även delvis vara förenad med polymorfismer i gener med s.k. låg penetrans i anslutning till hormonmetabolismen och eventuellt i samverkan med miljöfaktorer. Sådana gener är t.ex. androgenreceptorgen (AR) [3, 42, 43], 5- α -fareduktasgenen (SRD5A) [44] och vitamin D-receptorgen (VDR) [45, 46]. På populationsnivå har dessa geners polymorfism konstaterats höja prostatacancer-risken.

KLINISKA DRAG VID ÄRFTLIG PROSTATACANCER

Enligt undersökningarna hittills är den ärftliga prostatacercertypen inte förenad med kliniska eller histopatologiska drag som klart skiljer den från icke-ärftliga prostatacancerformer [47–49]. Det har dock hävdats att det hos familjer med koppling till lokus HPC1 skulle finnas mera långt gångna tumörer av lägre differentieringsgrad än hos andra undersökta fall [50]. Å andra sidan har prostatacancerfamiljer även konstaterats ha längre differentierade och mer begränsat spridda tumörer än i enskilda prostatacancerfall [47, 51, 52]. Kliniska och histopatologiska kriterier kan således inte utnyttjas för att särskilja ärftlig och icke-ärftlig prostatacancer.

CANCERFRAMKALLANDE GENER – BIDRAG TILL KÄNNEDOMEN OM CANCERNES UPPKOMST

Merparten av all prostatacancer är s.k. sporadiska fall, dvs. icke-ärftliga. Andelen ärftlig typ av prostatacancer uppskattas till 5–10 procent av all prostatacancer. Forskningen

kring ärftlig prostatacancer har ändå en central betydelse, eftersom man därigenom får kunskap om cancers uppkomstmekanismer. Förmodligen är samma gener delaktiga även i icke-ärftliga cancerfall. Upptäckten av gener som framkallar prostatacancer bidrar sålunda till förståelsen av orsakerna till denna ur folkhälsosynpunkt viktiga cancersjukdom, öppnar nya vyer för diagnostiken och profylaxen och i sinom tid kanske även behandlingen av sjukdomen.

Som bäst pågår flera internationella forskningsprojekt där man försöker identifiera de gener som framkallar predisposition för prostatacancer. Vid Tammerfors universitets forskningsenhet för cancergenetik har forskning kring ärftlig prostatacancer bedrivits i samarbete med amerikanska forskare sedan 1995 [24, 32, 33, 53]. I Finland har hittills mer än 2000 personer, prostatacancerpatienter och medlemmar av prostatacancersläkter deltagit i forskningen. Totalt har mer än 350 släkter varit med, och av dem har 120 hittills kunnat utnyttjas i ärftlighetsstudierna. Vår avsikt är att så täckande som möjligt samla in uppgifter på sådana prostatacancerpatienter som har nära släktingar med samma sjukdom. Finlands befolkning är ganska enhetlig till arvsmassan och är därför en idealisk population när man letar efter sjukdomsgener. Målet för kommande undersökningar är att lokalisera ärftliga genavvikelser som är förknippade med prostatacancer i den finländska populationen, undersöka sjukdomstendensen hos de personer som är bärare av en genavvikelse och i framtiden utveckla ett gentest med vilket den ärftliga predispositionen kan undersökas.

ÄRFTLIGHETSÅRÅDGIVNING

Det är alltså ännu inte möjligt att diagnostisera prostatacancer genom undersökning av gener eller att prognostisera cancerrisken med laboratorieundersökningar. Gentester vid prostatacancer är förknippade med etiska problem som måste utredas innan tester tas i bruk. Gentestning är i allmänhet inte motiverat om sjukdomen inte kan förebyggas, eller om ingen effektiv behandling finns. Prostatacancer kan behandlas med framgång bara om sjukdomen konstateras på ett tidigt symptomfritt stadium. Detta är möjligt t.ex. genom bestämning av PSA (prostataspecifikt antigen) och därför kunde PSA-bestämning vara motiverat i uppföljningen av risksläkter och genbärare [54, 55]. T.ex. män som i släkten har tre

första gradens släktingar (far, bror) med prostatacancer eller två vid unga år, under 55 år insjuknade män skulle ha orsak att låta göra en primär prostataundersökning hos läkare i 45-årsåldern. I undersökningen borde ingå touchering av prostata och PSA-bestämning. Uppföljningsundersökning borde göras med 1-4 års intervaller enligt läkarens bedömning. Betydelsen av regelbundna PSA-bestämningar i uppföljningen av prostatacancerfamiljer utreds som bäst. Prostatacancer förekommer även i risksläkter i allmänhet först efter 50-årsåldern. Sålunda är det inte motiverat med genundersökningar eller PSA-sällning hos män under 45 år.

MD MIKA MATIKAINEN
KIRURGIAN KLINIKKA, UROLOGIAN OSASTO
TAYS
PL 2000
33521 TAMMERFORS

mika.matikainen@uta.fi

REFERENSER

1. Finnish Cancer Registry. Cancer incidence in Finland 1998. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication, 2001. www.cancerregistry.fi.
2. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prokocak PC et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017–24.
3. Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 39–66.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
5. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 3367–71.
6. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute M, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425–38.
7. Ostrander EA, Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1567–75.
8. Pentylala SN, Lee J, Hsieh K, Waltzer WC, Trocchia A, Musacchia L et al. Prostate cancer: a comprehensive review. *Med Oncol* 2000; 17: 85–105.
9. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G and Glavati G. Recherches clinico-statistiques et genetiques sur les neoplasies de la prostate. *Acta Genet* 1956; 6: 304–5.
10. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739–44.
11. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337–47.
12. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797–802.
13. Matikainen MP, Pukkala E, Schleutker J, Tammela TLJ, Koi-visto P, Sankila R et al. Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: A population-based, cancer registry study in Finland. *Cancer Causes Contr* 2001; 12: 223–30.
14. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152: 1484–7.

15. Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997; 33: 240-5.
16. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. *Int J Cancer* 1999; 83: 743-9.
17. 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.
18. Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, Coetzee GA, Wilkens LR, Ross RK et al. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med* 1995; 1: 827-9.
19. Narod SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez J-L, Suburu R et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med* 1995; 1: 99-101.
20. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4.
21. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, Huang L, Miesfeldt S, Montie JE et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 955-8.
22. Hsieh C-L, Oakley-Girvan I, Gallagher RP, Wu AH, Kolonel LN, Teh C-Z et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1893-4.
23. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-24.
24. Xu J, Mayers D, Freije D, Wiley K, Nusskern D, Ewing C et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-9.
25. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe TA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 776-87.
26. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 82-91.
27. Suarez BK, Lin J, Burmester JK, Broman KW, Weber JL, Banerjee TK et al. A genome screen of multiplex sibships with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 933-44.
28. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27: 172-80.
29. Xu J, Zheng SL, Hawkins GA, Faith DA, Kelly B, Isaacs SD et al. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22-23. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 341-50.
30. Gibbs M, Chakrabarti L, Stanford JL, Goode EL, Kolb S, Schuster EF et al. Analysis of chromosome 1q42.2-43 in 152 families with high risk of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1087-95.
31. Goddard KA, 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.
32. Schleutker J, Matikainen MP, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T 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.
33. Matikainen MP. Genetic epidemiology of hereditary prostate cancer in Finland. [Dissertation]. Acta Universitatis Tampensis 812. University of Tampere, Tampere 2001.
34. Lange EM, Chen H, Brierley K, Perrone EE, Bock CH, Gilanders E et al. Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4013-20.
35. Peters MA, Jarvik GP, Janer M, Chakrabarti L, Kolb S, Goode EL et al. Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-q28. *Hum Hered* 2001; 51: 107-13.
36. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, Weisburg S, Martin A-M, Nathanson KL et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1014-9.
37. Xu J, Zheng SL, Carpten JD, Nupponen NN, Robbins CM, Mestre Jet 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.
38. Witte JS, Goddard KAB, Conti DV, Elston RC, Lin J, Suarez BK et al. Genomewide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 92-9.
39. Gibbs M, Stanford JL, Jarvik GP, Janer M, Badzioch M, Peters MA et al. Genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest. *Am J Human Genet* 2000; 67: 100-9.
40. Hsieh CL, Oakley-Girvan I, Balise RR, Halpern J, Gallagher RP, Wu AH et al. A genome screen of families with multiple cases of prostate cancer: evidence of genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 148-58.
41. Nupponen NN, Visakorpi T. Molecular cytogenetics of prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 456-63.
42. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320-3.
43. Mononen N, Syrjakoski K, Matikainen M, Tammela TL, Schleutker J, Kallioniemi OP et al. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res* 2000; 60: 6479-81.
44. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, Crocitto LE, Kolonel LN, Pearce CL et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999; 354: 975-8.
45. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Douglas AB. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-10.
46. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166-70.
47. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ and Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 987-92.
48. Kupelian P, Kupelian V, Witte J, Macklis R, Klein E. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1478-80.
49. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 660-3.
50. Grönberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Xu J, Bova GS et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278: 1251-5.
51. Keetch D, Humphrey P, Smith D, Stahl D, Catalona W. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 1841-3.
52. Norrish AE, McRae CU, Cohen RJ, Jackson RT. A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84: 311-5.
53. Xu J and the International Consortium for Prostate Cancer (ICPCG). 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.
54. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1871-4.
55. Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, Kallioniemi O-P, Tammela TLJ. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1275-9.