

Dziedziczny rak prostaty

Rodzinne występowanie raka prostaty opisano już w 1955 roku, lecz pojęcie dziedziczny rak stercza (HPC) funkcjonuje dopiero od 1992 roku, gdy Carter ogłosił wyniki analizy sprzężeń w grupie 691 mężczyzn z rakiem prostaty (PC) (1). Analiza ta wykazała, że aż w 9% przypadków rodzinny rak prostaty wiąże się z występowaniem rzadkiego allele. Penetrację tego allele oszacowano na 88% w wieku 85 lat. W roku 1996 stwierdzono, że allel ten, niosący wysokie ryzyko PC jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 1 w obrębie prążka 24-25, a miejsce to nazwano HPC1 (2).

Od tego czasu poznano kilka loci, które zawierają geny związane z wysokim ryzykiem raka prostaty. Niestety nie udało się dotąd w obrębie tych miejsc odnaleźć konkretnych genów, które odpowiadałyby za znaczący odsetek przypadków HPC i miały istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Choć podłoże molekularne HPC nadal pozostaje zagadką, nie ma wątpliwości, że znaczny odsetek PC rozwija się na podłożu dziedzicznej predyspozycji. Badania epidemiologiczne wskazują, że dziedziczone w sposób dominujący geny wysokiej predyspozycji mogą opowiadać za 5-10% kolejnych PC oraz 30-40% przypadków występowania tego nowotworu w młodym wieku (3). Wyniki badań zgodności zachorowań bliźniąt jednojajowych na nowotwory wskazują, że czynniki genetyczne odpowiadają aż za 42% przypadków PC (4). W świetle tych obserwacji PC jest uwarunkowany genetycznie w większym stopniu, niż inne nowotwory u człowieka.

Ryzyko raka prostaty a wywiad rodzinny

Rodzinne występowanie PC jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka PC (3). Kolejne czynniki w zależności od znaczenia klinicznego obejmują poziom PSA oraz wynik przezodbytniczego badania palpacyjnego stercza (5). Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na zwiększone wyraźnie ryzyko nowotworu u braci i synów pacjentów z PC. Ryzyko nowotworu w zależności od wywiadu rodzinnego przedstawia tabela 1. Należy podkreślić, że ryzyko, zwłaszcza wystąpienia nowotworu w młodym wieku, zwiększa się szczególnie u krewnych osób z PC zdiagnozowanym wcześniej. Niektóre badania wykazują, że ryzyko jest wyższe u braci niż u synów mężczyzn z PC (co może odpowiadać dziedziczeniu sprzężonemu z X lub autosomalnemu recesywnemu obserwowanemu w niektórych rodzinach HPC).

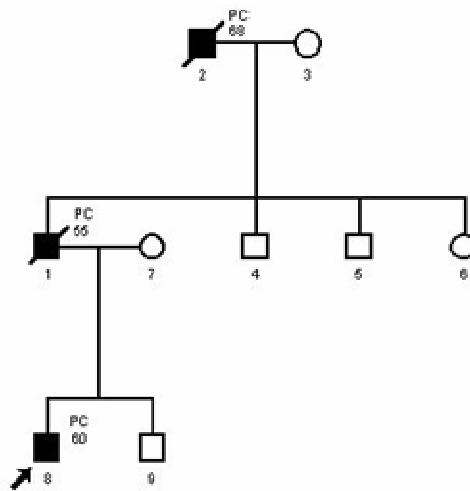
Tab. 1. Wywiad rodzinny na ryzyko PC

Wywiad rodzinny	Ryzyko względne
Ujemny	1
Ojciec z PC w lub po 60 rż.	1,5
1 brat z PC w lub po 60 rż.	2
Ojciec z PC przed 60 rż.	2,5
1 brat z PC przed 60 rż	3
2 krewnych I st. z PC lub II stopnia przez kobietę	4
3 lub więcej krewnych z PC	5

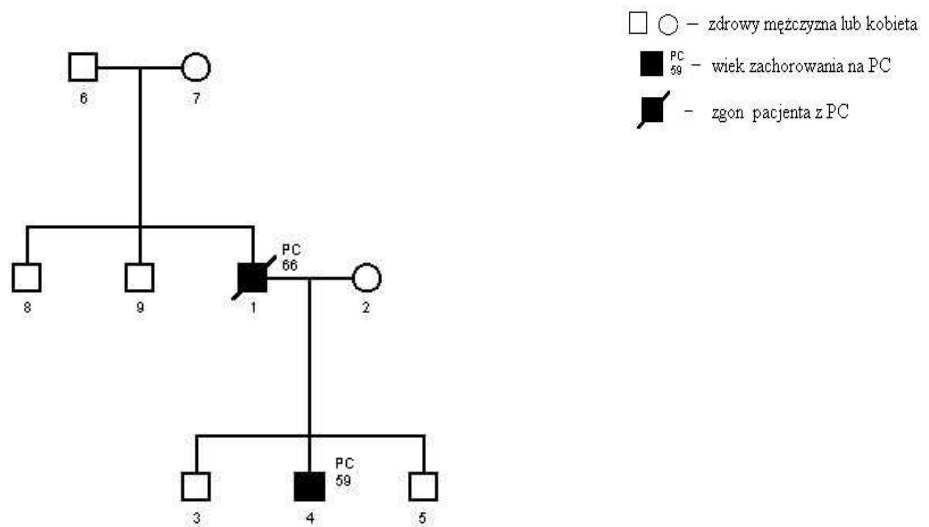
Kryteria kliniczne rozpoznawania HPC (Carter; rycina 1) (6)

1. Rozpoznanie definitywne HPC - spełniona jest co najmniej jedna z cech:
 - a) PC u 3 lub więcej krewnych I stopnia
 - b) PC w 3 kolejnych pokoleniach
 - c) PC w wieku poniżej 56 lat u co najmniej 2 krewnych
2. Rozpoznanie HPC z wysokim prawdopodobieństwem (HPC-wp) - spełniona jest co najmniej jedna z cech:
 - a) PC u 3 lub więcej krewnych bez spełnienia warunków a) i/lub b) dla diagnozy definitywnej
 - b) PC u 2 krewnych, z których co najmniej jeden rozpoznano poniżej 60 r.ż. i/lub transmisja pionowa, bez spełnienia warunku c) dla diagnozy definitywnej
 - c) co najmniej jeden PC rozpoznany poniżej 50 r.ż. bez spełnienia kryteriów dla diagnozy definitywnej.

Ryc. 1a. Rodowód przedstawiający rodzinę spełniającą kryteria definitywnej diagnozy HPC



Ryc. 1b. Rodowód przedstawiający przypadek HPC rozpoznany z wysokim prawdopodobieństwem lecz nie spełniający kryteriów definitywnej diagnozy



Charakterystyka kliniczna HPC

Najważniejsze charakterystyczne cechy HPC to: autosomalny dominujący typ dziedziczenia oznaczający występowanie raka prostaty u blisko połowy męskich członków rodziny z HPC (wyjątkowo HPC wykazują dziedziczenie autosomalne recesywne lub dominujące sprzężone z X), oraz młody wiek zachorowania średnio poniżej 56 roku życia, a więc około 6-7 lat młodszy niż w przypadkach sporadycznych (2). W związku z rozwojem nowotworu w młodszym wieku większy odsetek pacjentów z HPC umiera z powodu tego nowotworu (75%) niż ma to miejsce w przypadkach sporadycznych (50%) (7-8).

Występowanie innych nowotworów w rodzinach z HPC

Badania epidemiologiczne zgodnie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia PC u krewnych osób z tym nowotworem, lecz badania asocjacji PC z innymi nowotworami nie są jednoznaczne. Wydaje się, że w pewnych rodzinach występuje zwiększone ryzyko PC oraz innych nowotworów takich jak guzów mózgu, raka żołądka i raka piersi, jednak większość badań wskazuje, że w zdecydowanej większości rodzin z HPC inne nowotwory nie występują ze zwiększoną częstością. Jakkolwiek kwestia ta pozostanie nierozstrzygnięta do chwili zidentyfikowania genów predysponujących do HPC i obserwacji fenotypu nosicieli mutacji tych genów (9).

Najczęstsze zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów a ryzyko PC

Nosiciele mutacji konstytucyjnych genów predysponujących do dziedzicznego raka piersi i jajnika (genów BRCA1 i 2) prawdopodobnie znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka PC. Dane odnośnie związku mutacji genu BRCA1 z etiologią PC nie są jednoznaczne. W populacji Żydów Aszkenazyjskich opisano 2-krotne zwiększone ryzyko zachorowania na PC u nosicieli mutacji 185delAG i 5382insC genu BRCA1 (10-12). Jednak badania innych grup etnicznych nie potwierdzają związku pomiędzy nosicielstwem mutacji genu BRCA1 a predyspozycją do raka prostaty (13-16). Przyczyn tych rozbieżności można upatrywać w odmiennych spektrach mutacji genu BRCA1 i/lub obecności różnych czynników modyfikujących w specyficznych populacjach.

Związek mutacji genu BRCA2 ze zwiększonym ryzykiem PC jest stosunkowo dobrze udokumentowany. Oszacowano, że ryzyko zachorowania na PC u nosicieli mutacją genu BRCA2 jest zwiększone około 5 razy, 7-krotnie do 65 roku życia, a nawet 20-krotnie do 56 roku życia (9). Ostatnie badania wskazują, u nosicieli mutacji genu BRCA2 diagnozowane są nowotwory o wysokim stopniu złośliwości (głównie G3, 4) w młodszym wieku (średnio o 5 lat). Ponadto średni okres przeżycia nosicieli mutacji z PC jest krótszy o około 10 lat (2 lata w porównaniu do 12.4 lat u osób bez mutacji). [17] Jednakże mutacje BRCA2 (czy BRCA1) są stosunkowo rzadkie i mogą odpowiadać jedynie za niewielki odsetek przypadków zachorowań na PC, który w większości jest „site specific” (co oznacza, że w rodzinie występują jedynie PC bez innych nowotworów).

Ponadto rak prostaty występuje z nieznacznie większą częstością u pacjentów z zespołem Cowdena, Li-Fraumeni, dziedzicznym rakiem żołądka wywołanym mutacjami E-kadheryny (3, 9).

Geny dziedzicznej predyspozycji do PC

Ogromne nadzieje pokładano w poszukiwaniach genu wysokiego ryzyka raka prostaty poprzez badania rodzin z agregacją tego nowotworu za pomocą analizy sprzężeń. W ten sposób zlokalizowano wiele regionów chromosomalnych predysponujących do HPC, np: HPC1(1q25-25), PCaP (1q42-43), HPCX (Xq27-28), CAPB (1p36), HPC2 (17p12), HPC20, (20q13). W obrębie tych regionów zidenty-

fikowano jedynie trzy geny, między innymi *RNASEL* oraz *MSRI*. Mutacje germinalne genów *RNASEL* i *MSRI* zidentyfikowano w rodzinach z agregacją raków prostaty w USA, a częste polimorfizmy tych genów opisano jako zmiany niskiej penetracji dla raka gruczołu krokowego [18-20]. Niestety związek tych potencjalnych genów wysokiej penetracji z etiologią PC nie został potwierdzony w kolejnych analizach w tym w badaniach w polskiej populacji [21]. Najprawdopodobniej właściwe geny wysokiego ryzyka PC nie zostały jeszcze zidentyfikowane.

Podłoże dziedziczne PC w znacznym stopniu może wynikać z nosicielstwa zmian o średniej i niskiej penetracji. Współdziałanie takich zmian o średniej i niskiej penetracji w wielu genach oraz dodatkowo wpływ czynników środowiskowych może znacząco zwiększać ryzyko PC. Wydaje się, że uszkodzenia DNA nieznacznie modyfikujące ryzyko zachorowania odpowiadają za mało nasilone rodzinne agregacje zachorowań. Taki patomechanizm może mieć dominujące znaczenie kliniczne, bowiem słaba rodzinna agregacja PC jest częsta (~ 20% ogółu PC). Zsumowany efekt „słabych” mutacji mógłby nawet prowadzić do klasycznego HPC.

Wykryto szereg zmian o średniej i niskiej penetracji dla PC. Większość z nich jest zlokalizowana w obrębie genów układu naprawy DNA i regulacji cyklu komórkowego (np. *CDKN1B*, *CDKN1A*, *ATM*, *XRCC1*, *ERCC2*). Jednakże te zmiany powiązane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka prostaty na ogół na podstawie pojedynczych badań [22, 23, 24]. Wśród dotychczas poznanych genów średniego/niskiego ryzyka PC najważniejsze znaczenie należy przypisać genowi *CHEK2*. Mutacje *CHEK2* u pacjentów z PC wykryto po raz pierwszy w USA [25]. W tej heterogennej genetycznie populacji stwierdzono aż 18 rzadkich zamian genu *CHEK2*, w tym trzy jednoznacznie patogenne mutacje skracające białko. W homogennej genetycznie populacji fińskiej wykryto dwie powtarzalne zmiany genu *CHEK2* (1100delC i I157T) (26). Oszacowano, że mutacje skracające białko *CHEK2* zwiększają ryzyko zachorowania na PC około 2-3-krotnie. Ryzyko zachorowania na nowotwory u nosicieli mutacji *CHEK2* może być wielokrotnie przez inne czynniki ryzyka (genetyczne i środowiskowe) zwłaszcza obecność PC w rodzinie. Przykładowo ryzyko zachorowania na PC u nosicieli mutacji *CHEK2* 1100delC w populacji fińskiej, których co najmniej jeden krewny zachorował na PC, było zwiększone 8-krotnie [26].

Predyspozycja dziedziczna do raka prostaty w polskiej populacji

Identyfikację markerów genetycznej predyspozycji do chorób szczególnie efektywnie można wykonywać w populacjach o wysokim stopniu homogenności z silnie zaznaczonymi efektami mutacji/polimorfizmów założycielskich, jak np. populacja polska. W takich populacjach z reguły niewielka ilość zmian konstytucyjnych DNA odpowiada ze występowanie chorób genetycznych, co umożliwia opracowanie tanich i efektywnych testów DNA. Ostatnio w polskiej populacji zidentyfikowaliśmy nowe genetyczne markery PC. Nosiciele mutacji konstytucyjnych genów *CHEK2*, *NBS1* i *BRCA1* znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka PC. Nosiciele mutacji skracających białko *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, del5395), które łącznie występują z częstością 1% w polskiej populacji obarczeni są około 2,5-krotnym zwiększeniem ryzyka PC. Nosiciele zmiany I157T typu missense genu *CHEK2*, która występuje u 5% osób w Polsce, mają około 1,7-krotne wyższe ryzyko wystąpienia PC. Mutacja konstytucyjna genu *NBS1* 657del5, występująca z częstością 0.5% w polskiej populacji, zwiększa ryzyko zachorowania około 4,5-krotnie. Mutacje genu *BRCA1* (C61G oraz 4153delA), występujące z częstością 0.2% w populacji ogólnej, związane są z 3,6-krotnym zwiększeniem ryzyka PC. Nasze badania sugerują, że szczególnie wysokie ryzyko raka prostaty występuje u nosicieli specyficznych mutacji powyższych genów (1100delC, IVS2+1G>A, del5395, 657del5, C61G oraz 4153delA) gdy co najmniej jeden ich krewny I i/lub II stopnia zachorował na raka prostaty (ryzyko zwiększone 5-15 krotnie) (27-30).

Badania DNA w diagnostyce HPC

Grupy osób ze zwiększoną genetyczną predyspozycją do raka prostaty w polskiej populacji można zidentyfikować poprzez badanie specyficznych zmian konstytucyjnych w genach *NBS1*, *BRCA1* i *CHEK2*. Do poznanych genetycznych markerów wysokiego ryzyka raka prostaty w polskiej populacji można zaliczyć nosicielstwo specyficznych zmian genów *NBS1*, *BRCA1* i *CHEK2* u mężczyzn, u których w rodzinie stwierdzono, co najmniej jedno zachorowanie na raka prostaty u krewnego I lub II stopnia (ryzyko zachorowania zwiększone około 5–15-krotnie).

Testy DNA można także wykonywać dla genu BRCA 2, p53 (Li-Fraumeni), PTEN (choroba Cowdena), E – kadheryna. Mutacje powyższych genów występują jednak rzadko. Badanie powyższych genów może być uzasadnione tylko w przypadkach PC, które występują w przebiegu tych określonych zespołów.

Metody diagnostyki PC

Rak gruczołu krokowego we wczesnym okresie rozwoju przebiega bezobjawowo. Podstawowe metody diagnostyczne obejmują oznaczanie w surowicy stężenia markera specyficznego dla prostaty (PSA, *prostate specific antigen*), badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę (DRE, *digital rectal examination*) i ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, *transrectal ultrasonography*). Nie istnieje ogólnie zaakceptowany najniższy poziom odcięcia dla PSA, chociaż wartość $> 4\text{ng/ml}$ jest najczęściej stosowana. Wiadomo też, że część raków prostaty rozwija się bez wzrostu PSA (np. raki o niskim stopniu zróżnicowania). Możliwość wykrycia nowotworu stwarza – w stopniu ograniczonym – badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę. Podstawowe znaczenie ultrasonografii przezodbytniczej TRUS sprowadza się do roli metody ułatwiającej wykonanie biopsji stercza/kierowania igłą. Rozpoznanie PC stawia się na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego podczas biopsji. Biopsja gruboigłowa stercza pod kontrolą TRUS (*core biopsy*) stanowi współcześnie standard w diagnostyce PC. Zalecane jest wykonywanie jako pierwszorazowej biopsji tzw. sześciokrotnej bocznej (*sextant lateral*, 6-10 wycinków). Rozszerzenie protokołu biopsji > 20 wycinków (biopsja saturacyjna) pozwala wykryć raka u chorych z silnym podejrzeniem choroby, przy ujemnych wynikach biopsji dotychczasowych (biopsja kolejna).

Badania skryningowe w rodzinach z HPC

Nie ma wątpliwości, że regularne badania PSA bezobjawowych mężczyzn w średnim wieku zmniejszą liczbę przypadków PC zdiagnozowanych późno w zaawansowanym stopniu klinicznym. W porównaniu do badania całej populacji mężczyzn, badania skryningowe wyselekcjonowanej grupy pacjentów wysokiego ryzyka mają głębokie uzasadnienie ekonomiczne. Dlatego też badania okresowe powinny być wykonywane w pierwszej kolejności w grupie pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym oraz podwyższonym PSA. Obejmują one oznaczanie PSA, przezodbytnicze palpacyjne badanie prostaty (oraz biopsję stercza w razie podejrzenia PC). Według American Cancer Society u osób z grupy wysokiego ryzyka PC badania okresowe należy rozpocząć od około 45 roku życia. U członków rodzin z HPC należy rozpoczynać badania co najmniej 5 lat poniżej najniższego wieku, w którym zdiagnozowano PC w rodzinie i co najmniej 10 lat poniżej wieku najmłodszego członka rodziny, u którego wystąpiły przerzuty PC. Zaleca się aby badania przeprowadzać do 70 roku życia, gdyż powyżej tego wieku ryzyko śmierci z powodu PC jest niskie (31). Należy być świadomym znaczenia wzrostu poziomu PSA u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka PC. Wartości PSA już ponad 3ng/ml u tych pacjentów są wskazaniem do biopsji gruczołu krokowego. W przypadku ujemnego wyniku biopsji u tych mężczyzn badanie palpacyjne, PSA i/lub biopsję należy powtarzać w krótkich odstępach czasu (3, 32).

W polskiej populacji (wobec poznania szeregu markerów DNA predyspozycji do PC) wydaje się uzasadnione uzupełnienie programu badań okresowych o badania nosicieli mutacji NBS1, CHEK2 i BRCA1, związanych z predyspozycją do PC oraz do nowotworów innych narządów. Programy badań nosicieli w/w zmian, zalecane jako opcja postępowania medycznego, są przedstawione w poprzednich rozdziałach.

Piśmiennictwo

1. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89 (8): 3367-71.
2. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274 (5291): 1371-4.
3. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168 (3): 906-13.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. 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 (2): 78-85.
5. Virtanen A, Gomari M, Kranse R, Stenman UH. Estimation of prostate cancer probability by logistic regression: free and total prostate-specific antigen, digital rectal examination, and heredity are significant variables. *Clin Chem* 1999; 45 (7): 987-94.
6. 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 (3): 797-802.
7. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Gronberg H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol* 2002; 167 (6): 2423-6.
8. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1996; 155 (6): 1841-3.
9. Sigurdsson S, Thorlacius S, Tomasson J, Tryggvadottir L, Benediktsdottir K, Eyfjord JE, Jonsson E. BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. *J Mol Med* 1997; 75 (10): 758-61.
10. Struwing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M. et al.: The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997, 336, 1401–1408.
11. Warner E., Foulkes W., Goodwin P., Meschino W., Blondal J., Paterson C. et al.: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999, 91, 1241–1247.
12. Giusti R.M., Rutter J.L., Duray P.H., Freedman L.S., Konichezky M., Fisher-Fischbein J. et al.: A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology. *J Med Genet.* 2003, 40, 787–792.
13. Thompson D., Easton D.F., Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002, 94, 1358–1365.
14. Sinclair C.S., Berry R., Schaid D., Thibodeau S.N., Couch F.J.: BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer. *Cancer Res.* 2000, 60, 1371–1375.
15. Ikonen T., Matikainen M.P., Syrjakoski K., Mononen N., Koivisto P.A., Rokman A. et al.: BRCA1 and BRCA2 mutations have no major role in predisposition to prostate cancer in Finland. *J Med Genet.* 2003, 40, e98.
16. Zuhlke K.A., Madeoy J.J., Beebe-Dimmer J., White K.A., Griffin A., Lange E.M. et al.: Truncating BRCA1 mutations are uncommon in a cohort of hereditary prostate cancer families with evidence of linkage to 17q markers. *Clin Cancer Res.* 2004, 10, 5975–5980.
17. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (12): 929-35.
18. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S., Sood R., Robbins C., Xu J. et al.: Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet.* 2002, 30 (2), 181–184.
19. Casey G., Neville P.J., Plummer S.J., Xiang Y., Krumroy L.M., Klein E.A. et al.: RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat. Genet.* 2002, 32 (4), 581–583.
20. Xu J., Zheng S.L., Komiya A., Mychaleckyj J.C., Isaacs S.D., Hu J.J. et al.: Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 2002, 32, 321–325.
21. Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Huzarski T., Dębniak T., Narod S.A., Lubiński J.: DNA variation in MSRI, RNASEL and e-cadherin genes and prostate cancer in Poland. *Urol Int.* 2007; 79

- (1): 44-9; Kibel A.S., Suarez B.K., Belani J., Oh J.: CDKN1A and CDKN1B polymorphisms and risk of advanced prostate carcinoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2033-2036.
22. Angele S., Falconer A., Edwards S.M., Dork T., Bremer M., Moullan N. et al.: ATM polymorphisms as risk factors for prostate cancer development. *Br. J. Cancer*, 2004, 91 (4), 783–787.
23. Rybicki B.A., Conti D.V., Moreira A., Cicek M., Casey G., Witte J.S. et al.: DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004, 13 (1), 23–29.
24. Dong X., Wang L., Taniguchi K., Wang X., Cunningham J.M., McDonnell S.K. et al.: Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, 72 (2), 270–280.
25. Seppala EH, Ikonen T, Mononen N, Autio V, Rokman A, Matikainen MP, Tammela TL, Schleutker J. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89 (10): 1966-70.
26. Cybulski C., Górski B., Dębniak T., Gliniewicz B., Mierzejewski M., Masojć B., Jakubowska A., Matyjasik J., Złowocka E., Sikorski A., Narod S.A., Lubiński J.: NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. *Cancer Res.* 2004, 64 (4), 1215–1219.
27. Cybulski C., Górski B., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Jakubowska A., Wokołorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Posmyk M., Narod S.A., Lubiński J.: BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2007 (in press).
28. Cybulski C., Huzarski T., Górski B., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., Gliniewicz B., Matyjasik J., Złowocka E., Kurzawski G., Sikorski A., Posmyk M., Szwiec M., Czajka R., Narod S.A., Lubiński J. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2004, 64 (8), 2677–2679
29. Cybulski C., Wokołorczyk D., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Górski B., Dębniak T., Masojć B., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Narod S.A., Lubiński J. A large germline deletion in the CHEK2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. *J. Med. Genet.* 2006, 43 (11), 863–866.
30. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update. *Cancer* 1997; 80 (9): 1805-7.
31. Machoy P, Lubiński J. Dziedziczny rak prostaty. *Urologia Polska* 2002, 55, 3.