

Hereditäres Prostatakarzinom

Brigitte Royer-Pokora¹, Tim Goecke¹, Walter Vogel²

1 Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Düsseldorf

2 Abteilung Medizinische Genetik, Universität Ulm

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland die zweithäufigste malignomassoziierte Todesursache bei Männern dar. Die Häufigkeit von Prostatakarzinomen ist in den letzten Jahren dramatisch angestiegen. Ungefähr einer von 20 deutschen Männern wird eventuell ein Prostatakarzinom entwickeln. 1990 starben 10.376 Männer an dieser Erkrankung und jährlich werden in Deutschland etwa 40.000 neue Fälle diagnostiziert.

80% der Prostatakarzinome werden bei Männern über 65 Jahren diagnostiziert und das mittlere Diagnosealter liegt bei 72 Jahren.

Nach Einführung des PSA (prostataspezifisches Antigen) Screenings konnte beobachtet werden, daß die Karzinome früher diagnostiziert wurden, die Anzahl an Patienten mit lokal begrenztem Karzinom zunahm und die mit Fernmetastasen abnahm. Die 5 Jahres Überlebensraten haben ebenfalls zugenommen. Dies kann in den USA vermutlich auf ein weit ver-

breitetes PSA Screening zurückgeführt werden. Allerdings gibt es bis jetzt keinen direkten Beweis, daß das PSA Screening zur Abnahme der Prostatakarzinom Mortalität beiträgt (von Eschenbach et al., 1997).

Klinik und Therapie

Ein substantieller Anteil der Tumoren, die durch den erhöhten PSA-Wert entdeckt werden sind klinisch noch nicht manifest und werden es möglicherweise auch nicht werden. Derzeit steht noch kein Verfahren zur Verfügung, welches den natürlichen Verlauf der Erkrankung vorauszusagen vermag und die klinisch bedeutsamen von klinisch irrelevanten Karzinomen mit ausreichender Sicherheit unterscheiden kann. Deshalb stellt sich für die Kliniker die schwierige Frage, ob der Patient nur beobachtet („watchful waiting“) oder mit aggressiver Therapie behandelt werden soll. Patienten mit einem positiven Screening Ergebnis werden vor die schwierige Frage gestellt, ob sie sich für oder gegen eine kurative Therapie, wie der radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie entscheiden, die mit Risiken wie Inkontinenz, Impotenz und anderen Komplikationen verbunden sind.

In großen Studien aus den USA hat sich gezeigt, daß bei 35-40 % der Patienten zum Zeitpunkt der Operation positive Tumorsektionsränder oder eine Infiltration der Samenblasen nachzuweisen sind (Epstein et al., 1993). Diese Patienten werden mit Androgenentzug behandelt, wodurch sich das Tumorwachstum zunächst verlangsamt. Sowohl eine primäre Monotherapie als auch eine kombinierte Therapie versagen in etwa einem Drittel der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre. Die Therapieversager machen sich bei einem Teil der Patienten lediglich durch einen PSA-Anstieg bemerkbar, während bei anderen Patienten ein Lokalrezidiv oder Fernmetasta-

sen auftreten. Das Prostatakarzinom ist sehr unterschiedlich in seiner klinischen Aggressivität. Bei einigen Patienten metastasiert es sehr schnell und der Patient stirbt innerhalb eines Jahres. Bei anderen Patienten bleibt der Tumor für viele Jahre lokal begrenzt. Ein wichtiges Ziel der derzeitigen Forschung auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms ist deshalb, Marker zu identifizieren, die die aggressiven von den biologisch inaktiven Tumoren unterscheiden können.

Molekulargenetik des Prostatakarzinoms

Die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms beitragen, sind weitgehend unbekannt, dennoch ist ein Mehrschritt-Modell der Krebsentstehung, ebenso wie bei anderen Krebsarten, auch für das Prostatakarzinom wahrscheinlich. Die Entstehung einer Tumorzelle ist nicht ein „alles oder nichts“-Phänomen, sondern eine Anhäufung von multiplen genetischen Veränderungen. Diese führen zu unkontrolliertem Wachstum, Blockierung der Differenzierung, Störung des normalen programmierten Zelltodes (Apoptose) und letztendlich zur Tumorzellinvasion und Disseminierung. Die Transformation der Zellen erfolgt dabei durch die Verstärkung der Funktion von Onkogenen (meist durch Mutation oder Genamplifikation), gepaart mit Verlust oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen.

Während des letzten Jahrzehnts er-

brachten zytogenetische Analysen und die Entwicklung und Anwendung der vergleichenden Genom-Hybridisierung (CGH) von Prostatakarzinomen, eine Anzahl von spezifischen karyotypischen Veränderungen (Isaacs et al., 1994; Visakorpi et al., 1995a; Cher et al., 1996). Durch sogenannte „Loss of heterozygosity“ (LOH) Analysen wurden die zytogenetischen und CGH Ergebnisse bestätigt und erweitert. Am häufigsten wurden Deletionen von Chromosom 8p, 13q, 16q, 17p, 17q, 5q, 7q und 10q gefunden (Isaacs et al., 1994). Im allgemeinen war die genetische Kartierung von Allelverlust und homozygoten Deletionen entscheidend bei der Identifizierung und Klonierung von verschiedenen menschlichen Tumorsuppressor-Genen, unter anderen *WT*, *RB*, *DCC*. Deletionen in Tumoren können auf somatisch veränderte Gene hinweisen und auch auf solche, die eine genetische Prädisposition für die Tumorerkrankung bewirken. Keimbahnmutationen in Tumorsuppressor-Genen können zu familiären Krebserkrankungen führen, z. B. *p53* in Li Fraumeni-Patienten, *RB* in Retinoblastom-Patienten, *BRCA1* in Brustkrebs-Familien und *APC* in FAP-Patienten. Auch eine Zunahme von genetischem Material in Form ganzer Chromosomen oder Chromosomenabschnitte (7, 8q) und Amplifikation z.B. des Androgenrezeptorgens wurden in Prostatakarzinomen nachgewiesen (Roylance et al., 1997; Visakorpi et al., 1995b). Diese Befunde unterstreichen die komplexen genetischen Mechanismen, die bei der Entstehung und Progression von Prostatakarzinomen ähnlich den bei anderen Karzinomen bedeutsam sind.

Tab 1 Relatives Prostatakarzinomrisiko

a) Abhängig von der Anzahl betroffener Angehöriger

Anzahl der Betroffenen	OR (95% Konfidenzintervall)
1	2,2 (1,4– 3,5)
2	4,9 (2,0–12,3)
3	10,9 (2,7–43,1)

Steinberg et al., 1990

b) Abhängig vom Verwandtschaftsgrad

Betroffener Angehöriger	OR (95% Konfidenzintervall)
1. Grades	2,0 (1,2– 3,3)
2. Grades	1,7 (1,0– 2,9)
1. und 2. Grades	8,8 (2,8–28,1)

Steinberg et al., 1990

c) Abhängig vom Manifestationsalter und Anzahl betroffener Familienmitglieder

Manifestationsalter bei Probanden	Risikoverhältnis für Angehörige 1. Grades	
	kein weiterer betroffener Angehöriger	ein oder mehr betroffene(r) Angehörige(r)
50	1,9 (1,2–2,8)	7,1 (3,7–13,6)
60	1,4 (1,1–1,7)	5,2 (3,1– 8,7)
70	1*	3,8 (2,4– 6,0)

Carter et al., 1992

OR: Odds ratio

*) Bezugsgruppe; Zahlen in Klammern: 95% Konfidenzintervall

Tab 2 Kriterien für ein hereditäres Prostatakarzinom

1. drei oder mehr betroffene Familienangehörige (maternal oder paternal)
2. Prostatakarzinom in drei aufeinander folgenden Generationen
3. zwei Verwandte mit Prostatakarzinom vor dem 55. Lebensjahr

Carter et al., 1993

Familienbefunde bei Prostatakarzinom

Schätzungsweise 5–10 % aller Prostatakarzinome sind auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen (Zusammenfassung in Carter et al., 1993). Etwa 25% aller Betroffenen haben eine positive Familienanamnese für Prostatakarzinom (Carter et al., 1993). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Prostatakarzinom bei Angehörigen Betroffener ist durch mehrere Fall-Kontrollstudien belegt (Übersicht bei Eeles et al., 1997). Für Angehörige ersten Grades wurden relative Risiken von ca. 1–10 ermittelt. Es konnte gezeigt werden, daß das relative Risiko insbesondere bei betroffenem Vater und/ oder Bruder bzw. mit der Zahl der betroffenen Familienmitglieder und im umgekehrten Verhältnis zum Manifestationsalter ansteigt (Tab 1 und Abb 1). In zwei Kohortenstudien (Goldgar et al., 1994; Grönberg et al., 1996) fanden sich relative Risiken von ca. 2. Auch bei Zwillingsuntersuchungen (Grönberg et al., 1994; Page et al., 1997) waren die Konkordanzraten bei monozygoten gegenüber denen bei dizygoten Zwillingen um den Faktor 4–5 erhöht.

Die höhere Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Brüdern ließen Narod et al. (1995) einen autosomal rezessiven und Monroe et al. (1995) einen X-chromosomal gekoppelten Vererbungsmodus vermuten. In einzelnen Familien entspricht die Verteilung der Merkmalsträger eindeutig einem autosomal dominanten Erbgang (Carter et al., 1993; Neuhausen et al., 1997).

In einer Segregationsanalyse ausgehend von 691 Familien, die über einen

einzelnen an Prostatakarzinom erkrankten Probanden erfaßt wurden, konnten Carter und Mitarbeiter (1992) zeigen, daß sich die familiäre Häufung am besten mit autosomal dominanter Vererbung eines Hochrisikoallels mit einer Genfrequenz von 0,003 für das sich früh manifestierende Prostatakarzinom erklären läßt. Nach deren Modell sind 88% der Risikoallelträger bzw. nur 5% der Nicht-Träger bis zum 85. Lebensjahr erkrankt. Weiterhin schätzen sie den Anteil der Risikoallelträger bei Erkrankten bis zum 55., 70. und 85. Lebensjahr mit 43, 34 bzw. 9 Prozent ein. Nur 2% der Prostatakarzinome treten bei weißen US-Amerikanern vor dem 55. Lebensjahr auf. Neben der Familiengeschichte beeinflusst außerdem der ethnische Hintergrund das Erkrankungsrisiko. US-Amerikaner und Skandinavier haben eine hohe, Asiaten eine niedrige Prostatakarzinom Inzidenz.

Kopplungsanalysen

Kopplungsanalysen zur Lokalisierung eines Prostatakarzinom-Prädispositionsgens sind aus mehreren Gründen bei Prostatakarzinom erschwert. Die hohe normale Inzidenz ergibt eine große Zahl an Phänokopien, die die Ergebnisse verfälschen. Das späte Auftreten des Tumors hat zur Folge, daß Proben von anderen betroffenen Familienangehörigen (Vorfahren) für die Untersuchungen oft nicht zugänglich sind. Deshalb sind große Familien mit vielen betroffenen Erkrankten sehr schwer vollständig zu finden. Trotz dieser Schwierigkeiten ist es in jüngerer Zeit gelungen, zwei Loci zu identifizieren. Ein erster Locus mit genetischer

Suszeptibilität für das Prostatakarzinom (*HPC1*) wurde durch Kopplung mit Markern des langen Arms von Chromosom 1 (1q24-25) bei der Analyse von 91 nordamerikanischen und schwedischen Familien mit mindestens drei Erkrankten gefunden (Smith et al., 1996). Genutzt wurden sowohl parametrische als auch parameterfreie Analyseverfahren. Als maximaler Multipoint LOD Score wurde 5,43 ermittelt und der Anteil der auf diesen Genort zurückzuführenden Prostatakarzinom-Familien in der untersuchten Stichprobe mit 34% eingeschätzt. Nachfolgende Kopplungsuntersuchungen ergaben einige bestätigende (Cooney et al., 1997; Grönberg et al., 1997a) und eine ganze Reihe widersprechende Befunde (Berthon et al., 1998; Cannon-Albright und Neuhausen, pers. Mitteilg.; Eeles et al., 1998; McIndoe et al., 1997; Thibodeau et al., 1997). Positive Kopplungsbefunde wurden vor allem in Familien mit sehr vielen und früh Erkrankten gefunden. Der Genort *HPC1* begründet vermutlich nur für einen kleinen Teil der Prostatakarzinom-Familien ein Risiko.

Der zweite Locus liegt ebenfalls auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q42.12-43), etwa 60 cM distal von *HPC1* (Berthon et al., 1998). Er wurde ebenfalls mit Hilfe von Kopplungsanalysen gefunden, denen hier ein Kollektiv französischer Prostatakarzinom-Familien der Progene-Studie (Valeri et al., 1996) sowie eine kleinere Sammlung deutscher Prostatakarzinom-Familien aus Ulm mit insgesamt 47 Familien und jeweils 3 oder mehr Betroffene zugrunde lag. Der maximale Multipoint-

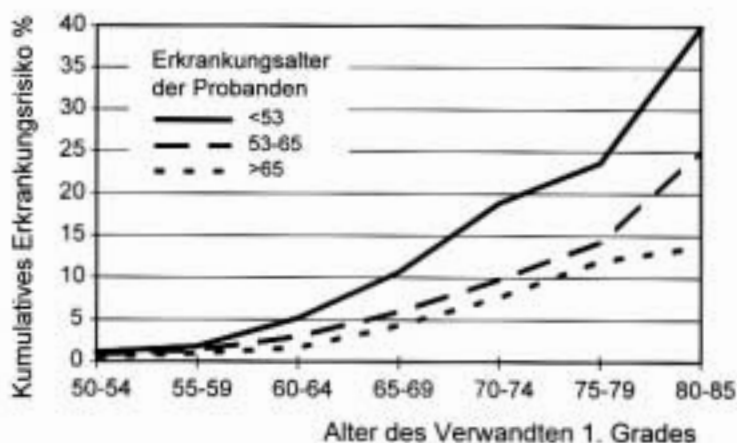


Abb 1
Kumulative Erkrankungs-
wahrscheinlichkeit
für Angehörige 1. Grades
in Abhängigkeit vom
Erkrankungsalter der
Angehörigen

LOD Score hat für diesen Locus 3,1 erreicht und der Anteil der zu diesem Locus koppelnden Familien liegt in einer Größenordnung von 40 - 50 %. Während sich in der Studie von Smith et al. (1996) bereits Hinweise auf eine in diesem anderen Kollektiv untergeordnete Kopplung zu dem zweiten Locus finden, ergaben sich in der französisch-deutschen Stichprobe negative LOD Scores für *HPC1*. Dennoch bleibt auch für den zweiten Locus abzuwarten, in welchem Umfang er sich in anderen Populationen als relevant erweisen wird. Wie bei prädisponierenden Genen mit relativ hoher Penetranz zu erwarten, tragen in beiden Studien diejenigen Familien mit einer größeren Zahl von Betroffenen und diejenigen Familien mit dem früheren Krankheitsbeginn am stärksten zu dem positiven LOD Score bei. Ebenfalls in beiden Studien finden sich Hinweise auf weitere Loci, bei denen die Kopplung mehr oder weniger dicht an die Signifikanzschwelle heranreicht. Es ist dies ein deutlicher Hinweis auf Heterogenität über die beiden gefundenen Loci hinaus und könnte Anhaltspunkte für Gene ergeben, die mit geringerer Penetranz das Risiko für ein Prostatakarzinom modulieren.

Bisher wurde keine Kopplung mit Markern aus Regionen gefunden, die häufig bei Prostatakarzinom LOH zeigen, dies spricht dafür, daß es sich bei diesen Veränderungen um sporadische Veränderungen handelt.

Andere prädisponierende genetische Faktoren

Neben den oben beschriebenen Prädispositionsgenen mit autosomal do-

minantem Erbgang und hoher Penetranz kann es zusätzliche Suszeptibilitätsgene geben, die ein geringeres Risiko bewirken. Dazu können Polymorphismen in Genen gehören, die im Androgenstoffwechsel eingreifen und solche, die zur Detoxifizierung von Substanzen beitragen. Genetische Polymorphismen können die Aktivität dieser Gene beeinflussen. So wurde z.B. die CAG und GGC Repeatgröße des Androgenrezeptorgens mit der Transaktivierungsaktivität seines Produkts in Zusammenhang gebracht. Kleine Repeatgrößen sollen mit erhöhter Transaktivierungsfunktion und damit mit einem höheren Prostatakarzinom-Risiko einhergehen. Eine hohe Prävalenz kleiner CAG-repeats wurde bei schwarzen US-Amerikanern und eine niedrige bei Asiaten gefunden, entsprechend dem relativ hohen Prostatakarzinom-Risiko bei Schwarzen im Vergleich zu dem bei Asiaten (Giovannucci et al., 1997). Im Gegensatz dazu konnte diese Beobachtung in der französisch-deutschen Stichprobe nicht bestätigt werden (Correra-Cerro et al., 1998). In weiteren Genen, wie dem 5- α Reduktase-Gen und dem Vitamin D Rezeptor-Gen, gibt es eine Reihe von Polymorphismen, die in verschiedenen Populationen variieren und ebenfalls mit dem Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms korrelieren sollen (Reichardt et al., 1995; Taylor et al., 1996). Eine hohe Assoziation wurde kürzlich für Variationen im Plasmaspiegel des Insulin-like Growth Factor berichtet (Chan et al., 1998), deren genetische Basis bislang allerdings noch nicht untersucht ist. Da in diesen Arbeiten bisher nur kleine Fallzahlen un-

tersucht wurden, sollten die Ergebnisse in weiteren, größeren Untersuchungen und vor allem in anderen Populationen verifiziert werden.

Genetische Beratung

Die Identifizierung von Patienten mit einer genetischen Prädisposition und damit einem erhöhtem Risiko an Prostatakarzinom zu erkranken, ist von großer Bedeutung, da erste Untersuchungen familiärer Karzinome gezeigt haben, daß diese zum Zeitpunkt der Präsentation meist ein höheres Stadium haben, weiter fortgeschritten sind und der Patient häufiger an seinem Tumor verstirbt (Grönberg et al., 1997b). Dies wird allerdings von anderen Autoren angezweifelt (Laniado 1998; McClellan, 1998). Die Amerikanische Cancer Society schließt neuerdings in ihre Screening-Empfehlungen (jährliche digitale rektale Untersuchung und PSA) auch Männer aus Hochrisikogruppen (z.B. bei familiärer Belastung mit Prostatakarzinomen) beginnend mit dem 45sten Lebensjahr ein (von Eschenbach et al., 1997).

Carter et al. (1993) definieren als hereditäres Prostatakarzinom, wenn ≥ 3 Betroffene in einer Kernfamilie oder Betroffene in 3 Generationen (mütterlich wie väterlich) oder 2 Betroffene mit einem Manifestationsalter unter 55 Jahren vorliegen (Tabelle 2). Diese Konstellation fanden sie in ca. 5% ihres Kollektivs. Als familiäres Prostatakarzinom bezeichnen sie alle Familien mit positiver Familiengeschichte, in denen die vorgenannten Kriterien nicht erfüllt sind. Diese Gruppe umfaßt in ihrer Studie 21%. Familiäres Auftreten des Prostatakarzinoms kann verschiedene

Gründe haben, 1) familiäre Exposition gegenüber Umweltgiften oder Ernährungsfaktoren, 2) mehrere Gene, die zu einem polygenen Erbgeschehen beitragen, 3) ein einzelnes Gen mit reduzierter Penetranz oder 4) nur Zufall. Wie bei anderen, „familiären“ Krebserkrankungen belegt eine positive Familiengeschichte bei Prostatakarzinom noch keine Keimbahnmutation. Im Gegensatz dazu ist die Ätiologie eines hereditären Prostatakarzinoms höchst wahrscheinlich auf die Veränderung in einem Gen zurückzuführen, welches eine hohe Suszeptibilität für Prostatakarzinom bewirkt.

Ungefähr 25% aller Männer mit Prostatakarzinom haben eine positive Familiengeschichte, aber nur 9% davon die hereditäre Form eines Prostatakarzinoms (Carter et al., 1993). Das Risiko für andere Tumorerkrankungen ist bei Familien mit hereditärem Prostatakarzinom nicht signifikant erhöht (Isaacs et al., 1997).

Die Beratung von Prostatakarzinom-Familien sollte, entsprechend den Erfahrungen mit anderen „familiären“ Krebserkrankungen, interdisziplinär durchgeführt werden.

Haplotypanalysen und indirekte Testverfahren

Im Institut für Humangenetik in Düsseldorf und in der Abteilung Medizinische Genetik in Ulm werden ab 1. Juli 1998 im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten Haplotypanalysen bei Prostatakarzinom Familien durchgeführt. Eine eindeutige Aussage kann jedoch nur gemacht werden, wenn genügend Familienmitglieder für die Untersuchung zur Verfügung stehen. Die Vorselektion, welche Familienangehörigen in die Untersuchung einbezogen werden sollten, kann nur nach Stammbaumerhebung erfolgen. Kopplung mit den derzeit bekannten Genorten (1q24; 1q42) soll untersucht werden. Ein negatives Ergebnis bedeutet allerdings nur, daß das untersuchte Gen in der entsprechenden Familie vermutlich nicht beteiligt ist, ein anderes aber durchaus verändert sein und eine hohes Risiko trotzdem bestehen kann. Ein „positives“ Ergebnis kann auch bei größeren Familien nur als Hinweis dienen, da zufällige Co-Segregation eine beträchtliche Wahrscheinlichkeit besitzt und behält (~ 50 %, wenn Vater und 2 Söhne betroffen!). Da in

nächster Zeit mit der Entdeckung weiterer Loci und der Klonierung der entsprechenden Gene zu rechnen ist, sollten schon jetzt in einem wissenschaftlichen Rahmen Familien gesammelt und untersucht werden. Voraussetzung ist, daß die Patienten über den Stand der Forschung unterrichtet werden und ihr informiertes Einverständnis geben.

Literatur

Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. (1998) *Am J Hum Genet* 62: in press

Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Walsh P.C. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 3367-3371

Carter B.S., Bova S.G., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Isaacs W.B., Walsh P.C. (1993) *J. Urol.* 150: 797-802

Chan J.M., Stampfer M.J., Giovannucci E., et al. (1998) *Science* 279: 563-566

Cher M.L., Bova G. S., Moore D.H., Small E.J., Carroll P.R., Pin S.S., Epstein J.I., Isaacs W.B., Jensen R.H. (1996) *Cancer Res.* 56: 3091-3102

Cooney K.A., McCarthy J.D., Lange E., et al. (1997) *Journal of the National Cancer Institute* 98: 955-959

Correa-Cerro L., Wöhr G., Berthon P., Drelon E., Cussenot O., Kraus P., Just W., Paiss T., Cantu J.M., Vogel W. (1998) *Med. Genetik* 10: 132 A

Eeles R.A., Dearnaley D., Ardern-Jones A., Shearer R., Easton D.F., Ford D., Edwards S., Dowe A. (1997) *Brit. J. Urol.* 79: 8-14

Eeles R.A., Durocher F., Edwards, S., et al., The Cancer Research Campaign/British Prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators, Labrie F., Simard J., Narod S.A., Easton D., Foulkes W.D. (1998) *Am. J. Hum. Genet.* 62: 653-658

Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C. (1993) *Cancer* 71:3582-3593

von Eschenbach A., Ho R., Murphy G.P., Cunningham M., Lins N. (1997) *Cancer* 80: 1805-1807

Getzenberg R.H., Light B.W., Lapco P.E., Konety B.R., Nangia A.K., Acierno J.S., Dhir R., Shurin Z., Day R.S., Trump D.L., Johnson C.S. (1997) *Urology* 50: 999-1006

Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. (1994) *J. of the Natl. Cancer Society* 86: 1600-1608

Grönberg H., Xu J., Smith J.R., Carpter J.D., Isaacs S.D., Freije D., Bova G.S., Walsh P.C., Collins F.S., Trent J.M., Meyers D.A., Isaacs W.B. (1997a) *Cancer Res.* 57: 4707-4709

Grönberg H., Isaacs S.D., Smith J.R., Carpter J.D., Bova G.S., Freije D., Jianfeng X., Meyers D.A., Collins F.S., Trent J.M., Walsh P.C., Isaacs W.B. (1997b) *JAMA* 278: 1251-1255

Grönberg H., Damber L, Damber J. (1994) *J. Urol.* 44: 646-650

Grönberg H., Damber L, Damber J. (1996) *Cancer* 77: 138-143

Isaacs W.B., Bova G.S., Morton R.A., et al. (1994) *Seminars in Oncology* 21: 514-521

Isaacs S.D., Kiemenev L.A.L.M., Baffoe-Bonnie A., Beaty T.H., Walsh P.C. (1995) *Journal of the Nat. Cancer Institute* 87: 991-996

Laniado M.E. (1998) *JAMA* 279: 507

McClellan M.W. (1998) *JAMA* 279: 507-508

McIndoe R.A., Stanford J.L., Gibbs M., et al. (1997) *Am. J. Hum. Genet.* 61: 347-353

Monroe K.R., Yu M.C., Kolonel L.N., et al. (1995) *Nature Medicine* 1: 827-829

Narod S.A., Dupont A., Cusan L., Diamond P, Gomez J.-L., Suburu R., Labrie F. (1995) *Nature Medicine* 1: 99-101

Neuhausen S.L., Skolnick M.H., Cannon-Albright L. (1997) *Brit. J. of Urology* 79: 15-20

Page .F., Braun M.M., Partin A.W., Caporaso N, Walsh P. (1997) *Prostate* 33: 240-245

Reichardt J.K.V., Makridakis N., Henderson B.E., Yu M.C., Pike M.C., Ross R.K. (1995) *Cancer Res.* 55: 3973-3975

Roylance R., Spurr N., Sheer D. (1997) *Cancer Biology* 8: 37-44

Smith J.R., Freije D., Carpten J.D., et al., (1996) *Science* 274: 1371-1374

Steinberg G.S., Carter B.S., Beaty T.H., Childs B., Walsh P.C. (1990) *Prostate* 17: 337-347

Taylor J.A., Hirvonen A., Watson M., Pittman G., Mohler J.L., Bell D.A. (1996) *Cancer Res.* 56: 4108-4110

Thibodeau SN, Wang Z, Tester DJ, French AJ, Schroeder JJ, Bissonet AS, Roberts SG, et al. (1997) *Am J Hum Genet Suppl* 61: A297

Valeri A, Berthon P, Fournier G, Buzzi JC, Briollais L, Meria P, Blanché H, et al. (1996) *Prog Urol* 6: 226-235

Visakorpi T., Kallioniemi A.H., Syvänen A., Hyytinen E.R., Karhu R., Tammela T., Isola J., Kallioniemi O. (1995a) *Cancer Res.* 55: 342-347

Visakorpi T., Hyytinen E., Koivisto P., Tanner M., Keinänen R., Palmberg C., Palotie A., Tammela T., Isola J., Kallioniemi O. (1995b) *Nature Genet.* 9: 401-406

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Royer-Pokora
 Institut für Humangenetik
 und Anthropologie
 Postfach 10 10 07
 D-40001 Düsseldorf
 Telefon: 0211/811-2350
 Fax: 0211/811-2538
 Royer@uni-duesseldorf.de