

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Эпидемиология и биология рака предстательной железы

К.П. Хансон, чл.-корр. РАМН, проф., Е.Н. Имянитов, канд. мед. наук

Как показывает анализ современного состояния проблемы, существует стройная цепь генетических и фенотипических изменений, лежащих в основе канцерогенеза в предстательной железе человека.

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [30]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень заболеваемости в отдельных странах существенно различается, причем одно из первых мест по данному показателю занимают США [37]. Самая высокая заболеваемость РПЖ описана в популяции афроамериканцев США (116 на 100000 человек в год), в то время как среди белых мужчин она составляет 71 на 100000 человек в год. Средняя заболеваемость (20–50 на 100000 человек) характерна для Южной Америки и европейских стран, а наиболее низкая заболеваемость РПЖ (<10 на 100000 человек) регистрируется в Японии, Китае и Индии [37]. Как следует из приведенных данных, различия по данному показателю между разными странами весьма значительны (до десятков раз), причем они сохраняются на этом уровне на протяжении длительного времени [25].

Интересно отметить, что среди черного населения Африки РПЖ также встречается редко, что частично может объясняться отсутствием адекватной системы учета заболеваемости [37]. Заболеваемость РПЖ в России сопоставима с таковой в азиатских странах (10–15 на 100000 человек), однако отмечается ее существенный рост, составивший за 90-е годы почти 50% [1, 36]. В Санкт-Петербурге стандартизированный показатель заболеваемости в 1999 г. составил 19,2 на 100000 населения, что несколько выше среднероссийского, но существенно уступает таким регионам, как Архангельская и Томская области (30 и 39 на 100000 соответственно) [1].

Следует отметить, что по результатам аутопсий и простатэктомий обнаруживается значительное превалирование клинически недиагностированных патологических изменений предстательной железы. По данным США, клинически неопределяемые очаги злокачественного перерождения предстательной железы выявляются у 15–30% мужчин старше 50 лет и у 80% мужчин старше 80 лет [6]. Следовательно, РПЖ тесно коррелирует с возрастом, представляющим собой основной фактор риска развития злокачественных новообразований данной локализации. Хотя пренеопластические изменения (простатические интраэпителиальные неоплазии, ПИН) могут быть обнаружены даже у 20-летних мужчин, а для 50-летних они обычны, клинически выявляемый РПЖ редко диагностируется раньше 60–70-летнего возраста [2].

Кроме того, предраковые изменения наблюдаются значительно чаще (примерно у 1 из 3 мужчин), чем РПЖ (у 1 из 9 мужчин). Следовательно, морфологические изменения, свидетельствующие об инициации, проявляются в молодом возрасте, а прогрессия в стадию инвазивной карциномы наступает значительно позже, и далеко не у всех индивидуумов. Очевидно, что значительную роль в определении риска возникновения РПЖ могут играть факторы окружающей среды, и в первую очередь диета [2], что, возможно, лежит в основе различий в уровне заболеваемости в различных странах и регионах [24]. Наследственные факторы имеют отношение примерно к 10% случаев РПЖ и касаются преимущественно ранних стадий заболевания [2]. В настоящее время картированы два локуса семейной предрасположенности на X-хромосоме и в области хромосомы 1q, хотя специфические кандидатные гены пока неизвестны. Кроме того, в некоторых исследованиях статистически доказана ассоциация между раком молочной железы (РМЖ) и РПЖ, однако «вклад» РМЖ-ассоциированных генов BRCA1 и BRCA2 остается пока не до конца ясным [10, 32].

Достоверно установлено, что важное место в канцерогенезе предстательной железы принадлежит системе рецепторов стероидных гормонов. В частности, с возрастом у мужчин отмечается уменьшение соотношения андрогенов к эстрогенам, что может вносить свой вклад в инициацию РПЖ. Однако в центре внимания исследова-

телей находится вопрос о развитии андрогеннезависимого роста карцином предстательной железы.

МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гистологические исследования РПЖ позволили установить те специфические повреждения, которые предшествуют возникновению РПЖ. Предполагается, что прямым предшественником инвазивной карциномы являются простатические интраэпителиальные неоплазии (ПИН). При анализе аллельного дисбаланса установлено, что повреждения при ПИН имеют мультифокальную природу, причем хромосомные аномалии соответствуют таковым при раннем инвазивном раке, хотя несколько менее выражены. Это относится также к маркерам дифференцировки (Е-кадгерин, виментин), изменения которых могут присутствовать на всех стадиях прогрессии РПЖ [14].

С другой стороны, имеют место существенные биологические отличия между ПИН и ранним инвазивным раком. В частности, на стадии ПИН базальная мембрана органа всегда остается интактной, и процесс не проникает в окружающие ткани. Кроме того, не наблюдается увеличения PSA в крови, и процесс ПИН может быть обнаружен только методом биопсии [14].

Очень часто на ранних стадиях канцерогенеза предстательной железы обнаруживаются делеции специфических регионов хромосомы 8p, что описано в 80% случаев РПЖ. Они касаются преимущественно участков 8p12-21 и 8p22, причем делеции в первом из них проявляются на стадиях ПИН и раннего инвазивного рака, в то время как второе повреждение характерно для более поздних стадий РПЖ [22]. Имеются определенные указания на то, что при делеции участка 8p12-21 происходит инактивация гена NKX3.1, причём в экспериментальных условиях эта мутация сопровождается развитием характерных для ПИН нарушений [38]. Таким образом, весьма вероятно, что повреждения NKX3.1 вовлечены в инициацию РПЖ. Однако делеции участков 8p характерны не только для РПЖ, они имеют место также при раке легкого и толстой кишки. Поэтому предполагается, что в упомянутом выше регионе 8p22 также расположены неидентифицированные пока гены-супрессоры, которые, в отличие от специфичного для предстательной железы NKX3.1, могут принимать участие в развитии опухолей более широкого круга локализаций [14].

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИИ РПЖ

Одним из принципиальных генетических событий при прогрессии РПЖ является делеция хромосомного локуса 10q и связанная с этим инактивация гена PTEN. Имеется большое сходство между делецией 10q и описанной выше потерей 8p, как в отношении частоты встречаемости (50–80%), так и распространенности среди опухолей других локализаций [18, 31]. Важное отличие, однако, заключается в том, что делеция 10q – значительно более позднее событие, происходящее на этапе прогрессирования в стадию инвазивного РПЖ [14].

Как упоминалось выше, основное патогенетическое значение данной делеции, по-видимому, связано с инак-

тивацией гена PTEN/ММАС1, расположенного на участке 10q23 [28]. Белок, кодируемый геном PTEN, по своей природе является фосфатазой, способной дефосфорилировать не только белки, но и фосфолипиды. Мутации PTEN лишают белок фосфатазной активности, которая, очевидно, необходима для выполнения туморосупрессорной функции данного гена. Существует предположение, что PTEN функционирует как ген-супрессор, ингибируя сигналы по фосфоинозитол-3-киназному пути. Потеря активности PTEN приводит также к нарушению реакции апоптоза, что установлено на ряде экспериментальных моделей [6]. Наряду с PTEN, другим кандидатным геном, картированным в локусе 10q25, является MX11, который кодирует тус-связывающий белок [14].

В случае делеции хромосомы 13q происходит потеря локуса, несущего ген ретинобластомы (Rb); это событие обнаруживается, по крайней мере, в 50% опухолей предстательной железы [20]. Мутации гена Rb и потеря соответствующего белка обнаруживаются как в локализованном, так и в распространенном РПЖ. Примечательно, что белок Rb необходим для индукции апоптоза под действием андрогенов. В нормальной эпителии предстательной железы выявляется сравнительно невысокий уровень клеточной пролиферации. В противоположность этому, ПИН и ранняя инвазивная карцинома характеризуются 10-кратно ускоренным делением клеток, а в случае распространенного РПЖ происходит также значительное угнетение апоптоза. Нарушения контроля клеточного цикла, по-видимому, характерны для клинически контролируемых стадий развития опухоли, в то время как при распространенном процессе на первый план выступает угнетение апоптоза. Среди нарушений генов регуляции клеточного цикла наибольшее внимание привлекает потеря функции CDK4, ингибитора p27, что приобретает при РПЖ определенное прогностическое значение [21].

Другой регулятор клеточного цикла, p16, также привлекает внимание, так как его изменения находятся в обратной корреляции по отношению к Rb в ряде клеток, в том числе и в клетках эпителия предстательной железы. Тем не менее, в большинстве исследований показано, что мутации p16 в локализованных карциномах предстательной железы редки, однако они выявляются значительно чаще при метастатическом раке [14].

В отличие от p27 и p16, возможная роль других генов клеточного цикла в канцерогенезе предстательной железы недостаточно изучена.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ И ЕГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Хорошо известно, что общепринятым методом лечения распространенного РПЖ является, так называемая андрогенная абляция, вызывающая регрессию опухоли вследствие массивного апоптоза. Однако такое лечение эффективно только в том случае, если опухоль сохраняет чувствительность к андрогенам и прекращает свой рост в их отсутствии.

Значительный клинический интерес представляет проблема потери клетками РПЖ андрогензависимости и связанное с этим состояние андрогеновых рецепто-

ров (АР) [19]. Первоначально предполагали, что андрогеннезависимый рост опухоли обусловлен нарушением экспрессии АР-мРНК и соответствующего белка, так как АР не экспрессируются в агрессивных и метастазирующих опухолях. Оказалось, однако, что экспрессия имеет место, а опухолевые клетки теряют зависимость от андрогенов посредством иного механизма. В самом деле, опухоли содержат мутации в гормон-связывающем домене АР, вследствие чего они приобретают способность взаимодействовать с другими стероидами, не проявляя специфической зависимости от андрогенов. Однако мутации АР обнаруживаются не только в гормон-связывающем домене, но фактически они могут локализоваться на всем протяжении кодирующих последовательностей гена, что проявляется как в первичных, так и в гормон-устойчивых опухолях [14].

Другие мутации, затрагивающие активность АР, включают амплификацию САG повторов, длина которых оказывается обратно пропорциональной чувствительности к андрогенам [7]. Наконец, в случаях, когда количество андрогенов лимитировано, например при андрогенной абляции, преодоление гормонзависимого роста опухоли происходит за счет способности АР взаимодействовать с ростовыми факторами, такими как IGF, FGF, EGF [5].

На стадии распространенного метастазирующего РПЖ важное значение приобретают делеции на хромосоме 17p, затрагивающие супрессорный ген p53 [20]. В ряде работ показано, что наличие мутаций p53, особенно в сочетании с усиленной экспрессией Bcl-2, является плохим прогностическим фактором при РПЖ [14]. В целом, однако, частота мутаций p53 при РПЖ существенно ниже, чем при опухолях других локализаций.

Как отмечалось выше, одной из основных мишеней терапевтического воздействия при РПЖ является иницирование апоптоза. Вполне естественен поэтому интерес к изучению статуса генов, регулирующих данный механизм клеточной гибели. Установлено, что усиленная экспрессия апоптотического гена Bcl-2 является одним из значимых признаков гормон-устойчивости РПЖ и его резистентности по отношению к индукторам апоптоза [23]. Поэтому предпринимаются попытки модулировать экспрессию Bcl-2 в целях увеличения эффективности химиотерапии РПЖ. В целом, однако, следует отметить, что, несмотря на потенциальную важность данной проблемы, состояние генов, регулирующих апоптоз при РПЖ, изучено пока недостаточно.

Статус некоторых онкогенов при РПЖ

Одним из наиболее изученных онкогенов является *ras*, мутации которого встречаются при широком круге злокачественных новообразований. Однако при РПЖ, по крайней мере, в европейской популяции мужчин, мутации *ras* достаточно редки (не более 2,7%), что свидетельствует о том, что данный ген обычно не вовлечен в инициацию и прогрессию новообразований предстательной железы.

Онкоген *c-myc* выполняет в клетке функцию промотора репликации ДНК, регулирует G0/G1 фазу клеточного цикла и осуществляет контроль клеточной дифференцировки [29]. Хотя работ по исследованию *c-myc* при РПЖ немного, имеющиеся данные говорят об от-

сутствии изменений в содержании *c-myc* мРНК и белка в ходе прогрессии данной опухоли.

Хорошо известно, что нарушение функции гена HER2/erbB-2 обнаруживается при очень многих опухолях человека, и важная его роль в канцерогенезе не вызывает сомнений [30]. Этот онкоген кодирует 185 кДа белок трансмембранного тирозинкиназного фактора роста и привлекает особое внимание в связи с успешным применением anti-p185neu антител (герцептина) для лечения резистентных форм РМЖ и рака яичников. В настоящее время, однако, не обнаружено усиленной экспрессии HER2/neu при РПЖ, что, возможно, объясняется определенными техническими причинами, связанными с применением иммуногистохимической методики. Высказывается предположение, что использование более чувствительной методики FISH, возможно, позволит установить, может ли определение HER2/neu приобрести прогностическое значение при обследовании пациентов с РПЖ [29].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Способность к метастазированию является основным свойством агрессивности РПЖ. Генетический контроль метастазирования осуществляется посредством усиленной экспрессии специфических генов, способствующих приобретению опухолью метастатического фенотипа. Проведены масштабные исследования, направленные на выявление кандидатных генов, ответственных за прогрессию РПЖ. В частности, получены данные об ассоциации между экспрессией некоторых генов и приобретением клетками метастатического фенотипа. Одним из таких примеров является ген F24, характеризующийся исключительно высоким уровнем экспрессии в клетках злокачественных линий РПЖ (PC-34D-195) и не экспрессирующийся в линии нормальных клеток (PNT-2) [9]. Наряду с этим, на хромосоме 11p11.2 открыт ген небольшого размера KA11, обладающий специфической активностью в отношении метастазирования. Еще один ген, предположительно ассоциированный с процессом метастазирования, был обнаружен на хромосоме 1 [9].

Кроме сказанного, обращает внимание тот факт, что в клетках карциномы предстательной железы обнаруживаются существенные изменения функциональной активности Na⁺ и K⁺-ионных каналов, что оказывает существенное влияние на поведение клеток. Следовательно, экспрессия белков ионных каналов представляет собой новый тип маркеров метастазирования РПЖ, а возможно, и других опухолей [9]. Не исключено, что ионные каналы, которые уже используются в качестве мишени при лечении некоторых заболеваний (инсульт, гипертония и др.) приобретут терапевтическое значение и при РПЖ.

Гены предрасположенности к РПЖ

Как отмечалось ранее, инициация гистологически обнаруживаемых изменений предстательной железы представляет собой весьма частое явление, причем частота встречаемости данного процесса практически одинакова во всех географических регионах мира. Однако клиническая манифестация опухоли отличается в разных странах очень сильно, что, безусловно, указы-

вает на важную роль факторов окружающей среды и индивидуальной восприимчивости к их влиянию. Особое внимание исследователей уделяется роли генетического фактора в формировании риска развития РПЖ.

В течение последнего десятилетия в онкологии наблюдался огромный прогресс в области изучения механизмов так называемых семейных раков. Случаи явной семейной агрегации были описаны и для новообразований предстательной железы. Первоначально, существенная роль в предрасположенности к семейному РПЖ отводилась генам наследственного рака молочной железы (РМЖ), BRCA1 и BRCA2. Подобные утверждения основывались на данных о повышении частоты РПЖ среди кровных родственников больных РМЖ, а также о случаях РПЖ среди носителей мутации в гене BRCA2. Однако дальнейшие широкомасштабные исследования установили, что значение наследственных повреждений генов BRCA1 и BRCA2 как при семейном, так и при sporadicком РПЖ весьма умеренно [33].

К настоящему моменту выявлено, что, по крайней мере, некоторые случаи семейного РПЖ связаны с зародышевыми мутациями в гене HPC1, локализованном в сегменте 1q24-25 [12]. В других семьях обнаружены наследуемые дефекты гена ELAC2, расположенного на хромосоме 17p [35]. В некоторых родословных передача предрасположенности к данному заболеванию сцеплена с локусом Xq27-28 [26]. Предполагается, что другие значимые гены могут располагаться на хромосомах 10, 12 и 14 [11]. Таким образом, семейный РПЖ, по-видимому, представлен в популяции фенокопиями, т. е. группой заболеваний с одинаковыми клиническими признаками, но разными генетическими механизмами. Следует отметить, что в общей структуре заболеваемости РПЖ семейные формы данной патологии занимают весьма ограниченное место.

Значительно большее внимание уделяется РПЖ-ассоциированным полиморфизмам. К последним относятся неблагоприятные варианты нормальных генов, у носителей которых выявляется умеренное (в 1,5 – 3 раза) повышение риска развития РПЖ. Наиболее воспроизводимые данные получены для полиморфизма

гена-рецептора андрогенов. В частности, определённый риск связан с наследованием аллеля, обладающего малым количеством тринуклеотидных повторов CAG [15]. Интенсивные исследования проводятся также в отношении полиморфизмов гена-рецептора витамина D [4]. Относительно недавно стали появляться сведения о предрасполагающей роли полиморфных вариантов таких участников стероидогенеза, как гены CYP17, CYP11B1, SRD5A2 и др. [8, 13, 34]. Менее убедительными выглядят данные о роли ферментов метаболизма ксенобиотиков, хотя и для них отмечен ряд интересных эффектов [17]. Следует заметить, что изучение роли аллельных полиморфизмов в патогенезе РПЖ обладает огромной перспективой, так как неблагоприятные аллели, по-видимому, участвуют в патогенезе подавляющего большинства случаев РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает анализ современного состояния проблемы, существует стройная цепь генетических и фенотипических изменений, лежащих в основе канцерогенеза в предстательной железе человека. Прослеживаются значительные географические, расовые и семейные различия, отражающиеся на частоте РПЖ и указывающие на важный вклад как генетической предрасположенности, так и факторов окружающей среды. Существует реальная возможность создания модели, которая позволит выделить группы мужчин, заболевание у которых имеет шансы сохранить клинически контролируемый характер, и тех, кто имеет высокую степень риска развития метастатического РПЖ. Информативность большинства молекулярно-биологических тестов остается пока недостаточно ясной; они должны еще пройти испытания в строго контролируемых условиях, а также подвергнуться дальнейшим проспективным клиническим испытаниям и процедуре стандартизации.

Следует, однако, признать, что диагностика РПЖ и прогнозирование его течения и эффективности лечения ограничены генетической неоднородностью заболевания и целым рядом других причин, которые, по-видимому, сегодня неизвестны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. (ред.). Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2000 г. – СПб, 2001. – 23 с.
2. Abate-Shen C., Shen M.M. Molecular genetics of prostate cancer// *Genes Dev.* – 2000 – Vol. 14. – P. 2410–2434.
3. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments// *Europ. J. Urol.* – 1996. – Vol. 29 (suppl. 2). – P. 3–9.
4. Correa-Cerro L., Berthon P., Haussler J. et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer// *Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 105. – P. 281–287.
5. Culiq Z., Hobisch A., Crohaner M.V. et al. Androgen receptor activation in prostatic tumour cell lines by insuline-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor// *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5474–5478.
6. Davies M.A., Koul D., Dhesi H. et al. Regulation of Ant/PKB activity, cellular growth, and apoptosis in prostate carcinoma cells by MDM2/P53// *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 2551–2556.
7. Febbo P.G. Functional significance of the androgen receptor CAG repeat polymorphism// *Prostate J.* – 2000. – Vol. 2. – P. 14–21.
8. Febbo P.G., Kantoff P.W., Platz E.A. et al. The V89L polymorphism in the 5 α -reductase type 2 gene and risk of prostate cancer//

Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 5878–5881.

9. Foster C.S., Cornford P., Forsyth L. et al. The cellular and molecular basis of prostate cancer// *Brit. J. Urol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 171–194.

10. Gastner S.A., DeFoy K.A.F., Harrington P. et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer// *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 4513–4518.

11. Gibbs M., Stanford J.L., Jarvik G.P. et al. A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest// *Amer. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67. – P. 100–109.

12. Goode E.L., Stanford J.L., Chakrabarti L. et al. Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25// *Genet. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 251–275.

13. Habuchi T., Liqing Z., Suzuki T. et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect// *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 5710–5713.

14. Haqqman M.Y., Manoska J.A., Woino K.J., Oesterling J.E. The relationship between prostate intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer. Critical issues// *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 12–22.

15. Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China// *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 5111–5116.

16. Kabalin J.N., McNeal J.E., Price H.M. et al. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other cancers: incidence, histology and morphometric observations// *J. Urol.* – 1985. – Vol. 141. – P. 1091–1094.

17. Kelada S.N., Kardina S.L., Walker A.H. et al. The glutathione S-transferase-mu and -theta genotypes in the etiology of prostate cancer: genotype-environment interactions with smoking// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol. 9. – P. 1329–1334.

18. Kim S.K., Ro J.Y., Kemp B.L. et al. Identification of two distinct tumour-suppressor loci on the long arm of chromosome 10 in small cell lung cancer// *Oncogene.* – 1998. – Vol. 17. – P. 1749–1753.

19. Koivisto D.I., Kolmer M., Visakorpi T., Kalliniemi O.P. Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer// *Amer. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152. – P. 1–9.

20. Li C., Intrealt J., Phelan C. et al. Identification of two distinct deletion regions on chromosome 13 in prostate cancer// *Oncogene.* – 1998. – Vol. 16. – P. 481–487.

21. Maari E., Loda M. Role of p27 in prostate carcinogenesis// *Cancer Met. Rev.* – 1999. – Vol. 17. – P. 337–344.

22. Matsuyama H., Pan J., Skoog L. et al. Deletion mapping of chromosome 8p in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization// *Oncogene.* – 1994. – Vol. 9. – P. 3071–3076.

23. McDonnell T.J., Navone N.H., Troncoso P. et al. Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer// *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157. – P. 569–574.

24. Miller G. Prostate cancer among the Chinese: pathologic, epidemiologic and nutritional considerations// *Advanced therapy of prostate disease* (eds. Resnick M.I., Thompson I.M.) – London: B.C. Decker, 2000. – P. 18–27.

25. Nomura A.M.J., Kolonel L.N. Prostate cancer: a current prospective// *Amer. J. Clin. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 13. – P. 200–227.

26. Peters M.A., Jarvik G.P., Janer M. et al. Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-28// *Hum. Hered.* – 2001. – Vol. 51. – P. 107–113.

27. Prendersagt N.J., Walter P.J. Genetic alteration in prostate adenocarcinoma// *Surg. Oncol. Clin. N. Amer.* – 1995. – Vol. 4. – P. 241–245.

28. Ramasvamy S., Sellers W.R. PTEN: a prostate cancer tumour-suppressor gene. *Prostate J.* – 2000. – Vol. 2. – P. 55–61.

29. Ross J.S., Sheedan C., Harner Bucher A.M. et al. HER2/neu gene amplification status in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization// *Hum. Pathol.* – 1997. – Vol. 28. – P. 827–833.

30. Ruijter E., van De Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma// *Endocrin. Rev.* – 1999. – Vol. 20. – P. 22–45.

31. Saric T., Brcanac Z., Troyer D. et al. Genetic pattern of prostate cancer progression// *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 81. – P. 219–224.

32. Schehl C., Berry R., Schaid D. et al. BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer// *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1371–1375.

33. Sinclair C.S., Berry R., Schaid D. et al. BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer// *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1371–1375.

34. Tang Y.M., Green B.L., Chen G.F. et al. Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls// *Pharmacogenetics.* – 2000. – Vol. 10. – P. 761–766.

35. Tavtigian S.V., Simard J., Teng D.H. et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p// *Nat. Genet.* – 2001. – Vol. 27. – P. 172–180.

36. Trapeznikov N.N., Aksel E.M. Cancer incidence and mortality in Russia and CIS in 1998. – Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center – 2000. – 270 p.

37. Watanabe M., Nakayama T., Shiraiishi T. et al. Comparative studies of prostate cancer in Japan versus United States. A review// *Urol. Oncol.* – 2000. – Vol. 5. – P. 274–283.

38. Xu L.L., Srikantan V., Sesterhenn I.A. et al. Expression profile of an androgen regulated prostate-specific homeobox gene NKX3.1 in primary prostate cancer// *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163. – P. 972–979.