

Yu Tian

Dr. sc. hum.

**Cancer risk prediction and risk-adapted starting age of screening in family members of colorectal cancer patients**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Hermann Brenner

Colorectal cancer is the third most common cancer and the second leading cause of cancer death globally. Despite the success in colorectal cancer screening programs in older adults, colorectal cancer incidence is rising among younger adults in many countries. Moreover, family history in first-degree relatives is well-known to be significantly associated with increased risk of colorectal cancer, especially in younger ages. Screening and early detection of colorectal cancer have proven to effectively reduce incidence and mortality of this cancer. Therefore, it is important to identify high-risk individuals with family history for risk-adapted screening strategies and start screening earlier than the recommended age for the general population.

The study aimed to explore the risk of colorectal cancer in family members of colorectal cancer patients with emphasis on subtypes of second-degree relatives, especially half-siblings, which was lacking in the literature. Given that none of current guidelines of colorectal cancer screening provide evidence-based strategies on starting age of screening by detailed family history in first- and second-degree relatives and detailed age at diagnosis in relatives, this study also intended to provide evidence-based risk-adapted starting ages of colorectal cancer screening for people for a variety of constellations of family history of colorectal cancer.

Based on the world's largest population-based family cancer dataset (Swedish Family Cancer Data) with cancer information on 16,129,429 individuals, 12,829,251 subjects with clear

genealogy were included in the analyses. Out of the 12.8 million study population, 173,796 patients were diagnosed with colorectal cancer during the follow-up from 1958 to 2015. The lifetime (0-79 years) cumulative risk, 10-year cumulative risk and relative risk (standardized incidence ratio) of colorectal cancer among first- and second-degree relatives of cancer patients were calculated and compared. Family history was extracted from record linkage between genealogy data and Swedish Cancer Registry data, which mitigated the underreporting by self-reported family history. The time-varying nature of family history was unprecedentedly considered in these register-based analyses.

The study found that the family history of colorectal cancer in half-siblings is similarly associated with colorectal cancer risk to that in siblings, and the increase in colorectal cancer risk among those with only one affected second-degree relative was rather negligible except for half-siblings. Colorectal cancer risk in a person was substantially increased when both a second-degree relative and a first-degree relative (or even only two second-degree relatives) were affected. The study also provided how many years earlier high-risk people with different family history of colorectal cancer in their first-degree and/or second-degree relatives reach the risk level of the average-risk people at the age of initial mass screening in the general population (age 45, 50, 55, or 60 years, depending on the guidelines in different countries).

The study elucidated that family history of colorectal cancer only in a half-sibling has a much stronger association with increased colorectal cancer risk than in other second-degree relatives, such as a grandparent/uncle/aunt. Having a family history of colorectal cancer in a half-sibling might be handled similarly to having it in a sibling (or in general a first-degree relative). Moreover, the study also presented evidence-based risk-adapted starting ages of colorectal cancer screening. In other terms, this study provided information on how many years earlier than the general population people with family history could potentially be

screened if the mass screening is supposed to be initiated for everyone at a certain benchmark age. The findings could improve current identification of high-risk people and clinical practice, help physicians provide more personalized screening recommendations for individuals with family history of colorectal cancer, and carry high potential for future public health impact, especially in young adults below the milestone age of mass screening in the general population.

Darmkrebs ist weltweit die dritthäufigste Krebsart und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Trotz des Erfolgs von Darmkrebs-Früherkennungsprogrammen bei älteren Erwachsenen, steigt die Inzidenz von Darmkrebs bei jungen Erwachsenen in vielen Ländern an. Eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades geht mit einem signifikant erhöhten Risiko für Darmkrebs einher, vor allem in jüngeren Jahren. Es wurde gezeigt, dass Screening und Früherkennung von Darmkrebs die Inzidenz und Mortalität dieses Krebses senkt. Deshalb ist es wichtig, Risikopersonen mit Familienanamnese für risikoadaptierte Screening-Strategien zu identifizieren, die vor einem Beginn mit dem Darmkrebs-Screening in jüngerem Alter als die Allgemeinbevölkerung profitieren könnten.

Ziel der Studie war es, das Risiko von Darmkrebs für Familienmitglieder von Darmkrebspatienten zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf den in der Literatur wenig untersuchten Subtypen von Verwandten zweiten Grades, insbesondere von Halbgeschwistern, lag. Es sollte auch ein evidenzbasiertes, risikoadaptiertes Anfangsalter für das Darmkrebs-Screening, für Personen mit differenzierten Konstellationen der Familienanamnese ermittelt werden, da keine der aktuellen Leitlinien evidenzbasierte Strategien zum Beginn des Screeningalters, anhand einer detaillierten Familienanamnese bei Verwandten ersten und zweiten Grades und Alters bei Diagnosestellung der Verwandten, vorsieht.

Basierend auf dem weltweit größten bevölkerungsbezogenen Familiendatensatz aus Schweden (Swedish Family Cancer Data), wurde eine Kohortenstudie mit mehr als 16 Millionen Personen im Zeitraum von 1958 bis 2015 durchgeführt. 12.829.251 Probanden mit eindeutiger Genealogie wurden in die Analysen einbezogen, von denen 173.796 an Darmkrebs erkrankten. Das kumulative Lebenszeitrisiko (0-79 Jahre), das kumulative 10-Jahres-Risiko und das relative Risiko (standardisierte Inzidenzrate) für Darmkrebs bei Verwandten ersten und zweiten Grades wurden berechnet und verglichen. Die

Familienanamnese wurde aus der Kombination von Genealogie-Daten und den Daten des schwedischen Krebsregisters extrahiert, wodurch die Untererfassung bei selbst-berichteter Familienanamnese eliminiert wurde. Der zeitlich sich verändernde Verlauf der Familiengeschichte wurde in den Analysen berücksichtigt.

Die Studie ergab, dass das Risiko für Darmkrebs bei einer positiven Familienanamnese bei Halbgeschwistern ähnlich hoch ist wie bei Geschwistern, und dass der Anstieg des Darmkrebsrisikos bei Personen mit nur einem betroffenen Verwandten zweiten Grades, mit Ausnahme von Halbgeschwistern, eher vernachlässigbar war. Das Darmkrebsrisiko einer Person war jedoch erheblich erhöht, wenn ein Verwandter zweiten Grades und ein Verwandter ersten Grades (oder sogar nur ein zweiter Verwandter zweiten Grades) betroffen waren. Die Studie ergab auch, um wie viele Jahre früher Risikopersonen mit einer unterschiedlichen Familiengeschichte von Darmkrebs bei Verwandten ersten und / oder zweiten Grades das Risikoniveau der Menschen mit durchschnittlichem Risiko im Alter des ersten Massen-Screenings in der Allgemeinbevölkerung (von 45, 50, 55 oder 60 Jahren, abhängig von den Richtlinien in verschiedenen Ländern) erreichten.

Des Weiteren ergab die Studie, dass die familiäre Vorgeschichte von Darmkrebs nur bei Halbgeschwistern einen viel stärkeren Zusammenhang mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko aufweist, während dies bei anderen Verwandten zweiten Grades, wie Großeltern, Onkeln und Tanten nicht der Fall war. Deshalb könnte eine familiäre Vorgeschichte von Darmkrebs bei Halbgeschwistern ähnlich gehandhabt werden wie bei Geschwistern (oder im Allgemeinen wie bei Verwandten ersten Grades). Darüber hinaus präsentierte die Studie evidenzbasierte, risikoadaptierte Anfangsalter für das Darmkrebs-Screenings. Mit anderen Worten, in dieser Studie wurde ermittelt, wie viele Jahre früher als in der Allgemeinbevölkerung Personen mit Familienanamnese möglicherweise gescreent werden könnten, wenn das Massen-Screening

für alle Personen ab einem bestimmten Bezugsrisiko initiiert werden soll. Die Ergebnisse würden die derzeitige Identifizierung von Risikopersonen und die klinische Praxis verbessern, Ärzten dabei helfen individuellere Screening-Empfehlungen für Personen mit Darmkrebs mit einer positiven Familienanamnese abzugeben, und würden ein hohes Potenzial für zukünftige Verbesserungen im öffentlichen Gesundheitswesen mit sich bringen, insbesondere für junge Erwachsene, die sich unter dem derzeitigen Alter für das Massen-Screening in der Allgemeinbevölkerung befinden.