

Xing Xu

Dr. sc. hum.

**Familial risk and risk-adapted starting age of screening in relatives of patients with prostate cancer**

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Hermann Brenner

Prostate cancer is the second most common cancer among men and the fifth leading cause of cancer death in the world. Family history has been proposed by various studies to be the strongest risk factor for prostate cancer. Screening or other preventive strategies adapted to key risk factors of prostate cancer may be used to reduce death from prostate cancer, especially early-onset one. Further investigations are needed to provide evidence-based information on risk-adapted starting age of screening for family members of patients with prostate cancer.

In this study, using the world's largest nationwide register-based genealogy information and high-quality cancer registry data from Sweden, the aim was to first investigate the association of family history of prostate cancer and prostatic borderline or in situ neoplasia with the risk of prostate cancer and late-stage or fatal prostate cancer, taking the dynamic nature of family history into account. The ultimate goal of this study was to provide risk-adapted starting ages of screening of prostate cancer for family members of patients with benign, in situ and invasive prostate neoplasms.

Over 12.8 million individuals with genealogical data, and about 1.7 million primary invasive tumors and >0.5 million borderline or in situ tumors were included in the datasets. The dynamic definition of family history was used for analysis and results were compared with

those by the static method. Risk-adapted starting ages of screening for men with different family histories were determined by the ages of reaching the same level of 10-year cumulative risk of men in the general population at different benchmark ages of initiating screening.

During the follow-up from 1958 to 2015, 6,343,727 men were included in this study, out of them 238,196 patients were diagnosed with prostate cancer. In total, 5,756 men were diagnosed with prostatic borderline or in situ neoplasia, 28,644 patients were diagnosed with stage III/IV prostate cancer, and 99,167 patients eventually died of prostate cancer.

This study provides evidence-based information on risk of prostate cancer and aggressive phenotype of prostate cancer for relatives of patients with prostate cancer based on the world's largest register-based nationwide family-cancer datasets using a novel dynamic method. The findings of this study confirm increased risk of prostate cancer and aggressive phenotype of prostate cancer among family members of patients with prostate cancer and the increase in risk with increasing number and younger age at diagnosis of affected relatives. This study also provides novel information on risk-adapted starting ages of screening for relatives of patients with invasive prostate cancer in a real-world setting.

This study also found that having one first-degree relative diagnosed with prostatic borderline or in situ neoplasia is associated with increased risks of developing invasive prostate cancer and dying of prostate cancer, in a magnitude close to having a first-degree relative diagnosed with invasive prostate cancer, introducing a new group of population at high risk of invasive prostate cancer that should be considered in clinical counselling for early detection of

prostate cancer. Accordingly, risk-adapted starting ages of screening were also provided for relatives of patients with prostatic borderline or in situ neoplasia.

Considering the high familial risk in late-stage/fatal prostate cancer, family history remains an important source of information on prostate cancer risk prediction. Clinicians could inform patients with prostate cancer about this possibility and encourage personalized counselling for their relatives. This study provides high-quality evidence-based practical information to supplement current guidelines for prostate cancer screening.

Prostatakrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die fünfhäufigste Krebstodesursache weltweit. In verschiedenen Studien wurde berichtet, dass eine positive Familienanamnese der stärkste Risikofaktor für Prostatakrebs ist. Screening oder andere Präventionsmaßnahmen, die an die Hauptrisikofaktoren von Prostatakrebs anknüpfen, können verwendet werden, um die Mortalität an Prostatakrebs zu verringern, insbesondere bei früh einsetzenden Fällen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um evidenzbasierte Informationen zum risikoadaptierten Anfangsalter für das Screening der Familienangehörigen von Patienten mit Prostatakrebs zu ermitteln.

In dieser Studie sollte unter Verwendung der weltweit umfangreichsten Register-basierten Genealogie-Informationen und hochwertiger Krebsregisterdaten aus Schweden zunächst der Zusammenhang zwischen der Familiengeschichte von Prostatakrebs und Borderline- oder In-situ-Neoplasien mit dem Prostatakrebsrisiko sowie Prostatakrebs im Spätstadium oder tödlich verlaufenden Prostatakrebsfällen, unter Berücksichtigung der dynamischen Veränderung der Familiengeschichte, untersucht werden. Das letztendliche Ziel dieser Studie war es, für Familienmitglieder von Patienten mit gutartigen, in situ oder invasiven Prostataneoplasien ein risikoadaptiertes Anfangsalter für die Teilnahme am Screening zu Prostatakrebs zu ermitteln.

Über 12,8 Millionen Personen mit genealogischen Daten und etwa 1,7 Millionen primärinvasiven Tumoren und mehr als 500.000 Borderline- oder In-situ-Tumoren konnten in die Analysen einbezogen werden. Zur Analyse wurde die dynamische Definition der Familiengeschichte verwendet, und die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen bei Verwendung der statischen Definition der Familiengeschichte verglichen. Das risikoadaptierte Anfangsalter

fürs Screening von Männern mit unterschiedlicher Familienanamnese wurde durch das Alter bestimmt, in dem sie das gleiche kumulative 10-Jahres-Risiko der Männer in der Allgemeinbevölkerung bei verschiedenen Benchmark-Altersgruppen für den Beginn des Screenings erreichten.

Während der Nachbeobachtung von 1958 bis 2015 wurden 6.343.727 Männer in diese Studie eingeschlossen, von denen 238.196 Patienten mit Prostatakrebs diagnostiziert wurden. Insgesamt wurde bei 5.756 Männern eine Borderline- oder eine In-situ-Neoplasie diagnostiziert, bei 28.644 Patienten wurde Prostatakrebs im Stadium III / IV diagnostiziert, und 99.167 Patienten starben schließlich an Prostatakrebs.

Diese Studie liefert evidenzbasierte Informationen zum Prostatakrebsrisiko und zum aggressiven Phänotyp von Prostatakrebs für Verwandte von Patienten mit Prostatakrebs auf der Grundlage der weltweit größten registerbasierten Familienkrebs-Datenbank unter Verwendung einer neuartigen dynamischen Methode der Definition der Familienanamnese. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs und einen aggressiven Phänotyp von Prostatakrebs bei Familienmitgliedern von Patienten mit Prostatakrebs, und das Risiko stieg mit zunehmender Anzahl und jüngerem Alter bei der Diagnose betroffener Verwandter. Diese Studie liefert auch neuartige Informationen zum risikoadaptierten Anfangsalter für das Screening von Verwandten von Patienten mit invasivem Prostatakrebs unter realen Bedingungen.

Diese Studie ergab auch, dass die Diagnose eines Verwandten ersten Grades mit Borderline- oder In-situ-Neoplasie mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von invasivem

Prostatakrebs und an Prostatakrebs zu sterben verbunden ist, und zwar in einer Größenordnung, die dem Risiko bei Diagnose eines Verwandten ersten Grades mit invasivem Prostatakrebs nahe kommt. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Borderline- oder In-situ-Neoplasie sind daher eine weitere Bevölkerungsgruppe mit hohem Risiko für invasiven Prostatakrebs, die in der klinischen Beratung zur Früherkennung von Prostatakrebs berücksichtigt werden sollte.

Dementsprechend wurden auch für Angehörige von Patienten mit Borderline- oder In-situ-Neoplasie risikoadaptierte Anfangsalter des Screenings ermittelt.

Angesichts des hohen familiären Risikos bei Prostatakrebs im Spätstadium bzw. mit tödlichen Verläufen bleibt die Familienanamnese eine wichtige Informationsquelle für die Beurteilung des Prostatakrebsrisikos. Ärzte sollten Patienten mit Prostatakrebs über diese Möglichkeit informieren und eine personalisierte Beratung für ihre Angehörigen fördern. Diese Studie bietet qualitativ hochwertige evidenzbasierte praktische Informationen als Ergänzung zu den aktuellen Richtlinien für das Prostatakrebs-Screening.