



**DSMG**  
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

# Guideline

## Landsdækkende klinisk retningslinje til udredning og opfølgning ved hereditær disposition til prostatacancer

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)  
Dansk Urologisk Selskab (DUS)  
Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA)

Godkendt 01.08.23

Version nr. 1.1

## Indhold

Formål .....	2
Definitioner .....	2
Baggrund .....	2
BRCA2 .....	3
BRCA1 .....	3
Lynch-generne .....	4
PALB2 .....	4
HOXB13 .....	4
CHEK2 .....	4
ATM .....	5
Ikke-genetiske risikofaktorer .....	6
Henvisningskriterier .....	7
Genetisk udredning .....	7
Risikostratificering .....	7
Surveillance .....	8
Referencer .....	9
Supplement .....	12

Arbejdsgruppen består af

### **Fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)**

Overlæge Lotte Krogh, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Karin Wadt, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Afdelingslæge, ph.d. Lise Graversen, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Afdelingslæge, ph.d. Katja V. Pedersen, Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt (Vejle)

Afdelingslæge, ph.d. Christina Daugaard Lyngholm, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

HU-læge, ph.d. Anna Byrjalsen, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (tovholder)

### **Fra Dansk Urologisk Selskab (DUS) & Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA)**

Overlæge og Professor dr.med., ph.d. Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital

Dokumentet er godkendt af medlemmerne af DSMGs onkogenetiske følgegruppe (OnkoGENet) og DUS guidelinen træder i kraft d. 1. november 2023.

Version 1.1

Revision senest 10. oktober 2023.

## Formål

Denne guideline har til formål at estimere en mands risiko for at udvikle klinisk betydende/signifikant prostatacancer, herunder hvilke mænd, der bør tilbydes genetisk udredning og hvilke gener, der som minimum bør undersøges. Guidelinen har desuden til formål at give nationale retningslinjer for surveillance til mænd med øget risiko for tidlig og betydende/signifikant prostatacancer. Et særskilt mål er desuden at strømline udredningen nationalt, så alle patienter får samme tilbud om genetisk udredning og surveillance.

## Definitioner

*Betydende prostatacancer*: defineres her som prostatacancer, som giver anledning til kirurgisk behandling, strålebehandling og/eller medicinsk behandling

*HRD*: Homologous Recombination Deficiency

*ISUP*: International Society of Urological Pathology

*Klinisk signifikant prostatacancer*: defineres her som histologisk Gleason/ISUP grad  $\geq 2$ , volumen  $\geq 0,5$  cc eller ekstraprostatisk vækst

*Kastrationsresistent prostatacancer*: uhelbredelig prostatacancer, progredieret på kastrationsbehandling, hvor målet med behandlingen er livsforlængelse/palliation

*Patogen/sygdomsdisponerende variant*: omfatter germline-varianter, der klassificeres som patogene (klasse 5) eller sandsynligt patogene (klasse 4)

*PLSD*: Prospective Lynch Syndrome Database

*Prostatacancer*: kræft i blærehalskirtlen

*PSA*: Prostata-Specifikt Antigen

## Baggrund

Prostatacancer er den hyppigste cancerform hos mænd med ca. 4500 nydiagnosticerede tilfælde om året i Danmark (<https://www.cancer.dk/prostatakraeft/statistik-prostatakraeft/>). Det kliniske forløb af sygdommen er variabelt og spænder fra klinisk ubetydelig sygdom til kastrationsresistent prostatacancer (Testa et al., 2019).

Populationsstudier har vist at der er en øget risiko for prostatacancer hos slægtninge til afficerede (Beebe-Dimmer et al., 2020; Bratt et al., 2016; Hemminki et al., 2021). Herunder ses særligt høj risiko for mænd med 3 førstegradsslægtninge med prostatacancer (relativ risiko på 3,9, 95% CI 2,2–5,5) (Bratt et al., 2016), men også en familieanamnese med en far og en bror med prostatacancer giver en relativ risiko på 2,7 (95% CI 2,3–3,0) for udvikling af prostatacancer (Hemminki et al., 2021; Whittemore et al., 1995) (Tabel 1).

Studier, der undersøgte forekomsten af patogene germline-varianter med kendt eller mistænkt association med prostatacancer, har vist at op mod 11–12% af mænd med prostatacancer bærer

en sådan patogen germline-variant (Beebe-Dimmer et al., 2020; Pilié et al., 2017; Pritchard et al., 2016). Mænd der dør af prostatacancer har større risiko for at bære en patogen variant i *BRCA1*, *BRCA2* eller *ATM*, sammenlignet med mænd med ikke-klinisk signifikant prostatacancer (Na et al., 2017). Mange af de gener, som er associeret med øget risiko for prostatacancer, er også forbundet med en øget risiko for andre cancerformer. Genetisk udredning har således betydning for vurdering af cancerrisiko og surveillance for både patienten selv, men derudover også for slægtninge af begge køn. For patientens vedkommende kan genetisk udredning også have betydning for mulighederne for targeteret onkologisk behandling. Fx er det vist at, brug af PARP-inhibitor til mænd med kastrationsresistent prostatacancer (hvor patogene varianter i *BRCA2* er driveren) kan medføre længere progressionsfri overlevelse (de Bono et al., 2020; Mohler et al., 2019). PARP-inhibitor er godkendt til behandling af mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer i Danmark ([https://medicinraadet.dk/media/aq4d0p0c/medicinr%C3%A5dets-protokol-for-vurdering-af-olaparib-til-brca-muteret-mcrpc-vers-1-1\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/aq4d0p0c/medicinr%C3%A5dets-protokol-for-vurdering-af-olaparib-til-brca-muteret-mcrpc-vers-1-1_adlegacy.pdf)).

Histopatologisk er størstedelen af cancere i prostata adenocarcinomer, men i sjældne tilfælde ses sarkomer og lymfomer (Humphrey, 2017). De fleste er lokaliseret intraduktalt (duktale prostatacancer udgør således kun 1,3%) (Zhou, 2018).

### **BRCA2**

Flere studier har vist, at mænd, som bærer sygdomsdisponerende germline varianter i *BRCA2*, har signifikant øget risiko for prostatacancer (Kote-Jarai et al., 2011). Mænd med en patogen *BRCA2*-variant har tidligere sygdomsdebut og oftere klinisk signifikant sygdom, hvilket understøtter brugen af PSA-screening for denne patientgruppe (Bancroft et al., 2014). Mænd, der bærer en sygdomsdisponerende variant i *BRCA2* har en relativ risiko for prostatacancer på 7,14 (95% CI 5,33–9,56) før 65 års alderen (Nyberg et al., 2022). For mænd med metastatisk prostatacancer er det fundet, at 11,8% bærer en højpenetrant prostatacancerassocieret genvariant, heraf er lidt under halvdelen fundet i *BRCA2* (Pritchard et al., 2016; Usselman, 2015). Det er desuden vist, at prostatacancer hos mænd med en germline-variant i *BRCA2* udviser høj grad af HRD foreneligt med, at de responderer godt på behandling med PARP-inhibitor (Lotan et al., 2021). I IMPACT-studiet er det vist, at mænd med en sygdomsdisponerende variant i *BRCA2*, som følges med PSA-måling, oftere får påvist prostatacancer på et tidligere tidspunkt, og at canceren oftere er 'klinisk signifikant' sammenlignet med canceren hos mænd, der ikke bærer en sygdomsdisponerende *BRCA2*-variant (Page et al., 2019).

### **BRCA1**

Mænd, der bærer en sygdomsdisponerende variant i *BRCA1* er rapporteret at have en relativ risiko på 1,18 (95% CI 0,95–1,46) for at udvikle prostatacancer (Tabel 1) (Nyberg et al., 2022). Værdien af PSA-screening i denne patientgruppe i forhold til morbiditet og mortalitet, er dog fortsat uafklaret (Page et al., 2019).

### **Lynch-generne**

Et review fra 2014 omhandlende prostatacancer hos mænd, der bærer en sygdomsdisponerende variant i et af MMR-generne, fandt at den kumulerede risiko for prostatacancer blandt disse patienter varierede mellem 4,6% for *PMS2* til 13,8% for *MLH1* (Dominguez-Valentin et al., 2020). Resultater fra IMPACT-studiet har senere bekræftet, at mænd, der bærer en sygdomsdisponerende variant i *MSH2* eller *MSH6*, har højere forekomst af prostatacancer sammenlignet med aldersmatchede kontroller (Bancroft et al., 2021). Data fra PLSD understøtter at varianter i *MSH2* er forbundet med en øget risiko, mens risikoen forbundet med at bære en variant i de andre MMR-gener er mere beskeden (Dominguez-Valentin et al., 2020; Ryan et al., 2014) (Tabel 1).

### **PALB2**

Varianter i *PALB2* har været under mistanke for at øge risikoen for prostatacancer, hvorvidt det forholder sig sådan er fortsat uafklaret (Southey et al., 2016). Flere studier har dog peget på en sammenhæng mellem patogene varianter i *PALB2* og klinisk signifikant prostatacancer (OR 8,05, 95% CI 3,57–18,15) (Wokołorczyk et al., 2021).

### **HOXB13**

Ved GWAS og sekventeringsstudier blev *HOXB13* (lokaliseret i 17q21–22 der ved koblingsanalyser allerede var koblet til prostatacancer), identificeret som et kandidatgen for prostatacancer (Ewing et al., 2012). Varianter i *HOXB13* er sjældne, og er fundet at øge risikoen for prostatacancer. Særligt G84E ses ophobet i familier med prostatacancer, og risikoen for prostatacancer er 4–5 gange højere hos bærere af *HOXB13* G84E (Wei et al., 2020). Bærere af *HOXB13* G84E har tidligere sygdomsdebut og hyppigere familieanamnese med prostatacancer (Beebe-dimmer et al., 2015; Ewing et al., 2012; Kote-Jarai et al., 2015). Hvorvidt *HOXB13* G84E er associeret med mere aggressiv sygdom er uafklaret (Kote-Jarai et al., 2015; Zhang et al., 2016). Kote-Jarai et al. fandt ikke forskel på prognosen for prostatacancerpatienter hhv. med og uden *HOXB13* G84E (Kote-Jarai et al., 2015). I et enkelt studie fandt man, at mænd der både bærer *HOXB13* G84E og *CIP2A* R229Q hyppigere havde aggressiv prostatacancer (Sipeky et al., 2019). Dette er ikke genfundet i studier siden. Det bør pointeres, at *CIP2A* R229Q ikke i sig selv er vist at give øget risiko for prostatacancer.

### **CHEK2**

Ligesom for varianter i andre gener, der koder for proteiner involveret i HRD, er varianter i *CHEK2* også associeret med øget risiko for prostatacancer. Risikoen så i en dansk kohorte af mænd der er heterozygot for c.1100delC ud til at være begrænset til ca. en fordobling (hazard ratio på 2,3, 95% CI 0,6–9,5) ifht. baggrundsbefolkningen (Weischer et al., 2007).

## ATM

Mænd, der bærer sygdomsdisponerende varianter i *ATM*, ser ligeledes ud til at have en let øget risiko for prostatacancer. Et studie af Hall et al. fandt en Odds Ratio på 2,58 (95% CI 1,93–3,44) for udvikling af prostatacancer hos mænd, som var bærere af en patogen variant i *ATM* (Hall et al., 2021).

**Tabel 1.**

**Estimeret risiko for prostatacancer baseret på patogen germline variant eller familiehistorie**

HEREDITÆR DISPOSITION TIL PROSTATACANCER		
	Risiko for prostatacancer	Reference
Mænd i baggrundsbefolkningen	9,1% ved 75 år (kumuleret risiko)	<a href="https://www.cancer.dk/prostatakraeft/statistik-prostatakraeft/">https://www.cancer.dk/prostatakraeft/statistik-prostatakraeft/</a>
<b>Mænd, der bærer en patogen højpenetrant variant</b>		
<i>BRCA2</i>	RR 4,35 (3,5–5,41) alle * RR 7,14 (5,33–9,56) < 65 år RR 3,84 (2,84–5,18) > 65 år	(Nyberg et al., 2020, 2022)
<i>BRCA1</i>	RR 1,18 (0,95–1,46) alle ** RR 1,78 (1,09–2,91) < 65 år RR 0,91 (0,62–1,33) > 65 år	(Nyberg et al., 2020, 2022)
<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	13,8% (8,8–21,7) ved 75 år (kumuleret risiko) 23,8% (17,2–33,2) ved 75 år (kumuleret risiko) 8,9% (3,1–31,0) ved 75 år (kumuleret risiko) 4,6% (0,8–67,5) ved 75 år (kumuleret risiko)	(Dominguez-Valentin et al., 2020)
<i>HOXB13</i> G84E	OR 4,8 (4,0–5,7)	(Wei et al., 2020)
<b>Mænd, der tilhører familier med ophobning af prostatacancer, kumulativ risiko for højrisiko*** prostatacancer &lt; 75 år</b>		
Baggrundsbefolkningen	5,2% (5,1–5,2)	(Bratt et al., 2016)
Én bror med prostatacancer	8,9% (8,2–9,5) (RR 1,7****)	
Far og én bror med prostatacancer	13,8% (11,9–15,6) (RR 2,7)	
Far og to brødre med prostatacancer	20,5% (11,3–28,8) (RR 3,9)	

RR: relativ risiko, OR: odds ratio, ( ) angiver: 95%-confidens interval, \*Non-Ashkenazi Europeans (minus three outliers), \*\*EMBRACE prospektive estimer, \*\*\*Højrisiko prostatacancer: Gleason score > 8, T3–4, PSA ≥ 20ng/ml, N1 og/eller M1, \*\*\*\*RR omregnet fra kumulativ risiko af arbejdsgruppen (se supplement)

## Ikke-genetiske risikofaktorer

I tillæg til familieanamnese og bærertilstand for sygdomsdisponerende genvarianter er der også andre faktorer, som spiller en rolle for en mands risiko for prostatacancer. Risikofaktorerne omfatter:

- 1) Alder: alle mænd vil med alderen udvikle histologiske forandringer i prostatakirtlen (Pernar et al., 2018).
- 2) Etnicitet: mænd med afroamerikansk oprindelse har øget risiko for at udvikle prostatacancer, mens kaukasiske mænds risiko er næststørst efterfulgt af latinamerikanske mænd. Mænd af asiatisk afstamning og indianske mænd har den laveste risiko for at udvikle prostatacancer (Pernar et al., 2018; Rebbeck, 2017). Dødeligheden er størst blandt afroamerikanske mænd (Rebbeck, 2017).
- 3) PSA-måling: studier har vist, at det at have fået målt PSA er associeret med en øget risiko for at få påvist en prostatacancer (Perez-Cornago et al., 2017). PSA-måling er behæftet med øget risiko for overdiagnosticering af ikke-betydende prostatacancer og deraf resulterende overbehandling.

Andre studier har fundet mulig association mellem højt alkoholindtag og risiko for prostatacancer (Bagnardi et al., 2015), men associationen var betragteligt mindre end ovenstående, og dette har ikke kunnet genfindes i alle studier (Perez-Cornago et al., 2017). For diabetikere er der divergerende fund ift. om diabetes i sig selv øger risikoen for prostatacancer (Huang et al., 2014; Perez-Cornago et al., 2017), men mortaliteten ser ud til at være højere i denne patientgruppe (Cai et al., 2014). Rygning er ligeledes en faktor, som er svær endegyldigt at bestemme betydningen af, nogle studier har fundet en øget risiko, mens andre omvendt fandt, at risikoen var nedsat blandt rygere (Perez-Cornago et al., 2017). Endnu andre studier har vist, at der er en sammenhæng mellem rygning (og herunder forskellige rygemønstret) og aggressiviteten af prostatacancer (Jiménez-Mendoza et al., 2018), ligesom der er fundet en sammenhæng mellem rygning og mortalitet for prostatacancerpatienter (Rohrmann et al., 2013).

## Henvisningskriterier

- a. Højpenetrant sygdomsdisponerende variant i *BRCA2*-genet påvist i familien
- b. Patient der opfylder kriterierne for henvisning til udredning for arvelig disposition til mamma- og ovariecancer (<https://dsmg.dk/wp-content/uploads/2023/01/Henvisning-af-personer-mistaenkt-for-arvelig-disposition-til-mammacancer.pdf>)
- c. Patient med klinisk signifikant prostatacancer < 50 år
- d. Familieanamnese med:
  - i. Én førstegradsslægtning\* diagnosticeret med klinisk signifikant prostatacancer < 50 år
  - ii. To førstegradsslægtninge (eller andegradsslægtninge\*\*) fra samme gren af familien, der begge er diagnosticerede med klinisk signifikant prostatacancer < 60 år
  - iii. Tre indbyrdes førstegradsslægtninge med prostatacancer, heraf min. én diagnosticeret med klinisk signifikant prostatacancer < 60 år

\* Førstegradsslægtninge omfatter fædre, brødre og sønner

\*\* Andegradsslægtninge omfatter farfædre og farbrødre, morfædre og morbrødre

Urologer henviser patienter med prostatacancer, som opfylder min. ét af henvisningskriterierne, mens praktiserende læger typisk henviser raske mandlige slægtninge, der opfylder min. ét af henvisningskriterierne.

## Genetisk udredning

På baggrund af stamtræet afgøres det, om der er indikation for at tilbyde patienten screening for patogene genvarianter. Genetisk test udføres optimalt på den person i familien, som har størst sandsynlighed for at bære en patogen variant (fx den mand som var yngst på diagnosetidspunktet, diagnosticeret med klinisk signifikant/kastrationsresistent prostatacancer, eller har fået påvist en somatisk genvariant relateret til udvikling af prostatacancer). Såfremt dette ikke er muligt, kan der foretages indirekte test af patienten. Screening bør som minimum omfatte undersøgelse af *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* og *MSH6*.

## Risikostratificering

På baggrund af resultaterne af den genetiske udredning inddeles patienterne i forskellige risikogrupper.

### Høj risiko for betydende prostatacancer:

Mænd med sygdomsdisponerende (højpenetrant) germline variant i *BRCA2*.

### Let øget risiko for betydende prostatacancer:

Mænd hvis familie opfylder min. ét af følgende kriterier og som er førstegradsslægtning til en mand med prostatacancer:



1. To første- eller andegradsslægtninge med prostatacancer fra samme gren af familien, hvor begge er diagnosticerede med klinisk signifikant prostatacancer før 60-årsalderen
2. Tre indbyrdes førstegradsslægtninge med prostatacancer fra samme gren af familien, hvoraf min. én er diagnosticeret med klinisk signifikant prostatacancer før 60-årsalderen ([https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer/https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca\\_opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer\\_v.1.0\\_admgodk\\_12012023.pdf](https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer/https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/daproca/daproca_opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer_v.1.0_admgodk_12012023.pdf))

**Ikke væsentlig øget risiko for betydende prostatacancer:**

Mænd, som ikke opfylder ovenstående efter genetisk udredning.

**Surveillance**

Jf. DaProCa (Dansk Prostata Cancer Gruppe) (<https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/opsporing-og-diagnostisk-udredning-af-prostatacancer/>) (Van Poppel et al., 2021), anvendes PSA-måling til mænd med høj eller let øget risiko for betydende prostatacancer. I henhold hertil anbefales:

**Mænd med høj risiko for betydende prostatacancer:** henvises til urinvejskirurgisk afdeling mhp. surveillance omfattende PSA-måling, palpation og eventuel billeddiagnostisk undersøgelse (transrektal ultralyds- eller MR-scanning). Anbefalingen gælder den velinformerede mand i aldersgruppen 40–69 år, med forventet restlevetid på 10–15 år. Der udføres surveillance hvert år. Det anbefales at surveillance varetages på en urinvejskirurgisk afdeling.

**Mænd med let øget risiko for betydende prostatacancer:** følges med PSA-måling hvert 2. år via egen læge; dette anbefales mænd i aldersgruppen 45–69 år. Der bør henvises til urinvejskirurgisk afdeling i henhold til vanlige retningslinjer for udredning ved mistanke om prostatacancer (gentagne tilfælde af hæmospermi, hård og asymmetrisk prostata, PSA over aldersrelateret maksimumsværdi (Tabel 2)).

**Mænd uden væsentlig øget risiko for betydende prostatacancer:** anbefales ikke PSA-måling, men patienter med kliniske symptomer på prostatacancer (som anført herover) bør naturligvis henvises til urinvejskirurgisk afdeling.

For mænd med en patogen variant i et MMR-gen (Lynch syndrom) henvises der til guideline for patienter med Lynch syndrom.

For mænd med en patogen variant i *HOXB13* og/eller *BRCA1* anbefales surveillance som udgangspunkt kun såfremt patienten opfylder familiekriterierne ('Let øget risiko for betydende prostatacancer').

**Tabel 2. Grænseværdier for PSA**

Alder	Henvi sning til urologisk udredning obs prostatacancer ved serum-PSA
Under 60 år	>3,0 ng/ml
60–70 år	>4,0 ng/ml
Over 70 år	>5,0 ng/ml

## Referencer

- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, *112*(3), 580–593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Bancroft, E. K., Page, E. C., Brook, M. N., Thomas, S., Taylor, N., Pope, J., McHugh, J., Jones, A. B., Karlsson, Q., Merson, S., Ong, K. R., Hoffman, J., Huber, C., Maehle, L., Grindedal, E. M., Stormorken, A., Evans, D. G., Rothwell, J., Lalloo, F., ... Eeles, R. A. (2021). A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IMPACT): initial results from an international prospective study. *The Lancet Oncology*, *22*(11), 1618–1631. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00522-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00522-2)
- Bancroft, E. K., Page, E. C., Castro, E., Lilja, H., Vickers, A., Sjoberg, D., Assel, M., Foster, C. S., Mitchell, G., Drew, K., Mæhle, L., Axcrone, K., Evans, D. G., Bulman, B., Eccles, D., McBride, D., Van Asperen, C., Vasen, H., Kiemeny, L. A., ... Eeles, R. A. (2014). Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the initial screening round of the IMPACT study. *European Urology*, *66*(3), 489–499. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.003>
- Beebe-Dimmer, J. L., Kapron, A. L., Fraser, A. M., Smith, K. R., & Cooney, K. A. (2020). Risk of prostate cancer associated with familial and hereditary cancer syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(16), 1807–1813. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02808>
- Beebe-dimmer, J., Ph, D., Isaacs, W. B., Ph, D., Zuhlke, K. A., Yee, C., Walsh, P. C., Isaacs, S. D., Anna, M., Ewing, C. E., Humphreys, E. B., Wasim, H., Montie, J. E., & Cooney, K. A. (2015). The Prevalence of the HOXB13 G84E Prostate Cancer Risk Allele in Men Treated with Radical Prostatectomy. *BJU Int.*, *113*(5), 830–835. <https://doi.org/10.1111/bju.12522>.The
- Bratt, O., Drevin, L., Akre, O., Garmo, H., & Stattin, P. (2016). Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*, *108*(10), 1–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw110>
- Cai, H., Xu, Z., Xu, T., Yu, B., & Zou, Q. (2014). Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a meta-analysis of 11 cohort studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *31*(4), 336–343. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2582>
- de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., Chi, K. N., Sartor, O., Agarwal, N., Olmos, D., Thiery-Vuillemin, A., Twardowski, P., Mehra, N., Goessl, C., Kang, J., Burgents, J., Wu, W., Kohlmann, A., Adelman, C. A., & Hussain, M. (2020). Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, *382*(22), 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>
- Dominguez-Valentin, M., Sampson, J. R., Seppälä, T. T., ten Broeke, S. W., Plazzer, J. P., Nakken, S., Engel, C., Aretz, S., Jenkins, M. A., Sunde, L., Bernstein, I., Capella, G., Balaguer, F., Thomas, H., Evans, D. G., Burn, J., Greenblatt, M., Hovig, E., de Vos tot Nederveen Cappel, W. H., ... Møller, P. (2020). Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in Medicine*, *22*(1), 15–25. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>
- Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., Wang, Y., Bizon, C., Yan, G., Gielzak, M., Partin, A. W., Shanmugam, V., Izatt, T., Sinari, S., Craig, D. W., Zheng, S. L., ... Cooney, K. A. (2012). Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*, *366*(2), 141–149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110000>
- Hall, M. J., Bernhisel, R., Hughes, E., Larson, K., Rosenthal, E. T., Singh, N. A., Lancaster, J. M., & Kurian, A. W. (2021). Germline pathogenic variants in the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prevention Research*, *14*(4), 433–440. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

- Hemminki, K., Sundquist, K., Sundquist, J., Försti, A., Hemminki, A., & Li, X. (2021). Familial risks and proportions describing population landscape of familial cancer. *Cancers*, *13*(17), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers13174385>
- Huang, Y., Cai, X., Qiu, M., Chen, P., Tang, H., Hu, Y., & Huang, Y. (2014). Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, *57*(11), 2261–2269. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3361-2>
- Humphrey, P. A. (2017). Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *7*(10), 1–21. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030411>
- Jiménez-Mendoza, E., Vázquez-Salas, R. A., Barrientos-Gutierrez, T., Reynales-Shigematsu, L. M., Labra-Salgado, I. R., Manzanilla-García, H. A., & Torres-Sánchez, L. E. (2018). Smoking and prostate cancer: A life course analysis. *BMC Cancer*, *18*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4065-7>
- Kote-Jarai, Z., Leongamornlert, D., Saunders, E., Tymrakiewicz, M., Castro, E., Mahmud, N., Guy, M., Edwards, S., O'Brien, L., Sawyer, E., Hall, A., Wilkinson, R., Dadaev, T., Goh, C., Easton, D., Goldgar, D., & Eeles, R. (2011). BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British Journal of Cancer*, *105*(8), 1230–1234. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.383>
- Kote-Jarai, Z., Mikropoulos, C., Leongamornlert, D. A., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., Saunders, E. J., Jones, M., Jugurnauth-Little, S., Govindasami, K., Guy, M., Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Neal, D. E., Lane, J. A., Dearnaley, D., Wilkinson, R. A., Sawyer, E. J., Morgan, A., Antoniou, A. C., & Eeles, R. A. (2015). Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes. *Annals of Oncology*, *26*(4), 756–761. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv004>
- Lotan, T. L., Kaur, H. B., Salles, D. C., Murali, S., Schaeffer, E. M., Lanchbury, J. S., Isaacs, W. B., Brown, R., Richardson, A. L., Cussenot, O., Cancel-Tassin, G., Timms, K. M., & Antonarakis, E. S. (2021). Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. *Modern Pathology*, *34*(6), 1185–1193. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00731-4>
- Mohler, J. L., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., D'Amico, A. V., Davis, B. J., Dorff, T., Eastham, J. A., Enke, C. A., Farrington, T. A., Higano, C. S., Horwitz, E. M., Hurwitz, M., Ippolito, J. E., Kane, C. J., Kuettel, M. R., Lang, J. M., McKenney, J., Netto, G., Penson, D. F., ... Freedman-Cass, D. A. (2019). Prostate cancer, version 2.2019. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *17*(5), 479–505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>
- Na, R., Zheng, S. L., Han, M., Yu, H., Jiang, D., Shah, S., Ewing, C. M., Zhang, L., Novakovic, K., Petkewicz, J., Gulukota, K., Helseth, D. L., Quinn, M., Humphries, E., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Wu, Y., Liu, X., Zhang, N., ... Isaacs, W. B. (2017). Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death [figure presented]. *European Urology*, *71*(5), 740–747. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.033>
- Nyberg, T., Frost, D., Barrowdale, D., Evans, D. G., Bancroft, E., Adlard, J., Ahmed, M., Barwell, J., Brady, A. F., Brewer, C., Cook, J., Davidson, R., Donaldson, A., Eason, J., Gregory, H., Henderson, A., Izatt, L., Kennedy, M. J., Miller, C., ... Antoniou, A. C. (2020). Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European Urology*, *77*(1), 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.025>
- Nyberg, T., Tischkowitz, M., & Antoniou, A. C. (2022). BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, *126*(7), 1067–1081. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01675-5>

- Page, E. C., Bancroft, E. K., Brook, M. N., Assel, M., Hassan Al Battat, M., Thomas, S., Taylor, N., Chamberlain, A., Pope, J., Raghallaigh, H. N., Evans, D. G., Rothwell, J., Maehle, L., Grindedal, E. M., James, P., Mascarenhas, L., McKinley, J., Side, L., Thomas, T., ... Eeles, R. A. (2019). Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European Urology*, 76(6), 831–842. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019>
- Perez-Cornago, A., Key, T. J., Allen, N. E., Fensom, G. K., Bradbury, K. E., Martin, R. M., & Travis, R. C. (2017). Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *British Journal of Cancer*, 117(10), 1562–1571. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.312>
- Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12), 1–18. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A030361>
- Pilié, P. G., Johnson, A. M., Hanson, K. L., Dayno, M. E., Kapron, A. L., Stoffel, E. M., & Cooney, K. A. (2017). Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. *Cancer*, 123(20), 3925–3932. <https://doi.org/10.1002/cncr.30817>
- Pritchard, C. C., Mateo, J., Walsh, M. F., De Sarkar, N., Abida, W., Beltran, H., Garofalo, A., Gulati, R., Carreira, S., Eeles, R., Elemento, O., Rubin, M. A., Robinson, D., Lonigro, R., Hussain, M., Chinnaiyan, A., Vinson, J., Filipenko, J., Garraway, L., ... Nelson, P. S. (2016). Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(5), 443–453. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603144>
- Rebbeck, T. R. (2017). Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Seminars in Radiation Oncology*, 27(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.08.002>
- Rohrmann, S., Linseisen, J., Allen, N., Bueno-De-Mesquita, H. B., Johnsen, N. F., Tjønneland, A., Overvad, K., Kaaks, R., Teucher, B., Boeing, H., Pischon, T., Lagiou, P., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Palli, D., Krogh, V., Tumino, R., Ricceri, F., Argüelles Suárez, M. V., ... Key, T. J. (2013). Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*, 108(3), 708–714. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.520>
- Ryan, S., Jenkins, M. A., & Win, A. K. (2014). Risk of prostate cancer in lynch syndrome: A systematic review and meta-Analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(3), 437–449. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1165>
- Sipeky, C., Gao, P., Zhang, Q., Wang, L., Ettala, O., Talala, K. M., Tammela, L. J., Auvinen, A., Wiklund, F., Wei, G., Schleutker, J., Oulu, B., Registry, F. C., Registry, S., Sciences, H., & Microbiology, T. (2019). Synergistic interaction of HOXB13 and CIP2A predispose to aggressive prostate cancer. 24(24), 6265–6276. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0444>. Synergistic
- Southey, M. C., Goldgar, D. E., Winqvist, R., Pylkäs, K., Couch, F., Tischkowitz, M., Foulkes, W. D., Dennis, J., Michailidou, K., van Rensburg, E. J., Heikkinen, T., Nevanlinna, H., Hopper, J. L., Dörk, T., Claes, K. B. M., Reis-Filho, J., Teo, Z. L., Radice, P., Catucci, I., ... Milne, R. L. (2016). PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: Data from COGS. *Journal of Medical Genetics*, 53(12), 800–811. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839>
- Testa, U., Castelli, G., & Pelosi, E. (2019). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines*, 6(3), 82. <https://doi.org/10.3390/medicines6030082>
- Usselman, C. W. N. S. S. J. R. B. (2015). The molecular taxonomy of primary prostate cancer. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Cell*, 163(4), 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>. The
- Van Poppel, H., Roobol, M. J., Chapple, C. R., Catto, J. W. F., N'Dow, J., Sønksen, J., Stenzl, A., & Wirth, M. (2021). Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *European Urology*, 80(6), 703–711. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.07.024>

Wei, J., Shi, Z., Na, R., Wang, C. H., Resurreccion, W. K., Zheng, S. L., Hulick, P. J., Cooney, K. A., Helfand, B. T., Isaacs, W. B., & Xu, J. (2020). Germline HOXB13 G84E mutation carriers and risk to twenty common types of cancer: results from the UK Biobank. *British Journal of Cancer*, *123*(9), 1356–1359. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01036-8>

Weischer, M., Bojesen, S. E., Tybjærg-Hansen, A., Axelsson, C. K., & Nordestgaard, B. G. (2007). Increased risk of breast cancer associated with CHEK2\*1100delC. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.5160>

Whittemore, A. S., Wu, A. H., Kolonel, L. N., John, E. M., Gallagher, R. P., Howe, G. R., West, D. W., Teh, C. Z., & Stamey, T. (1995). Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *American Journal of Epidemiology*, *141*(8), 732–740. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117495>

Wokołorczyk, D., Kluźniak, W., Stempa, K., Rusak, B., Huzarski, T., Gronwald, J., Gliniewicz, K., Kashyap, A., Morawska, S., Dębniak, T., Jakubowska, A., Szwiec, M., Domagała, P., Lubiński, J., Narod, S. A., Akbari, M. R., Cybulski, C., Masojć, B., Gołąb, A., ... Szaśadek, M. M. (2021). PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. *British Journal of Cancer*, *125*(4), 569–575. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01410-0>

Zhang, J., Xiao, L., Qin, Z., Xu, A., Zhao, K., Liang, C., Miao, C., Zhu, J., Chen, W., Hua, Y., Liu, Y., Zhang, C., Yu, Y., Su, S., & Wang, Z. (2016). Association between germline homeobox B13 (HOXB13) G84E allele and prostate cancer susceptibility: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, *7*(41), 67101–67110. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11937>

Zhou, M. (2018). High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*, *31*, 71–79. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.138>

## Supplement

### Omregning fra kumulativ risiko til relativ risiko (RR)

Der er benyttet formler fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430824/>  
RR = P1/P2

Højrisiko PC v. 1 bror m PC i pop. databasen: 8,9% (P1)

Højrisiko PC i baggrundsbefolkning: 5,2% (P2)

RR for PC v. 1 bror m PC i fht. baggr. bef.: 0,089 / 0,052 = 1,7

Højrisiko PC v. 1 far og 1 bror m PC i pop. databasen: 13,8% (P1)

Højrisiko PC i baggrundsbefolkning: 5,2% (P2)

RR for PC v. 1 bror m PC i fht. baggr. bef.: 0,138 / 0,052 = 2,7

Højrisiko PC v. 1 far og 2 brødre m PC i pop. databasen: 20,5% (P1)

Højrisiko PC i baggrundsbefolkning: 5,2% (P2)

RR for PC v. 1 bror m PC i fht. baggr. bef.: 0,205 / 0,052 = 3,9