

Luyao Zhang  
Dr. sc. hum.

## **Testicular and Genital Cancers: Familial Risk, Second Primary Cancers and Causes of Death**

Fach/Einrichtung: Molecular Genetic Epidemiology  
Doktorvater: Prof. Dr. Kari Hemminki

Both testicular and genital cancers are rare cancer. The concordant familial risks for testicular cancer (TC) and genital cancers have been investigated in some of the previous studies. However, data are limited for histological types of TC and for discordant familial risks for TC and genital cancers. Furthermore, while TC and genital cancers treatment have become standardized and with improvements in patient survival, this has been accompanied by an increased risk of second primary cancers (SPCs). Therefore, the aim of this study was to investigate the discordant familial risks for TC and genital cancers and the relative risk (RR) for SPCs, and causes of death among TC and genital cancer patients.

Follow-up and cancer type data were obtained from the nationwide Sweden Family-Cancer Database and includes more than 16.1 million individuals. Relative risks (RRs) were assessed with incidence rate ratios and calculated in the Poisson regression model. The International Classification of Diseases, 7th version (ICD-7) was used to identify cancer types and pathological anatomical diagnosis (PAD) was used to identify histological types.

In familial risks analyses, 30 common cancers were taken as cancer X. RRs for cancer X were estimated in families when FDRs were diagnosed with TC or genital cancers. In the reverse analyses, RRs for TC and genital cancers were estimated in families when FDRs were diagnosed with cancer X. The cancer risks were also estimated by two histological types of TC.

In SPC study, 30 common cancers were also taken as cancer X. RRs for SPC were obtained by comparing incidence rates for SPC X in testicular or genital cancer patients with incidence rates for first cancer X in the background population. In the reverse analyses, RRs for any cancers were estimated when TC and genital cancers as the SPC. In causes of death analyses, all cancer-related deaths were stratified into TC, SPC, 'other cancer' and non-neoplastic causes of death.

The Poisson regression model was adopted to calculate RR and its 95% confidence interval (CIs). Age group, sex, calendar period, socioeconomic (occupational) status, and residential area were covariates, and person-years were the offset.

The findings in familial risk study show breast, lung, prostate, nervous system, ovarian, endometrial cancers, and melanoma were associated with TC. Among these cancers, melanoma in two-way analyses was associated with all TC and seminoma. Furthermore, some of these cancers were related to hormone-dependent, such as prostate, breast, ovary, and endometrium cancers. Genital cancers were associated with its concordant cancer. Bone, ovary, and thyroid gland cancers were associated with male genital cancer. Anal, liver, nose, lung, unspecified uterus, and urinary bladder cancers were associated with female genital cancer.

In the SPC study, overall RRs of SPCs (excluding second TC) were increased, including a high risk for 7 solid cancers (i.e., prostate, kidney, skin (squamous cell), thyroid gland, urinary bladder, colorectal, connective tissue cancers), non-Hodgkin lymphoma, and leukemia. However, it is worth noting, half of these cancers were late-onset cancer. In SPC after male genital cancer, the RR for anal cancer is the only increased. However, SPCs (e.g., upper aerodigestive tract, lung, cervical, and connective tissue cancers) after female genital cancer, RRs were all increased among the above cancers, but except to anal cancer. The main cause of death in TC patients is SPC, which is also the leading cause of death in genital cancer patients.

The complete coverage of the cancer registry and the 'Multigeneration Register' in Sweden allowed this study can be carried out smoothly. The study may provide valuable information for identifying new cancer susceptibility genes, which might optimize genetic counseling. Furthermore, this study might assist in accurately estimating the risk of developing SPC after treatment of first primary cancer in order to enhance monitoring programs. It will also facilitate the investigation of other future therapies, which might be essential for reducing the risk of second primary cancers.

Hodenkrebs und Genitalkrebs sind seltene Krebsarten. In einigen vergangenen Studien wurden die konkordanten familiären Risiken für Hodenkrebs und Genitalkrebs untersucht. Daten sind jedoch für histologische Typen von Hodenkrebs und für diskordante familiäre Risiken von Hodenkrebs und Genitalkrebs begrenzt. Während die Behandlung von Hoden- und Genitalkrebs standardisiert ist und sich die Überlebensrate der Patienten verbessert, geht dies mit einem erhöhten Risiko für zweiten Primärtumor (second primary cancer, SPC) einher. Ziel dieser Untersuchung war es, Erkenntnisse über familiäre Risiken von Hoden- und Genitalkrebs mit diskordantem Krebs zu gewinnen. Weiterhin sollte das relative Risiko (RR) für einen zweiten Primärtumor (SPC) sowie die Todesursache unter Patienten mit Hodenkrebs und Genitalkrebs untersucht werden.

Follow-Up- und Krebsarten-Daten wurden von der landesweiten Sweden Family-Cancer Database für mehr als 16.1 Millionen Personen entnommen. Die relativen Risiken (RRs) wurden mit Inzidenzraten bewertet, und mit Hilfe des Poisson-Regressionsmodells berechnet. ICD-7 wurde zur klinischen Klassifizierung der Krebsart und die pathologisch-anatomische Diagnostik zum histologischen Nachweis verwendet.

In Analysen von familiäre Risiken wurden die 30 häufigsten Krebserkrankungen als Krebs X angesehen. Die relativen Risiken für Krebs X wurden bei Verwandten ersten Grades mit diagnostiziertem Hodenkrebs oder Genitalkrebs geschätzt, während die

RRs für Hodenkrebs und Genitalkrebs bei Verwandten ersten Grades mit diagnostiziertem Krebs X in Umkehranalysen erhoben wurden. Das Krebsrisiko wurde auch durch zwei histologische Typen von Hodenkrebs geschätzt.

In der Studie über die SPCs wurden 30 häufige Krebserkrankungen als Krebs X genommen. Die RRs für einen SPC wurden erhalten, bei Vergleich von Inzidenzraten eines SPC X in Hoden- oder Genitalkrebspatienten mit den Inzidenzraten für einen initialen Primärtumor X in der selben Population. In den Umkehranalysen wurden die RRs des SPCs von Hoden- oder Genitalkrebs mit jedem Krebs als ersten Primärtumor geschätzt. Bei den Todesursachenanalysen wurden alle krebsbedingten Todesfälle in TC, SPC, „sonstige Krebsarten“ und nicht neoplastische Todesursachen unterteilt.

Das Poisson-Regressionsmodell wurde zur Abschätzung der RRs und des 95%-Konfidenzintervalls (KI) verwendet. Als Kovariaten wurden Altersgruppe, Zeitraum, Geschlecht, sozioökonomischer Status und Wohngebiet angenommen, während die Personenjahre den Offset darstellten.

Die Ergebnisse der familiären Risikostudie zeigen, dass Brust-, Lungen-, Prostata-, Ovarial-, Endometrial-Krebs sowie neuronale Tumore und Melanome mit Hodenkrebs assoziiert wurden. Melanome wurden in Zwei-Weg-Analysen in Zusammenhang mit allen Hodenkrebsarten u.a. Seminomen gebracht. Außerdem waren einige dieser Krebsarten mit hormon-abhängigen Krebsarten wie Prostata-, Brust-, Ovarial- und Endometrial-Krebs assoziiert. Genitalkrebs wurde mit Konkordanter Krebs assoziiert.

Bei den diskordanten Krebserkrankungen wurden Knochen-, Ovarial- und Schilddrüsenkrebs mit männlichen Genitalkrebs assoziiert. Anal-, Leber-, Nasen-, Lungen-, unspezifischer Gebärmutter- und Harnblasenkrebs wurden mit weiblichen Genitalkrebs assoziiert.

Die Ergebnisse der SPC-Analysen deuteten darauf hin, dass die Gesamt-RR der SPC (ohne den zweiten Hodenkrebs) nach Hodenkrebs zugenommen hatten. Einschließlich wurden RRs für Prostata-, Nieren-, Schilddrüsen-, Haut- (Plattenepithelzelle), Harnblasen-, Dickdarm- und Bindegewebskrebs sowie Non-Hodgkin-Lymphom und Leukämie erhöht. Darüber hinaus handelte es sich bei der Hälfte dieser um Krebserkrankungen mit einem hohen Erkrankungsalter. In SPCs nach dem männlichen Genitalkrebs war das Relative Risiko für Analkrebs lediglich erhöht. Die RRs für SPCs der oberen Luft- und Speisewege, der Lunge, des Gebärmutterhalses und des Bindegewebes nach einem weiblichem Genitalkarzinom waren erhöht, jedoch mit Ausnahme von Analkrebs. Die Todesursache bei Hodenkrebs-Patienten ist hauptsächlich der SPC, der auch die Haupttodesursache generell bei allen Patienten mit Genitalkrebs ist.

Durch die vollständige Abdeckung des Krebsregisters und des Multigenerationsregisters in Schweden kann diese Studie problemlos durchgeführt werden. Die Studie kann wertvolle Informationen zur Identifizierung neuer Gene für Krebsanfälligkeit liefern, die die genetische Beratung optimieren könnten. Darüber hinaus kann diese Studie dazu beitragen, das Risiko für die Entwicklung von SPC nach der Behandlung des ersten primären Krebses genau zu schätzen, um Überwachungsprogramme zu verbessern. Es wird auch die Untersuchung zukünftiger Therapien erleichtern, die wesentlich für die Verringerung des Risikos von sekundären Primärkarzinomen sein können.