

Mirja Elisa Grafetstätter

Dr. sc. hum.

Biomarkers of hemostasis and cancer risk

Findings from the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Heidelberg Study

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. Rudolf Kaaks

Verschiebungen des hämostatischen Gleichgewichts werden mit Tumorprogression und Metastasierung in Verbindung gebracht. Dagegen ist der Einfluss gerinnungsfördernder Faktoren in frühen Phasen der Krebsentstehung derzeit weitestgehend ungeklärt. Neben indirekter Evidenz aus Studien, in denen die Nutzung von gerinnungshemmendem, niedrig-dosiertem Aspirin, mit geringeren Krebsrisiken assoziiert war, zeigten sich in wenigen prospektiven epidemiologischen Studien Zusammenhänge zwischen dem Gerinnungsfaktor Fibrinogen und erhöhten Krebsrisiken. Gleichzeitig werden einem günstigen Lebensstil (Rauchverzicht, regelmäßige Bewegung, pflanzenbasierte Ernährung) gerinnungshemmende Eigenschaften zugesprochen, weswegen Veränderungen der Hämostase ein mögliches Bindeglied zwischen Lebensstil und Krebsrisiko und somit einen Ansatzpunkt für primärpräventive Lebensstilmaßnahmen darstellen könnten.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Blutgerinnung, Lebensstil und Krebsrisiko zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Dissertation anhand von Daten der prospektiven European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg Studie fünf Marker einer erhöhten Thrombozyten-Aktivierung und einer stärkeren Blutgerinnungsneigung (Fibrinogen, Glykoprotein IIb/IIIa, P-Selektin, Thrombomodulin and Thrombopoietin) in Relation zu Risiken für häufige Krebserkrankungen (Brust-, Prostata-, Darm- und Lungenkrebs) ausgewertet. Im Vorfeld der Hauptanalysen wurde in einer Teilstichprobe eine ausreichende biologische Reproduzierbarkeit der Marker nachgewiesen. Multivariable Cox Regressionsanalysen ergaben starke signifikante Zusammenhänge zwischen den Plasmakonzentrationen von Fibrinogen (Hazard Ratio höchstes vs. niedrigstes Quartil: 1.91 [95 % Konfidenzintervall: 1.09, 3.34]) sowie P-Selektin (2.51 [1.39, 4.52]) und dem Lungenkrebsrisiko. Unter Rauchern waren die Plasmakonzentrationen beider Marker erhöht und Mediationsanalysen deuteten darauf hin, dass Fibrinogen und P-Selektin teilweise das

Rauch-abhängige Lungenkrebsrisiko vermitteln könnten. Das Hinzufügen beider Marker zum etablierten PLCO_{m2012} Modell führte zu einer leichten Verbesserung der Lungenkrebsrisikoprädiktion.

Zwischen Fibrinogen und P-Selektin und den Risiken für Brust-, Darm-, und Prostatakrebs zeigten sich allerdings keine Assoziationen. Weiterhin waren Glykoprotein IIb/IIIa, Thrombomodulin and Thrombopoietin in der vorliegenden Arbeit nicht mit einem erhöhten Auftreten häufiger Krebsarten verbunden. Sensitivitätsanalysen suggerierten eine inverse Assoziation zwischen Thrombopoietin und Darmkrebs unter Männern, wobei biologische Mechanismen, die einer möglichen Geschlechtsheterogenität zugrunde liegen könnten, nicht bekannt sind. Obwohl Thrombomodulin und Thrombopoietin mit einem günstigeren Lebensstil assoziiert waren, gab es keine Hinweise darauf, dass diese Faktoren lebensstilbedingte Krebsrisiken vermitteln könnten. Die Zusammenhänge zwischen Fibrinogen bzw. P-Selektin mit dem Lungenkrebsrisiko stehen im Einklang mit der vordefinierten Hypothese, dass erhöhte Thrombozytenaktivierung und verstärkte Blutgerinnung Krebsrisikofaktoren darstellen. Die fehlenden Assoziationen mit dem Auftreten von Brust-, Prostata- und Darmkrebs hingegen, sprechen dagegen, dass Fibrinogen und P-Selektin allgemeine Krebsrisikofaktoren sind. Aufgrund der höheren Plasmakonzentrationen von Fibrinogen und P-Selektin unter Rauchern kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Marker nicht-erfasste Variationen des mittels Fragebogen erhobenen Rauchstatus reflektieren. Andererseits könnten sie zumindest teilweise das durch Rauchen induzierte Lungenkrebsrisiko vermitteln. Ungeachtet dessen, könnten Fibrinogen und P-Selektin hilfreich für die Identifizierung von Hochrisikogruppen im Rahmen des Vor-Screenings von Lungenkrebs sein, vorbehaltlich einer Replikation der vorliegenden Ergebnisse durch weitere Studien.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Dissertation nicht für einen allgemeinen Zusammenhang zwischen hämostatischen Veränderungen und erhöhten Krebsrisiken. Sie deuten eher darauf hin, dass es eine spezifische Beziehung zwischen Fibrinogen und P- Selektin - Markern eines prothrombotischen Gefäßzustands bzw. einer erhöhten Blutgerinnungsneigung - und einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs gibt.