

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Zusammenhang  
zwischen Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor  
und  
prognostisch wichtigen Parametern  
bei urologischen Tumoren**

Susanne A. Eibl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend  
2. Priv.-Doz. Dr. N. H. J. Zantl

Die Dissertation wurde am 15.04.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2008 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Fragestellung .....	12
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>14</b>
2.1 Blutgruppe und Rhesusfaktor .....	14
<b>2.2 Klinische Daten der Patienten mit Prostatakarzinom.....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Familienanamnestischer Status der Prostatakarzinompatienten .....	15
2.2.2 Klassifizierung des prostataspezifischen Antigens .....	15
2.2.3 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation .....	16
2.2.4 Einteilung der Tumordifferenzierung .....	19
2.2.5 Zweitumor .....	20
2.2.6 Nachsorge .....	20
<b>2.3 Klinische Daten bei Patienten mit Harnblasenkarzinom .....</b>	<b>21</b>
2.3.1 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation .....	21
2.3.2 Einteilung der Tumordifferenzierung .....	23
2.3.3 Zweitumor .....	24
2.3.4 Nachsorge .....	25
<b>2.4 Klinische Daten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation .....	26
2.4.2 Einteilung nach der Tumordifferenzierung .....	27
<b>2.5 Datenerfassung .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Statistik.....</b>	<b>28</b>

<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Prostatakarzinoms.....</b>	<b>30</b>
3.1.1 Alter bei Diagnosestellung .....	30
3.1.2 Familienanamnese .....	30
3.1.3 PSA-Wert bei Diagnosestellung.....	31
3.1.4 Tumorausbreitung und Resektionsstatus .....	32
3.1.5 Grading und Gleason-Score .....	34
3.1.6 Zweittumor .....	35
3.1.7 Progressfreie Überlebensrate .....	35
<b>3.2 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Prostatakarzinoms.....</b>	<b>37</b>
3.2.1 Alter bei Diagnosestellung .....	37
3.2.2 Familienanamnese .....	37
3.2.3 PSA-Wert bei Diagnosestellung.....	38
3.2.4 Tumorausbreitung und Resektionsstatus .....	39
3.2.5 Grading und Gleason-Score .....	40
3.2.6 Zweittumor .....	41
3.2.7 Progressfreie Überlebensrate .....	42
<b>3.3 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Harnblasenkarzinoms .....</b>	<b>43</b>
3.3.1 Alter bei Diagnosestellung .....	43
3.3.2 Tumorausbreitung.....	44
3.3.3 Grading .....	45
3.3.4 Zweittumor .....	46
3.3.5 Progressfreie Überlebensrate .....	47
<b>3.4 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Harnblasenkarzinoms .....</b>	<b>48</b>
3.4.1 Alter bei Diagnosestellung .....	48
3.4.2 Tumorausbreitung.....	49
3.4.3 Grading .....	50
3.4.4 Zweittumor .....	51
3.4.5 Progressfreie Überlebensrate .....	52
<b>3.5 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Nierenzellkarzinoms .....</b>	<b>53</b>
3.5.1 Alter bei Diagnosestellung .....	53
3.5.2 Tumorausbreitung.....	54
3.5.3 Grading .....	55

<b>3.6 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Nierenzellkarzinoms .....</b>	<b>56</b>
3.6.1 Alter bei Diagnosestellung .....	56
3.6.2 Tumorausbreitung.....	57
3.6.3 Grading.....	58
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>60</b>
4.1 Vergleich mit bisherigen Studien zu dem Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Karzinomerkrankungen .....	60
4.2 Vergleich mit bisherigen Studien zu dem Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und Karzinomerkrankungen .....	72
4.3 Vergleich mit bisherigen Studien zur Antigenexpression .....	76
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	81
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>83</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>7 Danksagung.....</b>	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

DRU	digitorektale Untersuchung
G	Grading
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
M	Metastasen
N	Lymphknoten
P	pathologisch gesichert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R	Residualtumor
T	Tumor
UICC	Union internationale contre le cancer

# 1 Einleitung

In der Literatur findet man seit Anfang der 50er Jahre vermehrt Untersuchungen, welche die Blutgruppe und wenig später den Rhesusfaktor in Beziehung zu Krebserkrankungen setzten. Durch eine Vielzahl an Studien verschiedener Forscher wird inzwischen die Blutgruppe A als relevanter Einflussfaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms angesehen. Angeführt 1953 von Aird, Bental und Roberts [3] entdeckten in den folgenden dreizehn Jahren 55 weitere Forschergruppen, dass Patienten mit Magenkarzinomen überdurchschnittlich häufiger die Blutgruppe A haben als eine andere Blutgruppe [52]. Wie in der neuesten Studie von Sharara 2006 [123] wurde seitdem ein Zusammenhang mit der Blutgruppe A in sehr vielen weiteren Studien mittels unterschiedlicher Methoden bestätigt. Weit weniger Forschung wurde im Hinblick auf den Rhesusfaktor betrieben. Dazu präsentierten unter anderem Mayer et al 1997 [89] für Patienten mit einem negativen Rhesusfaktor eine erhöhte Rezidivgefahr und schlechtere Überlebenszeiten bei Magenkarzinomen verglichen mit Patienten mit einem positiven Rhesusfaktor. Heute liegen zu vielen anderen Tumorentitäten Analysen vor, in denen untersucht wurde, ob Verbindungen zwischen Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor und Karzinomerkkrankungen bestehen. Die Ausführungen zu urologischen Tumoren sind dabei für die vorliegende Studie von größtem Interesse. Frühe Studien zum Prostatakarzinom belegten höhere Patientenzahlen mit der Blutgruppe A [16, 41] und einem negativen Rhesusfaktor [24]. Die meisten Forschungsergebnisse zu den Zusammenhängen zwischen der Blutgruppe und einem Harnblasenkarzinom, wie die von Raitanen M. P. und Tammela 1993 [112], deckten für Patienten mit der Blutgruppe 0 schlechtere Bedingungen, wie zum Beispiel niedrigere Überlebensraten auf. Desai und Brown [39] fanden 1980 bei ihren Patienten mit einem Nierenzellkarzinom die Blutgruppen A Rhesus negativ, 0 Rhesus negativ und B Rhesus positiv häufiger und die Blutgruppe 0 Rhesus positiv seltener als erwartet. Laut O'Connell und Christenson [101] ist unter den Patienten mit einem seminomatösen Hodentumor am häufigsten die Blutgruppe A anzutreffen. Zusätzlich von Interesse sind hier auch die Analysen zu Tumoren, die eine Beziehung zu urologischen Krebserkrankungen aufweisen. So beschrieben beispielsweise Holdsworth et al [63] 1985 ein niedrigeres Risiko für Patientinnen mit

der Blutgruppe A und 0, an Brustkrebs zu versterben. Zudem hatten die Patientinnen mit Brustkrebs von Speiser [127] 1958 häufiger einen positiven Rhesusfaktor als erwartet. Schon 1957 postulierte Langmann [78], dass Patientinnen mit einem Cervixkarzinom öfter die Blutgruppe A haben als die Kontrollgruppen. Ähnliche Resultate findet man in den Studien von Helmbold [61] zu Ovarialkarzinomen, von Hartmann und Rex-Kiss [59] zu Endometriumskarzinomen und von Speiser [127] zu Plattenepithelkarzinomen der Vulva. McConnell et al [90] beschrieben 1954 erstmals eine Interaktion zwischen der Blutgruppe A und kleinzelligen Lungenkarzinomen und Cerny et al [25] zeigten 1992, dass im Vergleich mit Kontrollgruppen häufiger Rhesusfaktor negative Patienten von einem kleinzelligem Bronchialkarzinom betroffen sind.

Im Gegensatz zu den Studien über das Magenkarzinom liegen zu den anderen Tumorentitäten sehr viel weniger Ergebnisse vor, die zudem nicht in gleichem Maße konstant ausfallen. Durch eine Vielzahl an weiteren Forschungen könnte es allerdings gelingen, auch für diese den Zusammenhang zu Blutgruppe oder Rhesusfaktor zu erarbeiten. Zu diesem Zweck sollen in der vorliegenden Studie Daten von Patienten mit Prostatakarzinomen, Harnblasenkarzinomen und Nierenzellkarzinomen, deren Blutgruppe und Rhesusfaktor bekannt waren, zusammengetragen und ausgewertet werden.

Blutgruppen beschreiben genetisch bedingte, antigene Eigenschaften des Blutes, die eine serologische Unterscheidung verschiedener Antigene innerhalb eines jeweiligen Blutgruppensystems ermöglichen. Die heute etwa 600 bekannten Blutgruppenmerkmale werden zurzeit 29 Blutgruppensystemen zugeordnet. Das AB0-System und das Rhesus-System besitzen die höchste Antigenität und haben daher die größte Bedeutung.

Beim AB0-System sind die Antigene weit verbreitet und finden sich nicht nur auf den Erythrozyten, sondern auf den meisten Zellen des menschlichen Körpers, weshalb sie als "Histo-Blood-Groups" bezeichnet werden. Die Expression der Antigene kann jedoch während der Entwicklung und Differenzierung einer Zelle Veränderungen unterliegen. Bei malignen Geweben wird daher oft eine überschießende oder fehlende Expression beobachtet.

Als wichtigster Faktor im Rhesus-System gilt im klinischen Alltag vor allem der Rhesusfaktor D, da er bei Unverträglichkeiten zu starken Reaktionen des Immunsystems führen kann. Individuen mit einem nachweisbaren Rhesusfaktor D werden als positiv bezeichnet, die ohne als negativ.

Das Gen für die ABO-Blutgruppenmerkmale liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 9 bei 9q34.1 - q34.2, die Gene für die Rhesusfaktormerkmale liegen in enger Nachbarschaft auf dem Chromosom 1p36.2 - p34.

Über 40 % der Mitteleuropäer haben die Blutgruppe A, knapp 40 % die Blutgruppe O, gut 10 % die Blutgruppe B und rund 5 % die Blutgruppe AB. Der Rhesusfaktor ist bei 85 % der Europäer positiv. Bei den Ureinwohnern Amerikas kommt die Blutgruppe O in über 90 % vor. In der zentralasiatischen Bevölkerung findet sich die Gruppe B in über 20 %. Die Anthropologen können aus dem Vorkommen und der Verteilung der Blutgruppen in der Erdbevölkerung bestimmte Schlüsse zu der Herkunft und Vermischung von Bevölkerungsgruppen ziehen. Am häufigsten ist in Deutschland die Blutgruppe A positiv vertreten, gefolgt von den Blutgruppen O positiv, B positiv, A negativ, O negativ, AB positiv, B negativ und AB negativ. Unterschiede in der Blutgruppenverteilung zwischen Männern und Frauen sind nicht gegeben.

**Das Prostatakarzinom** ist mit 22,3 % aller bösartigen Neubildungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Laut den jährlichen Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) von 2008 [116] erkranken in Deutschland 58.570 Männer an einem Prostatakarzinom und über 11.000 Männer sterben daran. Mit 10,1 % aller zum Tode führenden Krebserkrankungen nimmt es die dritte Stelle hinter dem Bronchial- bzw. Kolonkarzinom ein. Im internationalen Vergleich liegt die Neuerkrankungsrate in Deutschland deutlich hinter denen in den USA und in Schweden und nur knapp hinter denen in Kanada und in der Schweiz. Der steile Anstieg der Neuerkrankungsrate für klinisch manifeste Prostatakarzinome seit dem Ende der 80er Jahre wird neben der höheren Lebenserwartung der Bevölkerung - das Alter zählt einem der Hauptrisikofaktoren - hauptsächlich auf den Einsatz neuer diagnostischer Methoden, wie zum Beispiel die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt. Ob mit einer Einführung eines PSA-Screenings eine Abnahme



der Sterberate erreicht wird, konnte bis jetzt noch nicht eindeutig belegt werden. Klärende Studienergebnisse werden bis 2010 erwartet. [116]

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt bei etwa 69 Jahren. Der Vergleich von altersspezifischen Inzidenzen zeigt eine Risikozunahme mit steigendem Alter. In der Altersgruppe von 45 bis 49 Jahren beträgt die Erkrankungsrate 13,6 pro 100.000 Einwohner und steigt in der Altersgruppe von 75 bis 79 auf den Höchstwert von 758,5 pro 100.000 Einwohner an. Die Prognose hängt größtenteils davon ab, ob eine langsam fortschreitende oder eine aggressive, metastasierende Verlaufsform vorliegt. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 87 %. [116]

Als bekannte und wichtige Risikofaktoren gelten hohes Alter, fett- und kalorienreiche Ernährung, ethnische Zugehörigkeit und eine genetische Disposition.

Die Fall-Kontroll-Studie von Bravo et al [17] verdeutlicht, dass die Entstehung eines Prostatakarzinoms in engem Verhältnis mit fett- und kalorienreicher Ernährung steht. Ergänzend wiesen Whittemore et al 1995 [142] nach, dass bei Asiaten, die als Jugendliche in die USA emigriert waren und dort über 25 Jahre gelebt hatten, sich die Inzidenzraten nahezu an das Erkrankungsrisiko der US-Bevölkerung angeglichen hatten. Die Korrelation mit ethnischen Faktoren wurde in Studien an Afroamerikanern untersucht, die in den USA aufgewachsen waren und deren Lebensweise sich nicht von der der weißen Bevölkerung unterschied. Immunbiologische Untersuchungen zeigten bei Afroamerikanern, deren Inzidenzraten deutlich höher liegen als die der weißen Amerikanern, dass diese vermehrt Gene exprimieren, die bei der Bildung von Metastasen beteiligt sind [139]. Als weiteres genetisches Risiko beobachtete Woolf 1960 [143] eine familiäre Häufung. Zu dieser Thematik publizierte Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass die familiäre Disposition zu einem der stärksten Risikofaktoren zählt.

**Das Harnblasenkarzinom** ist der häufigste maligne Tumor des Harntraktes und nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste des Urogenitalsystems. Schätzungen der GEKID [116] zufolge erkranken in Deutschland 28.750 Menschen pro Jahr. Männer sind im Vergleich zu Frauen etwa dreimal häufiger betroffen. Es ist für etwa 3,2 % aller Krebstodesfälle der Männer und für etwa 2,7 % der der Frauen verantwortlich. In den westlichen Industrieländern treten die meisten Neu-

erkrankungen bei den Frauen in Deutschland auf, während sie bei den Männern auf dem dritten Platz nach den Niederlanden und Italien liegen. Das Harnblasenkarzinom ist eine Erkrankung, die vor allem in höherem Lebensalter vorkommt. Durchschnittlich erkranken Männer mit 71, Frauen mit 74 Jahren, das Maximum liegt im 8. Lebensdezennium. Nach einem Anstieg seit Anfang der 70er nimmt sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate seit Mitte der 90er Jahre wieder ab. Nimmt man oberflächliche und invasive Harnblasenkarzinome zusammen, liegt die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer bei 76 % und für Frauen bei 70 %, erfasst man nur die invasiven Tumoren liegt sie bei deutlich niedrigeren Werten. [116]

Zu den möglichen exogenen und endogenen Karzinogenen, die zur Entstehung eines Blasenkarzinoms führen können, gehören Rauchen, chronische Entzündungen der Blase und die Therapie mit Zytostatika. Da etwa ein Drittel aller Blasenkarzinome mit Zigarettenkonsum korrelieren, wird die höhere Tumorraten bei Männern neben der höheren berufsbedingten Exposition an Karzinogenen hauptsächlich auf deren ausgeprägteres Rauchverhalten zurückgeführt. Zu den karzinogenen Stoffen im Tabakrauch zählen Beta-Naphtylamin, Nitrosamine und Teer. Das Risiko, an einem Tumor zu erkranken, fällt bei Exrauchern erst nach 5 bis 7 Jahren auf das Niveau von Nichtrauchern zurück. Eine Abnahme von Neuerkrankungen der durch berufsbedingte Belastungen entstandenen Harnblasenkarzinomen konnte, trotz weitgehender Entfernung krebserzeugender Arbeitsstoffe aus der Industrie, vermutlich wegen der meist sehr langen Latenzzeit von bis zu 40 Jahren in Studien noch nicht nachgewiesen werden. Trotzdem wird angenommen, dass man durch eine verminderte Exposition gegenüber den beschriebenen Noxen bei Männern 50 % und bei Frauen 25 % der durch ein Harnblasenkarzinom bedingten Todesfälle vermeiden könnte [55].

Auch bei Patienten mit chronischen Infekten der Harnblase spielt die Bildung von Nitrosaminen eine wesentliche Rolle und erhöht hier die Inzidenz für ein Harnblasenkarzinom um das 2- bis 4- fache der Normalbevölkerung. Für Paraplegiker mit einer permanenten Katheterableitung und chronischer Bakteriurie wird sogar eine Inzidenz von 8 % angegeben [84].

Baker et al [10] beschrieben, dass mit alkylierenden Chemotherapeutika behandelte Patienten dosis- und zeitabhängig ein Harnblasenkarzinom entwickeln und

Fernandes et al [43] wiesen darauf hin, dass die Harnblasentumore, die nach einer Behandlung mit Cyclophosphamid auftreten, eine sehr schlechte Prognose haben. Zudem werden genetische und ethnische Zusammenhänge als Risiko diskutiert. Auch wenn eine familiäre Häufung noch nicht bewiesen werden konnte, zeigen Afroamerikaner, deren Mortalitätsrate höher ist als die weißer Amerikaner, aggressivere Tumoren, was eine genetische Disposition vermuten lässt [133].

**Das Nierenzellkarzinom** ist der dritthäufigste urologische Tumor. Die GEKID [116] schätzt 2008, dass in Deutschland jährlich 17.250 Patienten an einem Nierentumor neu erkranken, wobei zu etwa 10 % Nierenbecken- und Harnleitertumore mitgerechnet werden. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei den Neuerkrankungsraten auf Platz zwei hinter Tschechien. Der Tumor tritt meist in der 6. und 7. Lebensdekade auf, Männer erkranken durchschnittlich mit 67 Jahren und Frauen mit 71. Die Männer stehen mit 4,7 % an sechster Stelle und die Frauen mit 2,0 % an zehnter Stelle aller Krebssterbefälle. In den meisten westlichen Industriestaaten wurde seit Anfang der 80er Jahre ein steiler Anstieg der Inzidenzraten beobachtet. Im gleichen Zeitraum stieg auch die Mortalität, ist aber seit Mitte der 90er Jahre wieder rückläufig. Diese Entwicklungen sind mitunter darauf zurückzuführen, dass durch verbesserte bildgebende Verfahren Nierentumore immer frühzeitiger und meist auch zufällig entdeckt werden, sodass eine Metastasierung oft noch nicht stattgefunden hat, wodurch die Überlebenschancen zunimmt [107]. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 66 % bei Männern und 67 % bei Frauen. Hierbei ist aber zu beachten, dass zwar 80 bis 90 % der Patienten mit einem T1- oder T2-Tumorstadium 5 Jahre überleben, allerdings nur noch 10 %, wenn Metastasen vorliegen. [116]

Das Auftreten von Nierentumoren wird mit verschiedenen Faktoren in Verbindung gebracht. Dazu zählen Rauchen, Bluthochdruck, Übergewicht, chronische Niereninsuffizienz, eine familiäre Disposition und die Exposition gegenüber nierenschädigenden Stoffen, wie z.B. Arsen, Asbest, Halogenkohlenwasserstoffen oder Cadmium [53, 116].

Für Raucher beträgt das relative Risiko 1,4. Dabei wird wahrscheinlich erst ein Konsum von 20 „pack years“ vor allem bei Männern besonders gefährlich. Bei Übergewicht steigt das Risiko eines Nierenkarzinoms bei Männern auf 1,6 und bei

Frauen auf bis zu 3,6 im Vergleich zu Normalgewichtigen. Somit sind vor allem Frauen ab einem Body-Mass-Index von über 40 kg/m<sup>2</sup> besonders gefährdet.

Die Erkrankungsrate bei dem von-Hippel-Lindausche-Syndrom und bei der tubulären Sklerose ist erhöht. Es gibt Hinweise, die vermuten lassen, dass ethnische Faktoren die Entstehung von Nierentumoren beeinflussen [91].

## 1.1 Fragestellung

Wie die bisherigen Aufzeichnungen der unterschiedlichen Wissenschaftler zeigen, verglichen die meisten bei diesen drei urologischen Tumorentitäten (Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom) die Häufigkeiten der Blutgruppe und des Rhesusfaktors unter ihren Patienten mit denen einer Kontrollgruppe. Selten findet man Analysen, in denen prognostisch wichtige Parameter in die Untersuchung miteinbezogen wurden. Darin widmeten sich Forscherteams zum Beispiel der Frage, wie wahrscheinlich es ist, mit einer bestimmten Blutgruppe häufiger invasive Tumore zu entwickeln.

Weil Dick et al [41] ausführlich darüber berichteten, dass der Vergleich mit Kontrollgruppen schon allein durch die unterschiedliche Anzahl, das Alter und die ethnische Herkunft der Patienten und Kontrollpersonen hohe Fehlerquellen birgt, wurde in der vorliegenden Studie davon abgesehen. Stattdessen wurde untersucht, ob sich zwischen Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor und den prognostisch wichtigen Parametern der drei häufigsten Karzinome in der Urologie Zusammenhänge darstellen lassen, um diese mit früheren Ergebnissen zu vergleichen. Bei den Patienten mit einem Prostatakarzinom wurde besondere Beachtung auf das Alter bei Diagnose, die Familienanamnese, den PSA-Wert bei Diagnose, das Tumor- und Lymphknotenstadium, den Resektionsstatus, das Grading, den Gleason-Score, das Vorkommen als Erst- oder Zweittumor und das progressfreie Überleben gelegt. Bei den Patienten mit einem Harnblasenkarzinom richtete sich die Aufmerksamkeit auf das Alter bei Diagnose, das Tumor- und Lymphknotenstadium, das Grading, das Vorkommen als Erst- oder Zweittumor und das progressfreien Überleben. Bei den Patienten mit einem Nierenzellkarzinom wurde das Augenmerk auf das Alter bei Diagnose, das Tumor- und Lymphknotenstadium, die Tumorgröße und das Grading gerichtet. Dabei stellte sich die Frage, ob sich zwischen den Anteilen der vier

Blutgruppen- bzw. der beiden Rhesusfaktor-Phänotypen Unterschiede feststellen lassen, wenn diese klinischen Parameter in bestimmte Untergruppen eingeteilt werden.

## **2 Material und Methodik**

In diese Studie wurden 2.579 Patienten aufgenommen, von denen die Blutgruppe und der Rhesusfaktor evaluiert werden konnten. 1.043 Patienten waren an einem Prostatakarzinom, 820 an einem Harnblasenkarzinom und 716 an einem klarzelligem Nierenzellkarzinom erkrankt. Sämtliche Patienten wurden in den Jahren zwischen 1990 und 2003 an einem der drei häufigsten urologischen Tumoren operiert.

### **2.1 Blutgruppe und Rhesusfaktor**

Im Vorfeld jeder Operation wurde bei allen Patienten die Blutgruppe bestimmt, um unter anderem bei einem eventuellen hohen Blutverlust ohne unnötige Verzögerung eine Bluttransfusion durchführen zu können. Im Labor wurde dazu das von den Patienten gewonnene Blut nach den bestehenden Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Transfusion untersucht.

Dabei werden die Patientenerythrozyten zunächst gegen Anti-A-, Anti-B- und Anti-AB-Antikörper und anschließend gegen drei verschiedene Rhesus-Antikörper getestet. Kommt es dabei zu einer Agglutination, ist das Ergebnis positiv, bleibt die Mischung homogen, ist das Ergebnis negativ. Im Anschluss werden die Ergebnisse noch einmal kontrolliert. Dazu wird das Patientenserum mit Testerythrozyten der Blutgruppen A1, A2, B und 0 versetzt, wobei äquivalent eine Koagulation erwartet wird oder nicht. Zur Kontrolle der Rhesusbestimmung gibt man zu den Patientenerythrozyten Albumin. Sind inkomplette Immunglobuline G-Antikörper enthalten, die bei der Rhesusbestimmung als Störfaktoren wirken, koaguliert die Flüssigkeit. Daraufhin wird per indirektem Coombs-Test ein positives Ergebnis überprüft. Der letzte Test ist eine Eigenkontrolle, bei der Patientenserum und –erythrozyten vermischt werden und nicht agglutinieren dürfen.

## 2.2 Klinische Daten der Patienten mit Prostatakarzinom

In dieser Studie wurden die klinischen Daten von 1.043 Patienten erhoben, die mittels radikaler Prostatovesikulektomie behandelt wurden. Dazu wurden neben der Blutgruppe, das Alter bei der Diagnose, die Familienanamnese, der bei Diagnosestellung erhobene PSA-Wert, das Tumor- und Lymphknotenstadium, der Resektionsstatus, das Grading, der Gleason-Score, das Auftreten als Zweitumor und das progressfreie Überleben in die Analyse einbezogen.

### 2.2.1 Familienanamnestischer Status der Prostatakarzinompatienten

Die hier untersuchten Patienten sind Teil des Patientenkollektivs der Forschungsgruppe "Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland", das seit 1994 Patienten rekrutiert.

Anhand der Angaben seitens der Patienten wurde festgelegt, ob ein **sporadisches** (anamnestisch kein weiterer Angehöriger mit einem Prostatakarzinom) oder ein **familiäres** Prostatakarzinom (anamnestisch mindestens ein weiterer Angehöriger mit Prostatakarzinom) vorliegt und mit diesem Status in die Studie aufgenommen. Die Verifizierung des familiären Status erfolgt durch die histopathologischen Befunde von mindestens einem noch lebenden bzw. kürzlich verstorbenen Angehörigen.

In der vorliegenden Studie wurde unterschieden, ob das Prostatakarzinom im Alter von  $\leq 65$  Jahre oder  $> 65$  Jahre diagnostiziert wurde.

### 2.2.2 Klassifizierung des prostataspezifischen Antigens

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein (Serinproteinase), das von den Epithelzellen der Prostata gebildet wird. Mit einer Sensitivität von 90 % ist es als Tumormarker für das Prostatakarzinom geeignet, ist aber beispielsweise ebenfalls bei einer Prostatitis, einem Prostatainfarkt und einer benignen Prostatahyperplasie sowie nach einer digitorektalen Untersuchung (DRU) oder nach einer Stanzbiopsie erhöht. Zur genaueren Differenzierung zwischen gut- und bösartiger Erkrankung kann zusätzlich ein Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA gebildet werden, der mit einem Wert von über 20 % meist für eine benigne Veränderung als

Ursache spricht. Trotzdem gilt nach den derzeitigen Leitlinien der deutschen Urologen, dass ab einem altersunabhängigen Schwellenwert von 4,0 ng/ml eine ultraschallgestützte Stanzbiopsie zur genaueren Abklärung gemacht werden sollte. Ab einem Wert von über 10,0 ng/ml kann man bei 50 – 60 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom rechnen. Außerdem sollte bei einem PSA-Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr bei Verlaufskontrollen der Verdacht für das Vorliegen eines malignen Geschehens geäußert werden.

In dieser Studie wird der bei der Diagnosestellung ermittelte Gesamt-PSA-Wert berücksichtigt und in drei Kategorien eingeteilt:

- **normal:**  $\leq 4 \text{ ng/ml}$
- **grenzwertig:**  $4 \leq 10 \text{ ng/ml}$
- **hochgradig suspekt:**  $>10 \text{ ng/ml}$

### 2.2.3 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgte nach der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC), 6. Aufl. 2002. Anhand der Befunde aus klinischen und technischen Untersuchungen konnte somit eine Einstufung der Operationspräparate vorgenommen werden, die zum einen bei der Wahl der Behandlung sehr wichtig ist und zum anderen eine Prognoseeinschätzung zulässt. Nach der histologischen Untersuchung von entferntem Gewebe wird der betreffenden Kategorie ein p (= pathologisch gesichert) vorangestellt, z.B. pT2a oder pN0.

#### **T Primärtumor**

TX nicht zu beurteilen

T0 nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor)

T1 klinisch nicht erkennbar (weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar)

T1a zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in 5 % des Gewebes oder weniger



- T1b zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in mehr als 5% des Gewebes
- T1c durch Nadelbiopsie (z.B. wegen erhöhten PSA) diagnostiziert
- T2 begrenzt auf die Prostata
  - T2a in höchstens der Hälfte eines Prostatalappens (einer Prostataseite)
  - T2b in mehr als der Hälfte eines Prostatalappens
  - T2c in beiden Prostatalappen
- T3 ausgebreitet durch die Prostatakapsel
  - T3a ein- oder beidseitig
  - T3b in die Samenblase(n) eingewachsen
- T4 eingewachsen in andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (z.B. Blasenhal, äußerer Schließmuskel, Mastdarm, Beckenbodenmuskulatur, Beckenwand)

Demnach ist ein Tumor im T1-Stadium einer DRU nicht zugänglich, jedoch über eine PSA-Erhöhung detektierbar. Ab dem T2-Stadium ist die DRU suspekt und es kann eine Erhöhung des PSA-Wertes vorliegen, während der Tumor noch auf das Organ begrenzt wächst. Erst ab dem T3-Stadium spricht man von einem organ-überschreitenden Tumor. Für Angaben bezüglich der T-Klassifikation wurde das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt: der einen Gruppe wurden Patienten mit Tumoren  $\leq$  pT2 zugeordnet, der anderen Patienten mit Tumoren  $\geq$  pT3.

Die regionären Lymphknoten der Prostata liegen im kleinen Becken. Über die obturatorischen, die illiacalen und die lumbalen Lymphknoten verlaufen die wichtigsten Metastasierungswege.

## **N            Regionäre Lymphknoten**

- NX        nicht zu beurteilen
- N0        nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)
- N1        regionärer Lymphknotenbefall

Die Beurteilung des Lymphknotenstatus wurde histologisch nach einer regionären Lymphadenektomie durchgeführt und in die Gruppen **pN0** und **pN1** eingeteilt.

Zusätzlich wurde berechnet, wie sich die Daten verhalten, wenn das T- und N-Stadium kombiniert betrachtet werden. Nach der gängigen Einteilung wurden folgende Gruppen gebildet:

- **organbegrenzt:**  $\leq$  **pT2 und pN0**
- **organüberschreitend:**  $\geq$  **pT3 und/oder pN1**

Treten beim Prostatakarzinom Fernmetastasen auf, findet man meistens als erstes osteolytische Metastasen in der Wirbelsäule und im knöchernen Becken. Diese Metastasierung erfolgt durch die direkte hämatogene Streuung über den periprostatistischen venösen Plexus in die paravertebralen Venen. Fast ausschließlich im Endstadium werden Metastasen in der Leber, der Lunge und im Gehirn beobachtet. Da in diese Studie nur Patienten aufgenommen wurden, die radikal prostatektomiert wurden, und das Prostatakarzinom in der Regel bei einer Fernmetastasierung nicht operativ behandelt wird, sind alle Patienten M0. Die Möglichkeit, einen Vergleich mit metastasierten Prostatakarzinomen herzustellen, ist hier deswegen nicht gegeben.

## **M Fernmetastasen**

- MX nicht zu beurteilen
- M0 nicht vorhanden (kein Anhalt für Fernmetastasen)
- M1 vorhanden
  - M1a in extraregionären Lymphknoten
  - M1b in Knochen
  - M1c an anderen Stellen des Körpers

Die pTNM-Klassifikation wird durch die Angaben des Fehlens oder Vorhandenseins eines Residualtumors (Resttumor) nach der Operation ergänzt.

## **R            Residualtumor**

- R0        kein Residualtumor
- R1        mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
- R2        makroskopisch sichtbarer Residualtumor

In der vorliegenden Studie wurden die Stadien R1 und R2 zu einer Gruppe zusammengefasst, mit **R+** bezeichnet und einer Gruppe **R0** gegenübergestellt.

## **2.2.4 Einteilung der Tumordifferenzierung**

Das histopathologische Grading unter Berücksichtigung der Differenzierung und der Kernaplasie wurde nach zwei unterschiedlichen Klassifikationen wie folgt eingeteilt:

## **G            Tumorgrading**

- G I**        gut differenziert, geringe Anaplasie
- G II**        mittelmäßig differenziert, mittelgradige Anaplasie
- G III**        schwach differenziert, undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie

## **Gleason-Score**

Der Gleason-Score, die beim Prostatakarzinom am häufigsten gebrauchte Grading-Einteilung, gibt mit fünf verschiedenen histologischen Wachstumsmustern den Verlust des normalen Zellaufbaus der Prostatazellen an und wurde in dieser Studie anhand von operativ erhaltenem Material mikroskopisch ermittelt. Dabei wird ein Wachstumsmuster, das dem normalen Gewebe sehr gleicht, mit 1 bewertet und eines, das von dem normalen Gewebe völlig abweicht, mit 5. Der Score besteht aus 2 Summanden, wobei der erste angibt, welche Differenzierung in der Probe am häufigsten gefunden wurde und der zweite, welche am zweithäufigsten. Umso höher

der Gleason-Score ausfällt, desto schlechter sind die Karzinomzellen differenziert. Die dabei entstehenden Werte zwischen 2 und 10 wurden hier nach allgemein üblichen Regeln in drei Gruppen eingeteilt:

- **niedriggradig** 2 – 6
- **mittelgradig** 7
- **hochgradig** 8 - 10

### **2.2.5 Zweittumor**

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, ob in Abhängigkeit von der Blutgruppe oder dem Rhesusfaktor ein erhöhtes Risiko besteht, neben einem anderen Tumor zusätzlich als Zweittumor ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Hierfür wurden die Patienten, bei denen die Anamnese ergab, dass sie schon früher ein Tumorleiden hatten, in eine Gruppe zusammengefasst und mit denen verglichen, deren Prostatakarzinom ihre erste Krebserkrankung war.

### **2.2.6 Nachsorge**

Mithilfe eines standardisierten Nachsorgebogens wurde in sechsmonatigem Abstand ein Follow-up erhoben. Erfragt wurden der PSA-Wert und jeweils die Befunde der letzten Nachsorgeuntersuchung. Waren diese Befunde unauffällig, wurde das Ergebnis als "kein Rezidivverdacht" klassifiziert. Ein sogenannter PSA-Progress lag vor, wenn bei zwei aufeinander folgenden Nachsorgeuntersuchungen der PSA-Wert > 0,2 ng/ml gemessen wurde. Ein klinischer Progress wurde über den Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. einer Fernmetastasierung definiert. Tumorbedingte Todesfälle wurden ebenfalls als klinischer Progress gewertet. Der Zeitraum zwischen der radikalen Prostatovesikulektomie und dem Nachweis eines PSA-Progresses wurde als progressfreie Überlebenszeit in Monaten berechnet und in Kaplan-Meier-Kurven überführt. Mittels des Log-Rank-Tests wurden die Subtypen verglichen.

## 2.3 Klinische Daten bei Patienten mit Harnblasenkarzinom

In die Studie wurden 820 Patienten mit Harnblasenkarzinom aufgenommen, 142 weibliche und 678 männliche. Bei jedem dieser Patienten wurde eine Zystektomie durchgeführt. Die für die Studie relevanten klinischen Daten sind das Alter der Patienten bei Diagnosestellung, das Tumor- und Lymphknotenstadium, das Grading und die Invasivität des Tumors, das Auftreten als Zweitumor und das progressfreie Überleben. Da in der Datenerhebung zu genetischen Zusammenhängen keine aussagekräftigen Werte gegeben waren und zuverlässige Tumormarker noch nicht existieren, wurden diese nicht berücksichtigt.

### 2.3.1 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation

Das operativ gewonnene Material wurde histologisch untersucht und nach dem im folgenden dargestellten TNM-System der UICC für Blasenkarzinome von 2002, bestimmten Stadien zugeordnet.

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	nicht zu beurteilen
T0	nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor)
Tis	Carcinoma in situ
Ta	nichtinvasives papilläres Karzinom
T1	Tumor infiltrierte subepitheliales Bindegewebe
T2	Invasion in die Blasenmuskulatur
T2a	Tumor infiltrierte oberflächliche Muskulatur
T2b	Tumor infiltrierte äußere Muskulatur
T3	Invasion perivesikales Gewebe
T3a	Tumor infiltrierte perivesikales Fettgewebe mikroskopisch
T3b	Tumor infiltrierte perivesikales Fettgewebe makroskopisch

- T4 Invasion in angrenzende Gewebe
  - T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
  - T4b Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand

Analog zum Prostatakarzinom wurden organbegrenzte Tumore mit einem Stadium  $\leq$  **pT2** in einer Gruppe zusammengefasst und organüberschreitende Tumore der Stadien  $\geq$  **pT3** einer zweiten Gruppe zugeteilt. Zusätzlich wurden in Anlehnung an die therapeutischen Konsequenzen **oberflächliche** Tumoren (Tis, Ta, T1) von **muskelinvasiven** ( $\geq$  T2) getrennt beurteilt.

Regionäre Lymphknoten sind die des kleinen Beckens, die im Wesentlichen den Beckenlymphknoten unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes entsprechen. Bei der Einstufung in die folgenden Stadien wird die Seite des Auftretens von vergrößerten Lymphknoten nicht berücksichtigt.

#### **N            Regionäre Lymphknoten**

- NX nicht zu beurteilen
- N0 nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)
- N1 solitäre Lymphknotenmetastase, Durchmesser  $\leq$  2 cm
- N2 solitäre Lymphknotenmetastase zwischen  $>$  2 und  $\leq$  5 cm Durchmesser oder multiple Lymphknotenmetastasen, Durchmesser  $\leq$  5 cm
- N3 Lymphknotenmetastasen mit mehr als 5 cm Durchmesser

Operativ entfernte und histologisch untersuchte Lymphknoten wurden hier zu **pN0** eingeteilt, wenn keine Lymphknoten befallen waren und zu **pN+**, wenn Lymphknoten befallen waren.

Fernmetastasen treten meist in der Lunge, der Leber und im Knochen auf. Sie werden wie folgt eingeteilt:

<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	nicht zu beurteilen
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Ähnlich wie beim Prostatakarzinom werden metastasierte Harnblasenkarzinome in der Regel nicht mit einer Zystektomie therapiert. Folglich waren die in die Studie aufgenommenen, zystektomierten Patienten alle M0 und eine Vergleichsmöglichkeit zu einer metastasierten Erkrankung war nicht gegeben.

### **2.3.2 Einteilung der Tumordifferenzierung**

Das Grading der Tumorzellen stellt einen Aspekt zur Einstufung des individuellen Tumors hinsichtlich seiner malignen Potenz und zu den daraus abzuleitenden therapeutischen Strategien dar. Der Differenzierungsgrad orientiert sich bei einem heterogenen zellmorphologischen Bild an der am stärksten von der Norm abweichenden Tumorzellmorphologie.

Die von der World Health Organisation 1998 angebotene Aktualisierung der Gradingklassifikation für Harnblasenkarzinome wurde erst 2004 flächendeckend angenommen. Seitdem werden papilläre Harnblasentumore in Neoplasien mit geringem malignem Potenzial, "low-grade" und "high-grade" Karzinome eingeteilt und getrennt von nicht papillär wachsenden Tumoren, wie zum Beispiel dem Carcinoma in situ betrachtet.

Da die Patienten der vorliegenden Studie alle zwischen 1990 und 2003 operiert worden waren, war das histopathologische Grading ihrer Tumore nach der alten, heute im klinischen Alltag aber durchaus noch verwendeten Klassifizierung von 1973 bestimmt worden. Ein Transfer der gegebenen Daten in die neue Klassifikation war

ohne erneute histologische Untersuchung, die nicht durchgeführt werden konnte, nicht möglich.

<b>G</b>	<b>Grading</b>
GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Die Aufteilung in eine Gruppe mit **G1- und G2-Tumoren** sowie eine Gruppe mit **G3- und G4-Tumoren** erfolgte, da sehr wenige Patienten mit den Blutgruppen B und AB ein Grading von G1 bzw. G4 aufwiesen.

Prognostisch besonders ungünstig sind die schlecht differenzierten Tumore ab G3. Da es häufiger vorkommt, dass ein Harnblasenkarzinom zwischen der ersten histologischen Bestimmung des Gradings und der Zystektomie an Malignität zunimmt und sich dadurch die Prognose gravierend verändert, wurde speziell noch ein Vergleich zwischen **primär mindestens G3** diagnostizierten und **primär nicht G3** diagnostizierten Tumoren durchgeführt.

### **2.3.3 Zweittumor**

Beim Harnblasenkarzinom war es von besonderem Interesse, ob der Patient in seiner Vorgeschichte schon einmal an einem Tumor erkrankt war, weil die Exposition von Chemotherapeutika, die hauptsächlich bei der Bekämpfung von Karzinomen eingesetzt werden, einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom darstellt. Für diesen Zweck wurden alle Patienten mit einer Tumorerkrankung in der Anamnese zusammengefasst und den Patienten ohne Tumoranamnese gegenübergestellt.



### **2.3.4 Nachsorge**

Die Nachsorgeuntersuchungen von Patienten nach einer Zystektomie beinhalten neben der Anamnese und dem klinischen Befund eine Ultraschalluntersuchung der Harnblase und der Nieren und eine urethrale Zystoskopie. In einigen Fällen wird zusätzlich eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, ein Computertomogramm des Beckens oder eine Urinzytologie erstellt.

Um Informationen über die jeweiligen Nachsorgeuntersuchungen zu erlangen, wurden in den ersten zwei Jahren nach der Operation halbjährlich und danach jährlich standardisierte Fragebögen an die Patienten verschickt. War die Antwort über das Untersuchungsergebnis ohne Auffälligkeiten, bestand kein Rezidivverdacht. Ein Progress wurde definiert, wenn ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen das Ergebnis der Nachuntersuchung war. Ebenfalls als Progress wurde gewertet, wenn bekannt war, dass ein Patient an seinem Tumorleiden verstorben war. Zensiert wurden Patienten, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt ohne Progress lebten, von denen aber jede weitere Information fehlte, sowie die, deren Ableben nicht mit dem Tumorleiden in Bezug gebracht werden konnte.

Der Zeitraum zwischen der Operation und dem Progress wurde für jede Blutgruppe bzw. dem Rhesusfaktor als progressfreies Überleben in Monaten beschrieben, in Kaplan-Meier-Kurven ausgewertet und diese mit dem Log-Rank-Test verglichen.

## **2.4 Klinische Daten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Es wurden 716 Patienten mit einem klarzelligem Nierenzellkarzinom in die Studie aufgenommen. Bei allen 249 Frauen und 467 Männer wurde der Tumor entweder per Nephrektomie oder mittels einer Nierenteilresektion entfernt. Klinische Daten wie Alter zum Diagnosezeitpunkt, Tumorstadium, Grading und Tumorgröße wurden zusammengefasst und ausgewertet. Ähnlich wie beim Harnblasenkarzinom sind hier genetische Zusammenhänge und Tumormarker nicht von Bedeutung. Außerdem konnten ein Status als Zweitumor und ein Follow-up nicht evaluiert werden.

### 2.4.1 Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation

Nach der Entfernung des Nierentumors wurde das Gewebe histologisch untersucht und gemäß der seit 2002 geltenden TNM-Klassifikation eingeteilt, wobei die pT-, pN- und M-Kategorien den Kriterien der klinischen Klassifikation entsprechen.

#### **T Primärtumor**

- TX nicht zu beurteilen
- T0 nicht vorhanden (kein Anhalt für Primärtumor)
- T1 Tumor  $\leq 7$  cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
  - T1a Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
  - T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht größer als 7 cm in größter Ausdehnung
- T2 Tumor größer als 7 cm, begrenzt auf die Niere
- T3 Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe, jedoch nicht jenseits der Gerota-Faszie
  - T3a Tumor infiltriert die Nebenniere oder perirenale Fettkapsel, aber nicht die Gerota-Faszie
  - T3b Tumor mit makroskopischer Ausdehnung in die Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells
  - T3c Tumorausdehnung in V. cava oberhalb des Zwerchfells
- T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus

Da sich die Tumore der Stadien T1 und T2 auf das Organ begrenzen und die Stadien T3 und T4 organübergreifend wachsen, wurde in eine Gruppe  $\leq$  **pT2** und eine Gruppe  $\geq$  **pT3** unterteilt.

Zusätzlich wurden mehrere Gruppen gebildet, die sich jeweils in der Tumorgöße unterscheiden. Tumore mit einem Durchmesser von **7,0 cm – 9,99 cm** und solche  $\geq$  **10 cm** wurden zuerst mit Tumoren verglichen, die **< 3 cm** bzw. **3 cm – 6,99 cm** groß waren und danach mit solchen, die **< 5 cm** bzw. **5 cm – 6,99 cm** maßen.

Zu den regionalen Lymphknoten zählen die paraortalen, paracavalen und inter-aortocavalen Lymphknoten in der Umgebung des Gefäßstiels. Bei der Operation

werden diese entfernt, danach einer feingeweblichen Untersuchung unterzogen und von Pathologen nach folgendem Schema beurteilt:

## **N            Regionäre Lymphknoten**

- NX        nicht zu beurteilen
- N0        nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)
- N1        Metastase in einem benachbarten Lymphknoten
- N2        Metastase in mehr als einem benachbarten Lymphknoten

Für eine bessere Übersicht wurde in der Auswertung nur eine Unterscheidung zwischen befallenen (**pN+**) und nicht befallenen Lymphknoten (**pN0**) gemacht. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde außer Acht gelassen.

Findet eine Fernmetastasierung statt, sieht man diese beim Nierenzellkarzinom am häufigsten in der Lunge, der Leber, im Knochen oder der Nebenniere. Oft werden die Metastasen gleich mitreseziert oder in einer zweiten Sitzung entfernt, um die Tumorlast zu verringern, da Therapien alternativ zur Operation noch in der Entwicklung sind.

## **M            Fernmetastasen**

- MX        nicht zu beurteilen
- M0        kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1        Fernmetastasen

In der Studie wurden Fernmetastasierungen nicht berücksichtigt.

### **2.4.2 Einteilung nach der Tumordifferenzierung**

Wegen der starken prognostischen Bedeutung wurde bei der mikroskopischen Untersuchung die Ähnlichkeit der Krebszellen mit den gesunden Organellen

verglichen und die Differenzierung des jeweiligen Tumors nach international festgelegten Gesichtspunkten eingeteilt und ausgewertet.

## **G Grading**

<b>GX</b>	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
<b>G1</b>	gut differenziert
<b>G2</b>	mäßig differenziert
<b>G3</b>	schlecht differenziert

## **2.5 Datenerfassung**

Fast alle klinischen Daten der Patienten wurden aus deren Akten gewonnen und in Access-Datenbanken zusammengefasst. Die Daten über die Familienanamnese beim Prostatakarzinom stammen aus dem Familienregister des Forschungsprojekts "Familiäres Prostatakarzinom in Deutschland", wofür eigens eine relationale 4,0-Access-Datenbank konzipiert wurde. Um Daten zu Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit einem Prostata- oder einem Harnblasenkarzinom zu bekommen, wurden standardisierte Fragebögen entwickelt, verschickt und die erhaltenen Daten in die vorhandenen Datenbanken eingearbeitet. Damit es zu keiner Verfälschung der Ergebnisse kommt, wurden Daten aus unvollständig ausgefüllten Fragebögen nicht in die Auswertung miteinbezogen.

## **2.6 Statistik**

Um überschaubare und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurden die gesammelten klinischen Daten zunächst in sinnvolle Kategorien zusammengefasst und in Kontingenztafeln überführt. Die quantitativen Merkmale wurden dabei in bestimmte Untergruppen eingeteilt und die absoluten und relativen Häufigkeiten

bestimmt. Anschließend wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den zwei in der Kontingenztafel dargestellten Merkmalen - Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor und prognostisch wichtiger Parameter - gibt. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt, sodass p-Werte kleiner 5 % als ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten interpretiert wurden.

Mit den Daten der Nachsorgeuntersuchungen von den Patienten mit Prostata- und Harnblasenkarzinom wurden die progressfreien Überlebensraten nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet. Für die 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten wurden 95 % Konfidenzintervalle berechnet. Dabei wurden Patienten, die nicht an der jeweiligen Tumorart verstorben sind und solche, die bei ihrer letzten bekannten Nachsorge zwar progressfrei waren, zensiert. Ein Progress und ein tumorbedingter Tod ohne vorherigen Progress wurden als Ereignisse gewertet. Die Überlebenskurven der Blutgruppen wurde mit dem Log-Rank-Test und der berechnete p-Wert mit einem Signifikanzniveau von 5 % verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Prostatakarzinoms

##### 3.1.1 Alter bei Diagnosestellung

Von den 1.043 untersuchten Patienten mit Prostatakarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 59,6 % (n=622) jünger als 66 Jahre und 40,4 % (n=421) älter als 65 Jahre. Bei der Aufteilung in diese zwei Altersbereiche ist zu sehen, dass in den vier Blutgruppen die Anteile der jüngeren Patienten zwischen 57,0 und 61,4 % und die Anteile der älteren Patienten zwischen 38,6 und 43 % liegen (siehe Tabelle 1). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,714, womit das Alter bei Diagnosestellung nicht von der Blutgruppe abhängig zu sein scheint.

**Tabelle 1:** Alter der Patienten mit einem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  
≤ 65 Jahre und > 65 Jahre

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	O	B	AB	
Alter in Jahren	≤ 65	61,4% (290)	58,2% (242)	57,0% (65)	61,0% (25)	0,714
	> 65	38,6% (182)	41,8% (174)	43,0% (49)	39,0% (16)	

##### 3.1.2 Familienanamnese

79,7 % (n=831) der 1.043 untersuchten Patienten wiesen eine sporadisch auftretende Erkrankung, 20,3 % (n=212) eine familiär auftretende Erkrankung auf. Bei der Aufsplitterung in diese zwei Bereiche liegt zwischen den Anteilen in den

Blutgruppen kein nennenswerter Unterschied (siehe Tabelle 2). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,740. Ob ein Prostatakarzinom sporadisch auftritt oder familiär gehäuft vorkommt, scheint demnach nicht von der Blutgruppe abhängig zu sein.

**Tabelle 2:** Familienanamnese der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in sporadisch und familiär auftretende Erkrankung

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Status	sporad.	79,7% (376)	78,6% (327)	83,3% (95)	80,5% (33)	0,740
	familiär	20,3% (96)	21,4% (89)	16,7% (19)	19,5% (8)	

### 3.1.3 PSA-Wert bei Diagnosestellung

Der bei Diagnosestellung gemessene Gesamt-PSA-Wert lag bei 1.013 Patienten vor. Davon hatten 7,7 % (n=78) einen normalen, 48,3% (n=489) einen grenzwertigen und 44 % (n=446) einen hochgradig suspekten PSA-Wert (vgl. 2.2.2). Die Aufteilung in diese drei Bereiche zeigt für Patienten mit einem PSA-Wert zwischen > 4 ng/ml und ≤10 ng/ml in der Blutgruppe A mit 45,9 % den geringsten Anteil verglichen mit den anderen Blutgruppen. Bei den Patienten mit einem PSA-Wert von über 10 ng/ml fällt mit 40,7 % der Anteil in der Blutgruppe 0 auf, der im Vergleich zu den anderen Blutgruppen der geringste ist (siehe Tabelle 3). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,674. Der PSA-Wert bei der Diagnosestellung scheint somit in keinem Zusammenhang mit der Blutgruppe zu stehen.

**Tabelle 3:** PSA-Wert (in ng/ml) der Patienten mit Prostatakarzinom bei Diagnosestellung in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in die Bereiche normal, grenzwertig und hochgradig suspekt

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
PSA-Wert bei Diagnose (in ng/ml)	≤ 4	7,5% (34)	8,6% (35)	6,3% (7)	5,0% (2)	0,674
	> 4 ≤10	45,9% (209)	50,7% (206)	48,2% (54)	50,0% (20)	
	>10	46,6% (212)	40,7% (165)	45,5% (51)	45,0% (18)	

### 3.1.4 Tumorausbreitung und Resektionsstatus

Histologisch gesichert wurde bei rund 59,0 % (n=615) der 1.043 prostatektomierten Patienten ein Tumor in einem niedrigeren Stadium als pT3 und bei 41,0 % (n=428) ein Tumor in einem höheren Stadium als pT2. Die Aufschlüsselung in diese beiden Bereiche zeigt, dass in den Blutgruppen A und B der Anteil der Patienten mit einem Tumorstadium  $\geq$  pT3 mit 44,3 bzw. 46,5 % höher ist als in den Blutgruppen 0 und AB mit 36,1 bzw. 39 % (siehe Tabelle 4). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,051. Damit scheint ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Blutgruppe zu bestehen.

1.028 Patienten wurden lymphadenektomiert. Bei 88,1 % (n=906) der Patienten wurde ein Lymphknotenstatus von pN0 ermittelt, bei 11,9 % (n=435) einer von pN1. Die Gliederung in diese beiden Bereiche bringt keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen den Anteilen in den Blutgruppen hervor (siehe Tabelle 4). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,312. Eine Abhängigkeit des Lymphknotenstatus von der Blutgruppe scheint damit nicht vorzuliegen.

Das Prostatakarzinom war bei 58,3 % (n=608) der Patienten organbegrenzt in einem Stadium  $\leq$  pT2 und pN0, bei 41,7 % (n=435) lag eine organüberschreitende Erkrankung in einem Stadium  $\geq$  pT3 und/oder pN1 vor. Die Aufgliederung in diese zwei Untergruppen demonstriert, dass die Anteile der organüberschreitenden



Erkrankungen bei Patienten in den Blutgruppen A und B mit jeweils über 45 % höher sind als die Anteile in den Blutgruppen 0 und AB, die jeweils unter 40 % liegen (siehe Tabelle 4). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,040. Somit scheint ein Zusammenhang zwischen Blutgruppen und organüberschreitendem Wachstum zu bestehen. Patienten mit den Blutgruppen A und B haben daher tendenziell häufiger organüberschreitende Prostatakarzinome als Patienten der Blutgruppen 0 und AB. Von 684 Patienten konnte ein Resektionsstatus beurteilt werden: 25,6 % (n= 175) davon wiesen nach der Operation einen Residualtumor auf und 74,4 % (n=509) waren tumorfrei. Bei der Trennung in die Kategorien R0 und R+ sieht man, dass der Anteil der Patienten ohne Residualtumor in den Blutgruppen B und AB mit je unter 65 % kleiner ist als der in den Blutgruppen A und 0 mit jeweils über 75 % (siehe Tabelle 4). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,099; daher scheint keine Abhängigkeit des Resektionsstatus von der Blutgruppe vorzuliegen.

**Tabelle 4:** Tumorstadium, Lymphknotenstadium, Tumorausbreitung und Resektionsstatus der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
pT- Stadium	≤ pT2	55,7% (263)	63,9% (266)	53,5% (61)	61,0% (25)	0,051
	≥ pT3	44,3% (209)	36,1% (150)	46,5% (53)	39,0% (16)	
N- Stadium	pN0	86,7% (404)	89,5% (368)	90,9% (100)	82,9% (34)	0,312
	pN1	13,3% (62)	10,5% (43)	9,1% (10)	17,1% (7)	
Organ- be- grenzung	≤ pT2 und pN0	54,7% (258)	63,5% (264)	53,5% (61)	61,0% (25)	0,040
	≥ pT3 und/oder pN1	45,3% (214)	36,5% (152)	46,5% (53)	39,0% (16)	
R-Status	R+	23,1% (71)	24,7% (67)	35,1% (26)	35,5% (11)	0,099
	R0	76,9% (237)	75,3% (204)	64,9% (48)	64,5% (20)	

Einteilung der Tumore: ≤ pT2 beinhaltet pT1, pT2; ≥ pT3: beinhaltet pT3, pT4

### 3.1.5 Grading und Gleason-Score

Von den 1.030 behandelten Patienten hatten 4,0 % (n=41) ein gut differenziertes, 74,2 % (n=764) ein mittelmäßig differenziertes und 21,8 % (n=225) ein schlecht differenziertes Prostatakarzinom (vgl. 2.2.4). Bei der Aufteilung in diese drei Bereiche zeigten sich in den vier Blutgruppen die Anteile der GI-Tumore zwischen 3,0 und 7,3 %, die Anteile der GII-Tumore zwischen 69,0 und 75,7% und die der GIII-Tumore zwischen 20,2 und 24,8 % (siehe Tabelle 5). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,502; folglich scheint kein Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Tumorgrading zu bestehen.

Der Gleason-Score wurde bei 844 Patienten bestimmt. 46,0 % (n=388) der Patienten hatten einen niedriggradigen, 39,6 % (n=334) einen mittelgradigen und 14,4 % (n=122) einen hochgradigen Score (vgl. 2.2.4). Die Aufsplitterung in diese drei Bereiche zeigt, dass in der Blutgruppe A der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score zwischen 2 und 6 mit 41,1 % niedriger ist als in den anderen Blutgruppen. Der Anteil mit einem Gleason-Score von 7 ist mit fast 46 % im Vergleich zu den Anteilen in den anderen Blutgruppen, die unter 35 % liegen, der höchste. Hingegen sind die Anteile mit einem Gleason-Score zwischen 8 und 10 in allen Blutgruppen fast gleich groß zwischen 13,1 % und 17,6 % (siehe Tabelle 5). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,067, was auf eine leichte Abhängigkeit des Gleason-Scores von der Blutgruppe hinweist.

**Tabelle 5:** Grading und Gleason-Score der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in jeweils drei Bereiche

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	O	B	AB	
Grading	GI	3,0% (14)	4,1% (17)	6,2% (7)	7,3% (3)	0,502
	GII	74,4% (346)	75,7% (311)	69,0% (78)	70,7% (29)	
	GIII	22,6% (105)	20,2% (83)	24,8% (28)	22,0% (9)	
Gleason-Score	2-6	41,1% (157)	50,0% (169)	49,4% (45)	51,5% (17)	0,067
	7	45,8% (175)	34,9% (118)	33,0% (30)	33,3% (11)	
	8-10	13,1% (50)	15,1% (51)	17,6% (16)	15,2% (5)	

### 3.1.6 Zweittumor

Vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war bei 6,5 % (n= 68) der 1.043 untersuchten Patienten ein anderes Tumorleiden bekannt. Aufgeteilt in eine Gruppe mit positiver Tumoranamnese und eine Gruppe ohne lässt sich erkennen, dass in der Blutgruppe B mit 11,4 % der Anteil an Patienten mit einer zusätzlichen Karzinomerkrankung höher ist als bei den anderen, deren Anteile zwischen 4,9 und 7,0 % liegen (siehe Tabelle 6). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,078. Infolgedessen scheinen kaum Beziehungen zwischen der Blutgruppe und dem Vorhandensein einer weiteren Tumorerkrankung zu bestehen.

**Tabelle 6:** Zweittumorerkrankung der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den vier Blutgruppen

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Zweittumor	ja	7,0% (33)	4,8% (20)	11,4% (13)	4,9% (2)	0,078
	nein	93,0% (439)	95,2% (396)	88,6% (101)	95,1% (39)	

### 3.1.7 Progressfreie Überlebensrate

Bei 811 der 1.043 Patienten mit einem Prostatakarzinom konnte der Verlauf ihrer Erkrankung nach der radikalen Prostatovesikulektomie beobachtet werden. Die progressfreie Überlebensrate nach 3 Jahren liegt bei den Patienten aller Blutgruppen um einen Mittelwert von 70,5 %. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit haben die Patienten mit der Blutgruppe B mit 56,9 % die geringste progressfreie Überlebensrate, verglichen mit den Raten der anderen Blutgruppen die zwischen 63,3 und 69,0 % liegen. Nur 13,2 % der Patienten mit der Blutgruppe B und 17,3 % mit der Blutgruppe AB hatten nach 10 Jahren noch keinen Progress ihres Prostatakarzinoms. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit den Blutgruppe A bzw. 0 mit progressfreien Überlebensraten von 52 % bzw. 46,1 % deutlich bessere Werte (siehe Tabelle 7). Die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit einem Prostatakarzinom verlaufen innerhalb der ersten 8 Jahre nach der Operation weitgehend parallel, die der Blutgruppe B und AB beginnen dann aber stärker zu

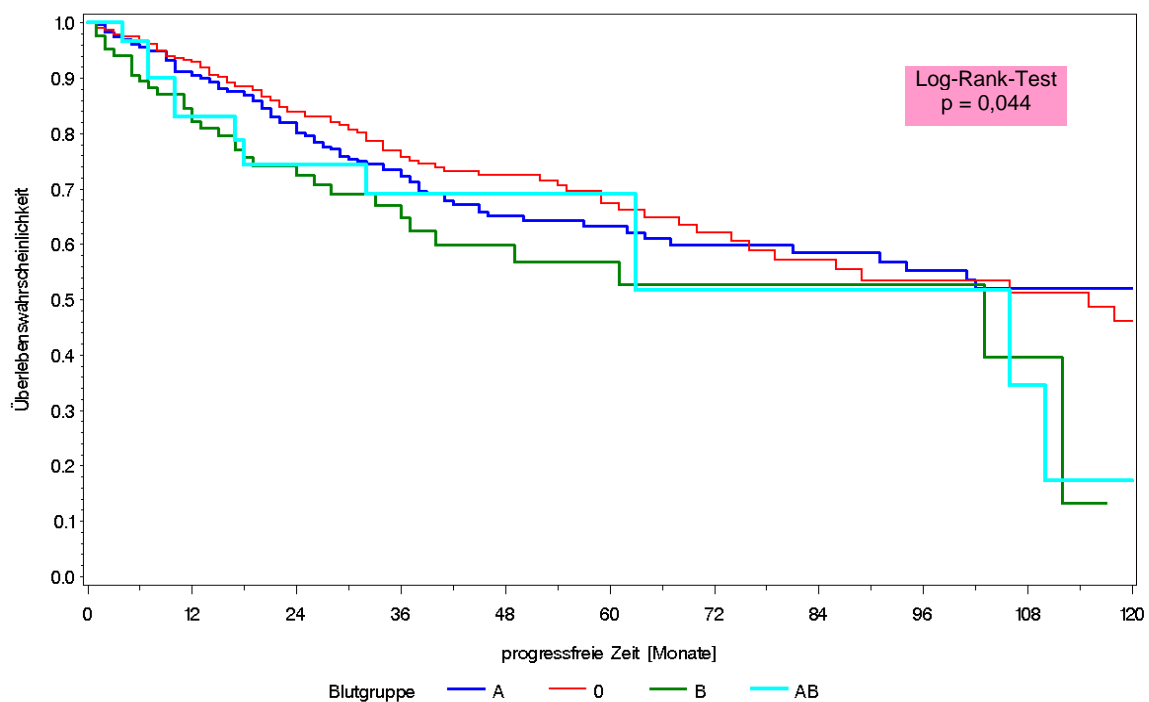
fallen (siehe Abbildung 1). Der mittels Log-Rank-Test ermittelte p-Wert von 0,044 verdeutlicht hier die Tendenz zu einer höheren progressfreien Überlebensrate nach 10 Jahren für Patienten der Blutgruppe A und 0. Ein Zusammenhang zwischen Blutgruppen und progressfreier Überlebensrate kann durchaus vermutet werden.

**Tabelle 7:** Progressfreie Überlebensrate (mit 95% Konfidenzintervall) der vier Blutgruppen nach radikaler Prostatovesikulektomie, aufgeteilt in 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten

Beobachtungszeitraum nach der Operation	Blutgruppen			
	A	0	B	AB
36 Monate	0.724 [0.671 ; 0.777]	0.757 [0.703 ; 0.811]	0.649 [0.535 ; 0.763]	0.690 [0.506 ; 0.875]
60 Monate	0.633 [0.567 ; 0.698]	0.674 [0.604 ; 0.744]	0.569 [0.437 ; 0.700]	0.690 [0.506 ; 0.875]
120 Monate	0.520 [0.430 ; 0.610]	0.461 [0.346 ; 0.577]	0.132 [0.000 ; 0.359]	0.173 [0.000 ; 0.469]

n = 811 Patienten (232 missings)

**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurve zur progressfreien Überlebenszeit bei Patienten mit Prostatakarzinom in Abhängigkeit von der Blutgruppe



## 3.2 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Prostatakarzinoms

### 3.2.1 Alter bei Diagnosestellung

Knapp 60 % (n=622) der 1.043 Patienten mit einem Prostatakarzinom sind bei der Diagnosestellung jünger als 66 Jahre, etwa 40 % (n=421) älter als 65 Jahre. Die Aufteilung in diese zwei Altersklassen stellt dar, dass sich in den beiden Rhesusfaktor-Gruppen sowohl die Anteile der jüngeren Patienten mit 59,5 bzw. 60,1% als auch die Anteile der älteren mit 40,5 bzw. 39,9 % kaum unterscheiden (siehe Tabelle 8). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,886; somit scheint das Alter bei Diagnosestellung nicht vom Rhesusfaktor abhängig zu sein.

**Tabelle 8:** Alter der Patienten mit einem Prostatakarzinom bei Diagnosestellung in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Alter in Jahren	$\leq 65$	59,5% (512)	60,1% (110)	0,886
	$> 65$	40,5% (348)	39,9% (73)	

### 3.2.2 Familienanamnese

Bei fast 80 % (n=831) der 1.043 Patienten mit einem Prostatakarzinom trat die Erkrankung sporadisch auf, von einer familiären Vorbelastung sind ca. 20 % (n=212) der Patienten betroffen. Teilt man die Familienanamnese der Patienten in diese beiden Kategorien auf, sieht man, dass in den Rhesusfaktor-Gruppen die jeweiligen Anteile beinahe identisch sind (siehe Tabelle 9). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,968. Damit scheint das Auftreten als sporadisches oder familiär gehäuftes Prostatakarzinom unabhängig von dem Rhesusfaktor zu sein.

**Tabelle 9:** Familienanamnese der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in sporadisch und familiär auftretende Erkrankung

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Status	sporadisch	79,7% (685)	79,8% (146)	0,968
	familiär	20,3% (175)	20,2% (37)	

### 3.2.3 PSA-Wert bei Diagnosestellung

Der bei den 1.013 Patienten gemessene Gesamt-PSA-Wert lag zur Zeit der Diagnosestellung bei fast 8 % (n=78) der Erkrankten im normalen Bereich, bei knapp über 48 % (n=489) in einem grenzwertigen Bereich und bei 44 % (n=446) war er hochgradig suspekt (vgl. 2.2.2). Die Einteilung in diese drei Bereiche zeigt, dass in beiden Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile der Patienten mit einem PSA-Wert von  $\leq 4$  ng/ml fast gleich groß sind, genauso wie die Anteile der Patienten mit einem PSA-Wert zwischen  $> 4$  ng/ml und  $\leq 10$  ng/ml bzw. die Anteile der Patienten mit einem PSA-Wert von über 10 ng/ml (siehe Tabelle 10). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,953. Folglich steht scheinbar der PSA-Wert bei der Diagnosestellung in keinem Zusammenhang mit dem Rhesusfaktor.

**Tabelle 10:** PSA-Wert (in ng/ml) der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in die Bereiche normal, grenzwertig und hochgradig suspekt

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
PSA-Wert bei Diagnose (in ng/ml)	$\leq 4$	7,8% (65)	7,3% (13)	0,953
	$> 4 \leq 10$	48,4% (404)	47,8% (85)	
	$> 10$	43,8% (366)	44,9% (80)	

### 3.2.4 Tumorausbreitung und Resektionsstatus

Tumorstadien niedriger als pT3 wurden bei etwa 59 % (n=615) und Tumorstadien höher als pT2 bei 14 % (n=428) der 1.043 Patienten histologisch befundet. Teilt man die Tumorstadien in diese beiden Bereiche ein, sieht man, dass in den Rhesusfaktor-Gruppen sowohl die Anteile der Stadien  $\leq$  pT2 als auch die Anteile der Stadien  $\geq$  pT3 mit den oben genannten Prozentzahlen übereinstimmen (siehe Tabelle 11). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,988. Damit scheint eine Abhängigkeit der Tumorstadien von dem Rhesusfaktor ausgeschlossen.

Bei knapp über 88 % (n=906) der 1.028 Patienten, denen Lymphknoten entnommen wurden, konnte keine Lymphknotenmetastasierung festgestellt werden, ca. 12 % (n=435) der Patienten wiesen befallene Lymphknoten auf. Ähnlich wie bei den Tumorstadien zeigt sich auch nach der Einteilung in diese beiden Kategorien, dass in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile der Patienten mit pN0 und die Anteile der Patienten mit pN1 fast gleich groß sind (siehe Tabelle 11). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,708. Daher liegt eine Abhängigkeit des Lymphknotenstatus vom Rhesusfaktor offenbar nicht vor.

Einen organbegrenzt wachsenden Tumor mit einem Stadium von  $\leq$  pT2 und pN0 hatten ungefähr 58 % (n=608) der 1.043 Patienten, annähernd 42 % (n=435) der Patienten hatten ein organüberschreitendes Prostatakarzinom in einem Stadium von  $\geq$  pT3 u/o pN1. Wie erwartet sieht man bei der Unterteilung in diese zwei Gruppen, dass auch hier in den Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile der Patienten mit einer organbegrenzten Erkrankung und die Anteile der Patienten mit einer organüberschreitenden Erkrankung jeweils den oben genannten Gesamtanteilen entsprechen (siehe Tabelle 11). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,782; dies deutet nicht auf einen Zusammenhang zwischen der Tumorausbreitung und dem Rhesusfaktor hin.

Die histologische Untersuchung des Resektionsrands zeigte, dass bei 74,4 % (n=509) der Patienten das Prostatakarzinom im Gesunden entfernt werden konnte, was bei 25,6 % (n= 175) der Patienten nicht gelang. Die Aufteilung in die Bereiche R0 und R+ belegt, dass sich in beiden Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile nicht unterscheiden (siehe Tabelle 11). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,988, sodass scheinbar keine Abhängigkeit des Resektionsstatus vom Rhesusfaktor vorliegt.

**Tabelle 11:** Tumorstadium, Lymphknotenstadium, Tumorausbreitung und Resektionsstatus der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den zwei Rhesusfaktoren-Gruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
pT-Stadium	≤ pT2	59,0% (507)	59,0% (108)	0,988
	≥ pT3	41,0% (353)	41,0% (75)	
N-Stadium	pN0	88,0% (745)	89,0% (161)	0,708
	pN1	12,0% (102)	11,0% (20)	
Organ- begrenzung	≤ pT2 und pN0	58,5% (503)	57,4% (105)	0,782
	≥ pT3 und/oder pN1	41,5% (357)	42,6% (78)	
R-Status	R+	25,6% (145)	25,6% (30)	0,988
	R0	74,4% (422)	74,4% (87)	

Einteilung der Tumore: ≤ pT2 beinhaltet pT1, pT2; ≥ pT3: beinhaltet pT3, pT4

### 3.2.5 Grading und Gleason-Score

4,0 % (n=41) der 1.030 behandelten Patienten hatten ein gut differenziertes, 74,2 % (n=764) ein mittelmäßig differenziertes und 21,8 % (n=225) ein schlecht differenziertes Prostatakarzinom (vgl. 2.2.4). Teilt man das Grading in diese drei Bereiche auf, können zwischen den Anteilen in den beiden Rhesusfaktor-Gruppen keine nennenswerten Differenzen gesehen werden (siehe Tabelle 12). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,752; daher scheint keine Abhängigkeit des Tumorgradings von dem Rhesusfaktor zu bestehen.

Bei 46 % (n=388) der 844 Patienten wurde ein niedriggradiger, bei 39,6 % (n=334) einen mittelgradiger und bei 14,4 % (n=122) einen hochgradiger Gleason-Score bestimmt (vgl. 2.2.4). Die Trennung in diese drei Bereiche zeigt, dass bei dem negativen Rhesusfaktor der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score zwischen 2 und 6 mit 49,3 % höher ist als der des positiven Rhesusfaktors, und der Anteil mit einem Gleason-Score von 7 bei dem positiven Rhesusfaktor mit 40,6 % höher ist als der des negativen Rhesusfaktors. Die Anteile der Patienten mit einem Gleason-



Score zwischen 8 und 10 sind in beiden Rhesusfaktor-Gruppen fast gleich hoch (siehe Tabelle 12). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,391, was auf keinen Zusammenhang zwischen dem Rhesusfaktor und dem Gleason-Score hindeutet.

**Tabelle 12:** Grading und Gleason-Score der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in jeweils drei Bereiche

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Grading	G I	4,1% (35)	3,3% (6)	0,752
	G II	73,7% (626)	76,3% (138)	
	G III	22,2% (188)	20,4% (37)	
Gleason-Score	2-6	45,3% (318)	49,3% (70)	0,391
	7	40,6% (285)	34,5% (49)	
	8-10	14,1% (99)	16,2% (23)	

### 3.2.6 Zweittumor

Von den 1.043 Patienten mit einem Prostatakarzinom hatten 6,5 % (n= 68) vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine andere Karzinomerkrankung. Trennt man die Patienten in eine Gruppe mit einer weiteren Tumorerkrankung und in eine Gruppe ohne einen anderen Tumor, ist zu beobachten, dass bei dem positiven Rhesusfaktor der Anteil von 6,9 % bei Patienten, die an mindestens einem weiteren Karzinom erkrankt waren, etwas höher ist als bei dem negativen Rhesusfaktor mit einem Anteil von 4,9 % (siehe Tabelle 13). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,334. Insofern scheint es, dass Prostatakarzinome, die nach einer anderen Karzinomerkrankung auftreten, sich unabhängig von dem Rhesusfaktor entwickeln.

**Tabelle 13:** Zweittumorerkrankung der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Zweittumor	ja	6,9% (59)	4,9% (9)	0,334
	nein	93,1% (801)	95,1% (174)	

### 3.2.7 Progressfreie Überlebensrate

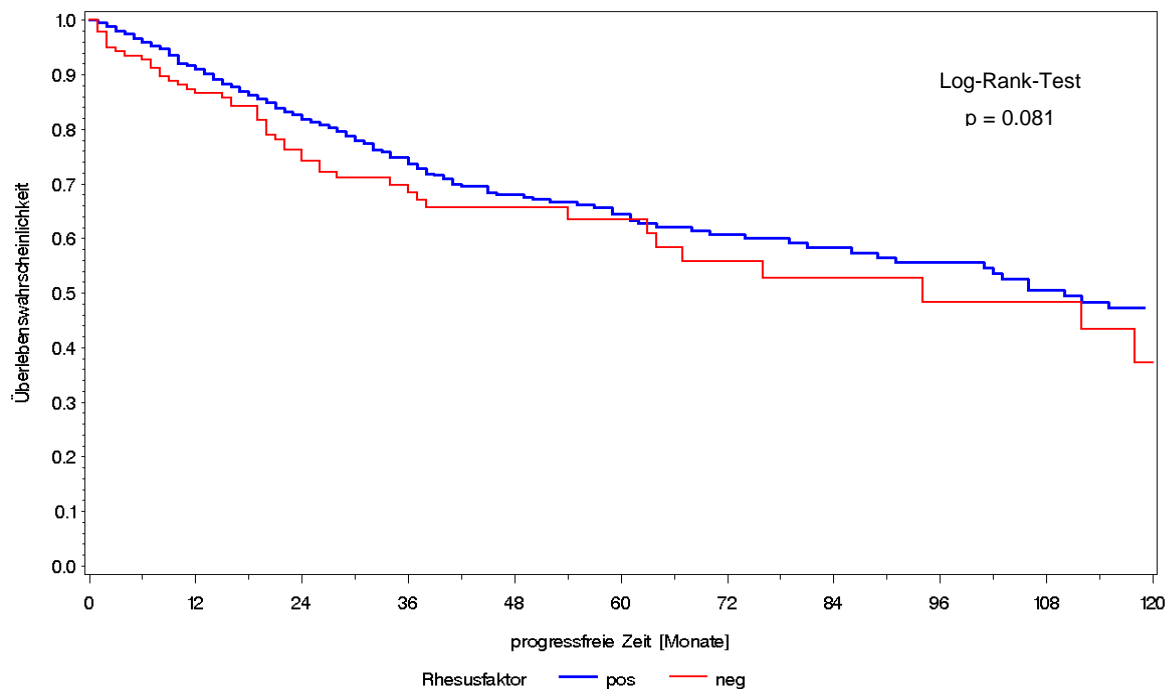
Der Verlauf der Erkrankung nach dem operativen Eingriff konnte bei 811 der 1.043 Patienten beobachtet werden. Die progressfreie Überlebensrate liegt bei den Patienten beider Rhesusfaktoren nach 3 Jahren durchschnittlich bei 71 % und nach 5 Jahren um ein Mittel von 64 %. Nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren haben die Patienten mit einem negativen Rhesusfaktor mit 37,2 % eine etwas schlechtere progressfreie Überlebensrate im Vergleich zu 47,3 % der Patienten mit einem positiven Rhesusfaktor (siehe Tabelle 14). Die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen während den 120 Monaten weitgehend parallel (siehe Abbildung 2). Der im Log-Rank-Test ermittelte p-Wert beträgt 0,081. Eine Abhängigkeit der progressfreien Überlebenszeit von dem Rhesusfaktor scheint demnach nicht vorzuliegen.

**Tabelle 14:** Progressfreie Überlebensrate (mit 95% Konfidenzintervall) der zwei Rhesusfaktor-Gruppen nach radikaler Prostatovesikulektomie, aufgeteilt in 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten

Beobachtungszeit nach der Operation	Rhesusfaktor	
	positiv	negativ
36 Monate	0.737 [0.698 ; 0.776]	0.684 [0.597 ; 0.771]
60 Monate	0.646 [0.597 ; 0.695]	0.635 [0.537 ; 0.733]
120 Monate	0.473 [0.397 ; 0.549]	0.372 [0.197 ; 0.548]

n = 811 Patienten (232 missings)

**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve zur progressfreien Überlebenszeit bei Patienten mit Prostatakarzinom in Abhängigkeit von dem Rhesusfaktor



### 3.3 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Harnblasenkarzinoms

#### 3.3.1 Alter bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren von den 820 untersuchten Patienten mit einem Harnblasenkarzinom 49,3 % (n=404) jünger als 66 Jahre und 50,7 % (n=416) älter als 65 Jahre. Bei der Aufteilung in diese zwei Altersbereiche ist zu sehen, dass in den vier Blutgruppen die Anteile der jüngeren Patienten zwischen 46,7 und 51,6% und die Anteile der älteren Patienten zwischen 48,4 und 53,3 % liegen (siehe Tabelle15). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,720; folglich scheint das Alter bei Diagnosestellung nicht von der Blutgruppe abhängig zu sein.

**Tabelle 15:** Alter der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom bei Diagnosestellung in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  
 $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Alter in Jahren	$\leq 65$	51,6% (180)	47,9% (167)	46,8% (36)	46,7% (21)	0,720
	$> 65$	48,4% (169)	52,1% (182)	53,2% (41)	53,3% (24)	

### 3.3.2 Tumorausbreitung

Von den 820 Zystektomie-Präparaten wurden nach histologischer Untersuchung 59,8 % (n=490) in ein niedrigeres Stadium als pT3 eingeteilt, 40,2 % (n=330) in ein höheres Stadium als pT2. Die Gliederung in diese beiden Bereiche zeigt, dass in allen Blutgruppen die jeweiligen Anteile keine erwähnenswerten Unterschiede zeigen (siehe Tabelle 16). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,949. Ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Blutgruppe scheint demzufolge nicht vorzuliegen.

Bei durchschnittlich 62 % (n=497) der 801 Patienten reichte der Tumor über das subepitheliale Bindegewebe hinaus und infiltrierte mindestens schon die Blasenmuskulatur. Die Aufschlüsselung in eine Gruppe ohne Muskelinvasivität und eine Gruppe mit Muskelinvasivität stellt dar, dass die Anteile in den Blutgruppen fast identisch sind (siehe Tabelle 16). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,992. Somit scheint keine Abhängigkeit des muskelinvasiven Wachstums eines Tumors von der Blutgruppe zu bestehen.

Lymphknoten wurden bei 803 Patienten entnommen. 76,5 % (n=614) der Patienten hatten einen Lymphknotenstatus von pN0, 23,5 % (n=189) einen von pN+. Nach der Einteilung in diese beiden Kategorien sind die Differenzen zwischen den Anteilen in den Blutgruppen nicht nennenswert (siehe Tabelle 16). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,804. Ein Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und der Blutgruppe scheint daher nicht vorzuliegen.

**Tabelle 16:** Tumorstadium, Tumorausbreitung und Lymphknotenstadium der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	O	B	AB	
pT- Stadium	≤ pT2	59,9% (209)	60,2% (210)	59,7% (46)	55,6% (25)	0,949
	≥ pT3	40,1% (140)	39,8% (139)	40,3% (31)	44,4% (20)	
muskel- invasiv	nein	38,5% (132)	37,8% (128)	36,8% (28)	37,2% (16)	0,992
	ja	61,5% (211)	62,2% (211)	63,2% (48)	62,8% (27)	
pN- Stadium	pN0	77,5% (265)	74,9% (254)	79,2% (61)	75,6% (34)	0,804
	pN+	22,5% (77)	25,1% (85)	20,8% (16)	24,4% (11)	

Einteilung der Tumore: ≤ **pT2** beinhaltet Tis/T1/pT2a/pT2b; ≥ **pT3** beinhaltet pT3a/pT3b/pT4a/pT4b

### 3.3.3 Grading

Bei 16,1 % (n=132) der 820 Patienten wurde bei der Untersuchung des vorliegenden resezierten Harnblasenkarzinoms ein guter bis mäßiger Differenzierungsgrad festgestellt, bei 83,9 % (n=688) waren die Tumore schlecht oder undifferenziert. Die Aufteilung in diese beiden Bereiche ergab, dass der Anteil an G3- und G4-Tumoren mit 85,7 % in der Blutgruppe A im Gegensatz zu den Anteilen der anderen Blutgruppen, die zwischen 81,1 und 82,9 % betragen, etwas höher ist (siehe Tabelle 17). Im Chi-Quadrat-Test errechnete sich ein p-Wert von 0,691; folglich scheint kein Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und dem Tumorgrading zu bestehen.

Die 800 Befunde, die zur primären Diagnosestellung vorlagen, belegten bei nur 73,4 % (n=587) der Patienten ein Grading von G3 oder höher. Teilt man die Patienten in eine Gruppe mit einem primären Grading von G3 oder höher und eine Gruppe mit einem primären Grading niedriger als G3 ein, sieht man, dass sich die Anteile in den Blutgruppen kaum unterscheiden (siehe Tabelle 17). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,926, was auf fehlende Abhängigkeit des primären Gradings von der Blutgruppe hinweist.

**Tabelle 17:** Grading und Primärgrading der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Grading	G 1,2	14,3% (50)	17,1% (60)	18,2% (14)	17,8% (8)	0,691
	G 3,4	85,7% (299)	82,9% (289)	81,8% (63)	82,2% (37)	
Primär ≥ G3	ja	74,0% (253)	72,6% (246)	72,4% (55)	76,7% (33)	0,926
	nein	26,0% (89)	27,4% (93)	27,6% (21)	23,3% (10)	

### 3.3.4 Zweittumor

Vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war bei 24,9 % (n=204) der 820 behandelten Patienten ein anderes Tumorleiden bekannt. Aufgeteilt in eine Gruppe mit einem weiteren Tumor und eine Gruppe ohne weiteren Tumor zeigt sich, dass in der Blutgruppe B mit 29,9 % der Anteil an Patienten mit einer zusätzlichen Karzinomerkrankung leicht höher ist als die Anteile in den anderen Blutgruppen, die zwischen 23,2 und 25,5 % liegen (siehe Tabelle 18). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,654. Somit scheint kein Zusammenhang zwischen Blutgruppe und dem Vorhandensein einer weiteren Tumorerkrankung zu bestehen.

**Tabelle 18:** Zweittumorerkrankung der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den vier Blutgruppen

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Zweittumor	ja	23,2% (81)	25,5% (89)	29,9% (23)	24,4% (11)	0,654
	nein	76,8% (268)	74,5% (260)	70,1% (54)	75,6% (34)	

### 3.3.5 Progressfreie Überlebensrate

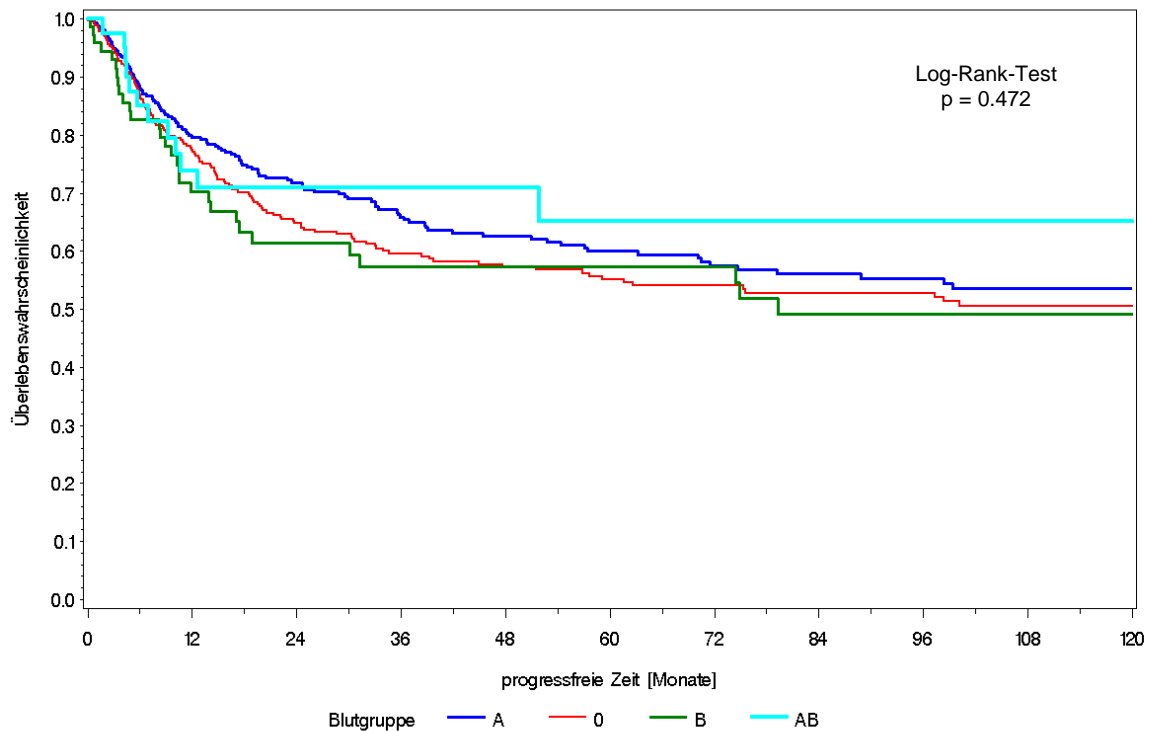
Der Verlauf der Erkrankung nach der Zystektomie konnte bei 805 der 820 Patienten beobachtet werden. Nach 3 Jahren Beobachtungszeit liegt die progressfreie Überlebensrate der Patienten mit der Blutgruppe AB bei 71 % und somit höher als die der anderen Blutgruppen, bei denen sie zwischen 57,3 und 65,9 % beträgt. Nach 5 Jahren gleichen sich die progressfreien Überlebensraten aller Blutgruppen einander an. Die Patienten der Blutgruppe AB haben nach 10 Jahren mit 65,1 % wieder die größte progressfreie Überlebensrate und die Patienten der Blutgruppe B mit 49,2 % die geringste (siehe Tabelle 19). Die Kaplan-Meier-Kurven aller Blutgruppen fallen im ersten Jahr nach der Diagnosestellung am stärksten, nähern sich dann, zwar noch kontinuierlich, aber langsamer fallend, der 0,50-Marke (siehe Abbildung 3). Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,472. Infolgedessen scheint die progressfreie Überlebenszeit unabhängig von der Blutgruppe zu sein.

**Tabelle 19:** Progressfreie Überlebensrate (mit 95% Konfidenzintervall) der vier Blutgruppen nach Zystektomie, aufgeteilt in 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten

Beobachtungszeit nach der Operation	Blutgruppen			
	A	O	B	AB
36 Monate	0.659 [0.603 ; 0.714]	0.596 [0.539 ; 0.653]	0.573 [0.448 ; 0.698]	0.710 [0.565 ; 0.856]
60 Monate	0.600 [0.541 ; 0.660]	0.551 [0.492 ; 0.611]	0.573 [0.448 ; 0.698]	0.651 [0.478 ; 0.825]
120 Monate	0.536 [0.470 ; 0.603]	0.506 [0.442 ; 0.570]	0.492 [0.354 ; 0.629]	0.651 [0.478 ; 0.825]

n = 805 Patienten

**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve zur progressfreien Überlebenszeit bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in Abhängigkeit von der Blutgruppe



### 3.4 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Harnblasenkarzinoms

#### 3.4.1 Alter bei Diagnosestellung

Etwas über 49 % (n=404) der 820 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom waren bei der Diagnosestellung jünger als 66 Jahre, ungefähr 51 % (n=416) älter als 65 Jahre. Eine Trennung in diese zwei Altersklassen zeigt, dass der Anteil der jüngeren Patienten bei dem negativen Rhesusfaktor mit 53,5 % im Vergleich zu dem Anteil des positiven Rhesusfaktors mit 48,5 % nur wenig höher liegt (siehe Tabelle 20). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,295; das Alter bei Diagnosestellung scheint demzufolge nicht vom Rhesusfaktor abhängig zu sein.



**Tabelle 20:** Alter der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom bei Diagnosestellung in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Alter in Jahren	$\leq 65$	48,5% (336)	53,5% (68)	0,295
	$> 65$	51,5% (357)	46,5% (59)	

### 3.4.2 Tumorausbreitung

Die histologischen Untersuchungen der 820 Harnblasentumore ergaben, dass fast 60 % (n=490) ein niedrigeres Stadium als pT3 und ca. 40 % (n=330) ein höheres Stadium als pT2 aufwiesen. Aufgeteilt in diese beiden Bereiche sieht man, dass bei dem positiven Rhesusfaktor der Anteil der Patienten mit einem Tumorstadium  $\leq$  pT2 mit 60,6 % ein wenig höher ist als der beim negativen, welcher bei 55,1 % liegt (siehe Tabelle 21). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,246. Zusammenhänge zwischen dem Tumorstadium und dem Rhesusfaktor scheinen demnach nicht zu bestehen.

Tumore, die über das subepitheliale Bindegewebe hinaus gereicht und mindestens schon die Blasenmuskulatur infiltriert hatten, wurden bei 62 % (n=497) der 801 Patienten gefunden. Eine Trennung in eine Gruppe ohne und in eine mit muskelinvasivem Wachstum zeigt, dass die Anteile der Patienten mit Muskelinvasivität in beiden Rhesusfaktor-Gruppen beinahe gleich groß sind (siehe Tabelle 21). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,870. Eine Abhängigkeit des muskelinvasiven Wachstums eines Tumors vom Rhesusfaktor scheint somit nicht zu bestehen.

76,5 % (n=614) der 803 Patienten, denen Lymphknoten entnommen wurden, hatten einen Lymphknotenstatus von pN0, 23,5 % (n=189) einen von pN+. Getrennt in diese beiden Untergruppen, ist zu sehen, dass zwischen beiden Rhesusfaktor-Gruppen kein bedeutender Unterschied besteht (siehe Tabelle 21). Im Chi-Quadrat-Test ergab

sich ein p-Wert von 0,881; folglich scheinen der Lymphknotenstatus und der Rhesusfaktor nicht in Zusammenhang zu stehen.

**Tabelle 21:** Tumorstadium, Tumorausbreitung und Lymphknotenstadium der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	Negativ	
pT-Stadium	≤ pT2	60,6% (420)	55,1% (70)	0,246
	≥ pT3	39,4% (273)	44,9% (57)	
muskel- invasiv	nein	38,1% (257)	37,3% (47)	0,870
	ja	61,9% (418)	62,7% (79)	
pN- Stadium	pN0	76,4% (517)	77,0% (97)	0,881
	pN+	23,6% (160)	23,0% (29)	

Einteilung der Tumore: ≤ **pT2** beinhaltet Tis/T1/pT2a/pT2b; ≥ **pT3** beinhaltet pT3a/pT3b/pT4a/pT4b

### 3.4.3 Grading

Von den 820 Patienten hatten ca. 16 % (n=132) ein Harnblasenkarzinom mit guter bis mäßiger Differenzierung, bei fast 84 % (n=688) waren die Tumore schlecht differenziert oder undifferenziert. Die Einteilung in diese beiden Bereiche zeigt, dass sich die Anteile des jeweiligen Tumorgradings in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen kaum unterscheiden (siehe Tabelle 22). Im Chi-Quadrat-Test errechnete sich ein p-Wert von 0,683; daher ergibt sich keine Abhängigkeit des Tumorgradings vom Rhesusfaktor.

Bei 800 Patienten konnte nachvollzogen werden, welchem Grading der Tumor vor der Zystektomie zugewiesen wurde: mehr als 73 % (n=587) lagen in dem Bereich von G3 oder höher. Die Einteilung in zwei Gruppen, eine mit primärem Grading ≥ G3 und eine kleiner G3 stellt dar, dass der Anteil der Patienten, die bei der ersten Untersuchung mindestens einen G3-Tumor hatten, beim negativen Rhesusfaktor mit 76 % etwas größer ist als der Anteil von 72,9 % beim positiven (siehe Tabelle 22). Im

Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,470. Ein Zusammenhang zwischen dem primären Grading und dem Rhesusfaktor scheint demzufolge nicht zu bestehen.

**Tabelle 22:** Grading und Primärgrading der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in jeweils zwei Bereiche

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Grading	G 1, 2	15,9% (110)	17,3% (22)	0,683
	G 3, 4	84,1% (583)	82,7% (105)	
Primär ≥ G3	ja	72,9% (492)	76,0% (95)	0,470
	nein	27,1% (183)	24,0% (30)	

#### 3.4.4 Zweittumor

Annähernd 25 % (n=204) der 820 behandelten Patienten waren vor oder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einer anderen Tumorentität erkrankt. Die Gliederung in eine Gruppe mit einer anderen Karzinomerkrankung und eine Gruppe ohne zeigt, dass in beiden Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile der jeweiligen Kategorie beinahe identisch sind (siehe Tabelle 23). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,928. Somit scheint das Auftreten des Prostatakarzinoms als Zweittumor unabhängig von dem Rhesusfaktor zu sein.

**Tabelle 23:** Zweittumorerkrankung der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Zweittumor	ja	24,8% (172)	25,2% (32)	0,928
	nein	75,2% (521)	74,8% (95)	

### 3.4.5 Progressfreie Überlebensrate

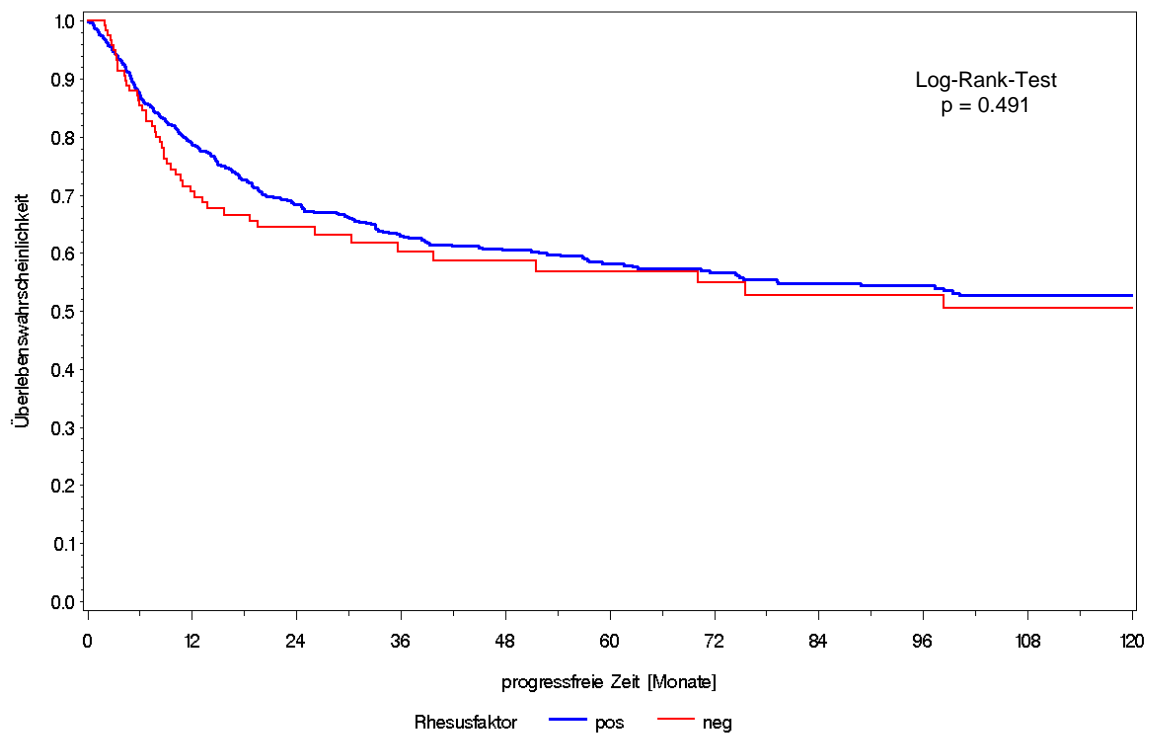
Der Verlauf der Erkrankung konnte bei 805 der 820 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom beobachtet werden. Die progressfreien Überlebensraten der Patienten mit einem behandelten Harnblasenkarzinom liegen bei beiden Rhesusfaktoren nach dem jeweiligen Beobachtungszeitraum auf demselben Niveau: im Durchschnitt nach 3 Jahren bei 61,6 %, nach 5 Jahren bei 57,5 % und nach 10 Jahren bei 51,7 % (siehe Tabelle 24). Die Kaplan-Meier-Kurven beider Rhesusfaktoren verlaufen weitgehend identisch (siehe Abbildung 4). Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,491. Die progressfreie Überlebenszeit der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom scheint demzufolge nicht in Abhängigkeit zum Rhesusfaktor zu stehen.

**Tabelle 24:** Progressfreie Überlebensrate (mit 95% Konfidenzintervall) der zwei Rhesusfaktoren-Gruppen nach Zystektomie, aufgeteilt in 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten

Beobachtungszeitraum nach der Operation	Rhesusfaktor	
	positiv	negativ
36 Monate	0.630 [0.590 ; 0.670]	0.602 [0.506 ; 0.699]
60 Monate	0.582 [0.540 ; 0.624]	0.569 [0.467 ; 0.671]
120 Monate	0.528 [0.482 ; 0.574]	0.505 [0.391 ; 0.618]

n = 805 Patienten

**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve zur progressfreien Überlebenszeit bei Patienten mit Blasenkarzinom in Abhängigkeit von dem Rhesusfaktor



### 3.5 Zusammenhang zwischen Blutgruppe und klinischen Daten des Nierenzellkarzinoms

#### 3.5.1 Alter bei Diagnosestellung

Von den 716 untersuchten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 63 % (n=451) jünger als 66 Jahre und 37 % (n=265) älter als 65 Jahre. Betrachtet man diese zwei Altersbereiche getrennt, ist zu sehen, dass in der Blutgruppe A der Anteil der jüngeren Patienten mit 53,3 % deutlich niedriger ist als die Anteile in den anderen Blutgruppen, die zwischen 66,7 und 71,4 % liegen (siehe Tabelle 25). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von

0,032; dies deutet darauf hin, dass das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Nierenzellkarzinomen von der Blutgruppe abhängig ist.

**Tabelle 25:** Alter der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom bei Diagnosestellung in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  
 $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	O	B	AB	
Alter in Jahren	$\leq 65$	56,3% (156)	67,1% (234)	66,7% (46)	71,4% (15)	0.032
	$> 65$	43,7% (121)	32,9% (115)	33,3% (23)	28,6% (6)	

### 3.5.2 Tumorausbreitung

Bei 64,8 % (n=464) der 716 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom wurde histologisch ein Tumor in einem niedrigeren Stadium als pT3 und bei 35,2 % (n=252) ein Tumor in einem höheren Stadium als pT2 gesichert. Die Aufgliederung in diese beiden Bereiche zeigt, dass bei der Blutgruppe B der Anteil der Patienten mit einem Tumorstadium  $\geq$  pT3 mit 23,2 % niedriger ist als die Anteile bei den anderen Blutgruppen, die zwischen 38,4 und 28,6 % liegen (siehe Tabelle 26). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,095; ein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Blutgruppe ist daher kaum gegeben.

Von den 514 Patienten, denen Lymphknoten entnommen wurden, waren bei 90,3 % (n=464) die Lymphknoten nicht befallen, 9,7 % (n=435) wiesen eine Lymphknotenmetastasierung auf. Die Anteile in den Blutgruppen sind nach der Aufteilung in die Kategorien pN0 und pN+ fast gleich groß (siehe Tabelle 26). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,849; daher scheint der Lymphknotenstatus unabhängig von der Blutgruppe zu sein.

15,5 % (n=111) der resezierten Nierenzellkarzinome waren kleiner als 3 cm, 45,2 % (n=324) kleiner als 5 cm, 51,8 % (n=371) hatten einen Durchmesser von 3 bis 6,99 cm, 22,1 % (n= 158) einen von 5 bis 6,99 cm, 19 % (n=136) maßen zwischen 7,0 und 9,99 cm und 13,7 % (n=98) waren größer als 9,99 cm.

Teilt man die Tumore in vier unterschiedliche Größenbereiche ein, beginnend mit Tumoren, die kleiner als 3 cm sind, ergeben sich zwischen den Anteilen der Blutgruppen keine nennenswerten Unterschiede (siehe Tabelle 26). Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich ein p-Wert von 0,581. Die Tumorgöße scheint damit nicht im Zusammenhang mit der Blutgruppe zu stehen.

Dasselbe gilt, wenn die Tumore in vier andere unterschiedliche Größenbereiche, beginnend mit Tumoren, die kleiner als 5 cm sind, aufgeteilt werden (siehe Tabelle 26). Hier ist im Chi-Quadrat-Test der p-Wert 0,208.

**Tabelle 26:** Tumorstadium, Lymphknotenstadium und Tumorgöße der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in jeweils zwei bzw. vier Bereiche

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
pT-Stadium	≤ pT2	65,3% (181)	61,6% (215)	76,8% (53)	71,4% (15)	0.095
	≥ pT3	34,7% (96)	38,4% (134)	23,2% (16)	28,6% (6)	
N-Stadium	pN0	89,9% (178)	89,8% (229)	93,6% (44)	92,2% (13)	0.849
	pN+	10,1% (20)	10,2% (26)	6,4% (3)	7,1% (1)	
Tumorgöße in cm	< 3,0	18,0% (50)	13,0% (45)	18,8% (13)	14,3% (3)	0,581
	3,0-6,99	51,3% (142)	52,4% (183)	47,9% (33)	61,9% (13)	
	7,0-9,99	18,8% (52)	20,3% (71)	14,5% (10)	14,3% (3)	
	≥ 10,0	11,9% (33)	14,3% (50)	18,8% (13)	9,5% (2)	
Tumorgöße in cm	< 5,0	50,5% (140)	41,0% (143)	47,9% (33)	38,1% (8)	0,208
	5,0-6,99	18,8% (52)	24,4% (85)	18,8% (13)	38,1% (8)	
	7,0-9,99	18,8% (52)	20,3% (71)	14,5% (10)	14,3% (3)	
	≥ 10,0	11,9% (33)	14,3% (50)	18,8% (13)	9,5% (2)	

Einteilung der Tumore: ≤ pT2 beinhaltet pT1a/b, pT2; ≥ pT3 beinhaltet pT3, pT3a/b/c, pT4

### 3.5.3 Grading

Von den 716 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom hatten 26,5 % (n=190) einen gut differenzierten, etwas über 58 % (n=417) einen mittelmäßig differenzierten und mehr als 15 % (n=109) einen schlecht differenzierten Tumor (vgl. 2.4.2). Die

Aufteilung in diese drei Bereiche zeigt sehr deutlich, dass der Anteil an G1-Tumoren in der Blutgruppe B von 50,7 % mit Abstand der höchste ist im Vergleich zu den entsprechenden Anteilen in den anderen Blutgruppen, die zwischen 14,3 und 27,1 % liegen (siehe Tabelle 27). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von  $< 0.001$ ; dementsprechend scheint das Grading des Nierenzellkarzinoms von der Blutgruppe abhängig zu sein.

**Tabelle 27:** Grading der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in den vier Blutgruppen, aufgeteilt in G1, G2 und G3

Parameter		Blutgruppen				Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		A	0	B	AB	
Grading	G1	27,1% (75)	22,1% (77)	50,7% (35)	14,3% (3)	$< 0.001$
	G2	57,0% (158)	62,8% (219)	37,7% (26)	66,7% (14)	
	G3	15,9% (44)	15,1% (53)	11,6% (8)	19,0% (4)	

### 3.6 Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und klinischen Daten des Nierenzellkarzinoms

#### 3.6.1 Alter bei Diagnosestellung

63 % (n=451) der 716 behandelten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 66 Jahre und 37 % (n=265) älter als 65 Jahre. Betrachtet man diese zwei Altersbereiche getrennt, ist zu sehen, dass bei positivem Rhesusfaktor der Anteil der jüngeren Patienten mit 63,8 % etwas höher ist als der Anteil bei negativem Rhesusfaktor mit 58,4 % (siehe Tabelle 28). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,272; das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Nierenzellkarzinomen scheint somit nicht von dem Rhesusfaktor abhängig zu sein.



**Tabelle 28:** Alter der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom bei Diagnosestellung in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in die zwei Altersbereiche:  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Alter in Jahren	$\leq 65$	63,8% (385)	58,4% (66)	0.272
	$> 65$	36,2% (218)	41,6% (47)	

### 3.6.2 Tumorausbreitung

Histologisch wurde bei 64,8 % (n=464) der 716 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ein Tumor in einem niedrigeren Stadium als pT3 und bei 35,2 % (n=252) ein Tumor in einem höheren Stadium als pT2 gesichert. Teilt man die Tumorstadien in diese beiden Bereiche auf, sieht man, dass in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen die Anteile von Tumoren  $\leq$  pT2 und die Anteile der Tumore  $\geq$  p T3 fast gleich denen der jeweiligen oben genannten Gesamtanteile sind (siehe Tabelle 29). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,869; eine Abhängigkeit des Tumorstadiums von dem Rhesusfaktor scheint demnach nicht zu bestehen.

Etwas über 90 % (n=464) der 514 Patienten, denen Lymphknoten entnommen wurden, wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, knapp 10 % (n=435) der Patienten hatten befallene Lymphknoten. Die Gliederung in diese beiden Bereiche zeigt, dass sowohl die Anteile der Kategorie pN0 als auch die Anteile der Kategorie pN+ in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen jeweils fast gleich hoch sind (siehe Tabelle 29). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,770; daher scheint es keinen Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und der Blutgruppe zu geben.

Von den 716 resezierten Nierenzellkarzinomen waren 15,5 % (n=111) kleiner als 3 cm, 45,2 % (n=324) kleiner als 5 cm, 51,8 % (n=371) hatten einen Durchmesser von 3 bis 6,99 cm, 22,1 % (n= 158) einen von 5 bis 6,99 cm, 19 % (n=136) maßen zwischen 7,0 und 9,99 cm und 13,7 % (n=98) waren größer als 9,99 cm.

Bei der Einteilung der Tumore in vier unterschiedliche Größenbereiche, beginnend mit Tumoren, die kleiner als 3 cm sind, ergeben sich zwischen den Anteilen der

beiden Rhesusfaktor-Gruppen keine bedeutenden Differenzen (siehe Tabelle 29). Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich ein p-Wert von 0,679; somit scheint kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Rhesusfaktor zu bestehen. Entsprechendes ist zu sehen, wenn die Tumore in vier andere unterschiedliche Größenbereiche eingeteilt werden, beginnend mit Tumoren kleiner als 5 cm (siehe Tabelle 29), was sich im Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,824 bestätigt.

**Tabelle 29:** Tumorstadium, Lymphknotenstadium und Tumorgröße der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in jeweils zwei bzw. vier Bereiche

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
pT-Stadium	≤ pT2	64,7% (390)	65,5% (74)	0,869
	≥ pT3	35,3% (213)	34,5% (39)	
N-Stadium	pN0	90,4% (388)	89,4% (76)	0,770
	pN+	9,6% (41)	10,6% (9)	
Tumorgröße in cm	< 3,0	14,9% (90)	18,6% (21)	0,679
	3,0-6,99	51,9% (313)	51,3% (58)	
	7,0-9,99	19,6% (118)	15,9% (18)	
	≥ 10,0	13,6% (82)	14,2% (16)	
	< 5,0	45,1% (272)	46,0% (52)	0,824
	5,0-6,99	21,7% (131)	23,9% (27)	
	7,0-9,99	19,6% (118)	15,9% (18)	
	≥ 10,0	13,6% (82)	14,2% (16)	

Einteilung der Tumore: ≤ pT2 beinhaltet pT1a/b, pT2; ≥ pT3 beinhaltet pT3, pT3a/b/c, pT4

### 3.6.3 Grading

Gut differenzierte Nierenzellkarzinome konnten bei 26,5 % (n=190) der 716 Patienten gefunden werden, mittelmäßig differenzierte in etwas über 58 % (n=417) der Fälle und schlecht differenzierte bei rund 15 % (n=109) (vgl. 2.4.2). Die Trennung in diese

drei Bereiche zeigt, dass sich die Anteile des jeweiligen Tumorgradings in beiden Rhesusfaktor-Gruppen kaum unterscheiden (siehe Tabelle 29). Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,895; insofern scheint es keinen Zusammenhang zwischen dem Grading eines Nierenzellkarzinoms und dem Rhesusfaktor zu geben.

**Tabelle 30:** Grading der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom in den zwei Rhesusfaktor-Gruppen, aufgeteilt in G1, G2 und G3

Parameter		Rhesusfaktor		Chi <sup>2</sup> -Test p-Wert
		positiv	negativ	
Grading	G1	26,2% (158)	28,4% (32)	0.895
	G2	58,5% (353)	56,6% (64)	
	G3	15,3% (92)	15,0% (17)	

## **4 Diskussion**

Zunächst stellt sich die Frage, wie aussagekräftig die erhaltenen Ergebnisse der vorliegenden Studie sind. Die Verteilung der Blutgruppen und des Rhesusfaktors der Patienten entspricht in etwa der Blutgruppenverteilung in Deutschland. Mehr als 40 % haben die Blutgruppe A, ungefähr 40 % die Blutgruppe 0, rund 10 % die Blutgruppe B und um die 5 % die Blutgruppe AB. In etwa 85 % haben einen positiven Rhesusfaktor, ca. 15 % einen negativen. Die Kollektivgröße mit 1.043 Patienten mit einem Prostata-, 820 mit einem Harnblasen- und 716 mit einem Nierenzellkarzinom ist scheinbar ausreichend groß, durch die Aufteilung in die Blutgruppe und die Untergruppen der verschiedenen klinischen Parameter wird die absolute Anzahl besonders der Anteile in der Blutgruppe AB jedoch relativ klein. Diesen Einfluss auf das Ergebnis zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zu der progressfreien Überlebenszeit der Patienten mit einem Prostatakarzinom am deutlichsten. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit ist die jeweilige Anzahl der Patienten mit der Blutgruppe B und AB ohne Progress schon so klein, dass der Progress nur eines Patienten ausreicht, um einen starken Abfall der progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit zu bewirken. Weiterhin zeigt diese Untersuchung noch kein ausreichendes Bild, ob und inwieweit die Blutgruppe oder der Rhesusfaktor eine Disposition für eine Krebserkrankung darstellen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse mit denen bisheriger Studien verglichen werden.

### **4.1 Vergleich mit bisherigen Studien zu dem Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Karzinomerkrankungen**

Anfang der 50er Jahre begannen Forscher sich ausführlicher damit zu beschäftigen, ob ein Zusammenhang zwischen Blutgruppen und Krebserkrankungen besteht. Besonders das Magenkarzinom wurde als erste Tumorentität speziell unter die Lupe genommen und aus vielen verschiedenen Blickwinkeln untersucht, in welcher Beziehung Blutgruppen dazu stehen.

1953 fanden Aird, Bentall und Roberts [3] in einer großbritannienweiten Studie heraus, dass unter Patienten mit einem Magenkarzinom im Vergleich zu der jeweiligen Kontrollpopulation vermehrt die Blutgruppe A vertreten ist. Wie Guber et al [52] berichteten, wurden bis 1966 71 Studien dazu veröffentlicht. Davon zeigten 55 im Vergleich zu Kontrollgruppen, dass Patienten mit einem Magenkarzinom deutlich häufiger die Blutgruppe A aufwiesen, 14 erfassten immerhin eine Tendenz dazu und nur zwei konnten keinen Zusammenhang feststellen. In einer Vielzahl von weiteren Studien wurde dieses Ergebnis kontinuierlich gefestigt, und inzwischen wird weit verbreitet akzeptiert, dass Menschen mit der Blutgruppe A ein in etwa um 20% erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Magenkarzinom zu erkranken [52].

Auch die neueste Studie einer libanesischen Forschungsgruppe um Sharara [123] bestätigte diese Meinung 2006 mit ihrer Beobachtung von einer positiven Korrelation zwischen der Infektion mit CagA-positiven (cytotoxin-associated-antigen-A-positive) *Helicobacter-pylorus*-Stämmen bei Patienten mit der Blutgruppe A und einem erhöhtem Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken.

Vor diesem Hintergrund, dass durch die Beobachtung einer Vielzahl von Studien die Forscher weltweit zu dem Ergebnis gekommen sind, dass Blutgruppen maßgeblich an der Entstehung eines Magenkarzinoms beteiligt sind, liegt es nahe, dass dies genauso für andere Tumore gelingen könnte. Zu diesem Zweck sollen die hier untersuchten Tumorentitäten mit bisherigen Studien verglichen werden.

Dabei sind zwischen den Erkenntnissen über das Magenkarzinom und den Ergebnissen dieser Arbeit kaum Parallelen zu ziehen. Auch wenn die Patienten mit der Blutgruppe A eine Tendenz zu einem organüberschreitenden Prostatakarzinom aufweisen, besitzen sie trotzdem höhere progressfreie Lebensraten als die Patienten mit den Blutgruppen B und AB. Eher im Gegensatz zu den Studien über Magenkarzinome zeigt sich, dass Patienten der Blutgruppe A mit einem Nierenzellkarzinom offenbar erst in einem höheren Alter erkranken. Dieser Unterschied lässt sich vermutlich am ehesten durch den Unterschied der Gewebe erklären. Da laut vorliegender Studie die Harnblasenkarzinome nicht von Blutgruppen beeinflusst werden, sind folglich keine Gemeinsamkeiten zum Magenkarzinom zu sehen.

Wesentlich interessanter ist jedoch, ob in bisherigen Studien zu den hier untersuchten urologischen Tumorentitäten ähnliche Ergebnisse erzielt wurden und damit eine weitere Tür geöffnet wird, auf dem Weg, Blutgruppen in Zukunft als neue Prognosefaktoren zu sehen.

Bei der Betrachtung der wenigen Studien zu dem Zusammenhang zwischen Blutgruppen und dem **Prostatakarzinom** findet man folgende Ergebnisse:

Sowohl Dick et al [41] als auch Bourke und Griffin [16] entdeckten 1962 unter ihren 256 bzw. 224 Patienten eine Häufung der Blutgruppe A und eine frühere klinische Manifestation im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Spätere Analysen von Wynder et al [144], Wajzman et al [137] und Kvist et al [75] konnten 1971, 1977 bzw. 1992 keine Unterschiede zwischen den Prostatakarzinompatienten und den Kontrollgruppen im Hinblick auf die Anteile der jeweiligen Blutgruppe aufdecken. Im Gegensatz zu den 1.043 Patienten in der vorliegenden Studie beobachteten die drei Forscherteams nur 240 bis 280 Erkrankte, dabei teilweise sogar lediglich Tumore ab dem Stadium T4 oder bereits metastasierendes Geschehen. Unter Umständen liegt es an den unterschiedlichen Voraussetzungen, dass der Vergleich zwischen den oben angegebenen neueren Studien mit den hier gewonnenen Beobachtungen zum Prostatakarzinom keine Gemeinsamkeiten ergibt. Um genauere Prognosen aufzustellen und damit Therapien zu verfeinern, wären weitere Studien zu höheren Überlebensraten für Patienten mit einem Prostatakarzinom und den Blutgruppen A und 0 allerdings interessant.

Zu dem Thema der Beziehungen von Blutgruppen zum **Harnblasenkarzinom** gibt es wesentlich mehr Veröffentlichungen, die mit den hier erhaltenen Ergebnissen verglichen werden können.

Die Ergebnisse der frühen, jedoch relativ kleinen Studien mit 145 bzw. 288 Patienten von Dick et al 1962 [41] und Cartwright et al 1983 [23] wiesen im Gegensatz zu den Kontrollgruppen übermäßig viele Erkrankte mit der Blutgruppe A auf. In den folgenden unterschiedlich großen Studien von Srinivas [128] 1986, Danielli et al [34] sowie Orihuela und Shahon [102] 1987, Kvist et al [76] 1989, Llopis et al [83] 1990, Kirkali und Erygit [71] sowie Raitanen und Tammela [112] 1993 mit ca. 100 bis 500 Erkrankten hatten die Patienten mit der Blutgruppe 0 größere Tumore [112],

schlechtere Differenzierungsgrade [34, 83, 102, 112, 128], stärkere Tendenzen zu invasivem Wachstum [76, 83, 102], höhere Rezidivquoten [34, 83] und in verschiedenen Beobachtungszeiträumen höhere Sterberaten [34, 71, 112, 128] als die Patienten der anderen Blutgruppen. Diese Erkenntnisse weisen im Gegensatz zu den in der vorliegenden Studie erhaltenen Ergebnissen auf den schlechten Einfluss der Blutgruppe 0 beim Harnblasenkarzinom hin. Weitere ähnliche Resultate könnten dies untermauern und Relevanz verleihen. Fraglich ist, warum die Patienten der vorliegenden Studie mit der Blutgruppe 0 keine schlechteren Werte aufweisen. Da mit 820 Patienten das untersuchte Kollektiv relativ groß war, kann die Anzahl nicht der Grund sein. Auch die Nachsorgezeit von 10 Jahren müsste, wie die bisherigen Studien zeigen, ausreichen, um Unterschiede aufzuzeigen. Ein Grund dafür, dass die Patienten mit der Blutgruppe 0 in der jetzigen Studie keine Unterschiede zu den Patienten der anderen Blutgruppen aufweisen, könnte sein, dass die Früherkennungsmaßnahmen und die Therapien inzwischen so gut geworden sind, dass diese mögliche genetische Prädisposition als Risikofaktor nicht mehr ins Gewicht fällt. Um tieferen Einblick in diese Entwicklung zu erhalten, müssten weitere Studien erfolgen.

Ergebnisse, die mit der hier aufgeführten Studie im Ergebnis vergleichbar sind, stammen von Paterson [108] und Yamada et al [145].

Paterson [108] bezog 1976, um falsche Ergebnisse zu vermeiden, in seine Untersuchung den Secretor-Status seiner 30 Patienten mit ein, stellte dabei allerdings keinen Unterschied in der Häufigkeit ihres Auftretens in den verschiedenen Gruppen fest. Yamada et al [145] fanden 1993 in einer retrospektiven Studie bei ihren 538 Blasenkarzinompatienten auch nach einem Follow-up von 5 Jahren keinen signifikanten Anhalt für Unterschiede zwischen den verschiedenen Blutgruppen. Ein Beweis dieser Beobachtungen kann nur anhand weiterer Studien erbracht werden. Dass sich zwischen den oben aufgeführten Untersuchungen zum Blasenkarzinom und den hier erhaltenen Ergebnissen zum Prostata- und Nierenkarzinom keine Parallelen bilden, liegt vielleicht an dem Unterschied der Tumorentitäten. Weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene könnten in Zukunft klären, warum sich in der Beschreibung dieser Studie für Patienten mit einem Prostatakarzinom und der Blutgruppe 0 sogar höhere Überlebensraten ergeben.

Ein weiterer relevanter Punkt ist der Vergleich zwischen den wenigen bisherigen Studien zum **Nierenzellkarzinom** und den hier gefundenen Zusammenhängen. Zunächst fanden Dick et al 1962 [41] keine Unterschiede in der Blutgruppenverteilung zwischen Erkrankten und der Kontrollgruppe. 1980 schien es Desai und Brown [39], als gäbe es ein „...inherited element...“ (deutsch: geerbtes Element), das in Zusammenhang mit der Blutgruppe steht und vor einem Nierenzellkarzinom schützt. Zu dieser Meinung gelangten sie, da in ihrer Studie an 125 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom die Blutgruppen A Rhesus negativ, 0 Rhesus negativ und B Rhesus positiv häufiger, dagegen 0 Rhesus positiv seltener vorkamen als erwartet worden war. Auch Giannopoulos A. et al untersuchten 1985, ob ein Zusammenhang zwischen den Blutgruppen und dem Nierenzellkarzinom besteht, konnten aber unter ihren 90 Patienten keine signifikante Häufung einer Blutgruppe entdecken. Da dort anhand von relativ kleinen Fallzahlen nur die Häufigkeit des Auftretens eines Nierenzellkarzinoms untersucht wurde und hier in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, wie sich die klinischen Parameter der Tumore je nach Blutgruppen verhalten, kann kaum ein Vergleich gezogen werden. Um die Aussage dieser Studie zu stützen, dass Patienten mit der Blutgruppe B zu einem größeren Anteil gut differenzierte Tumore aufweisen als die Patienten mit den anderen Blutgruppen, müssten noch einige Studien folgen.

Interessant ist daneben der Vergleich mit **anderen urologischen Tumoren**. Hierzu kann man jedoch nur wenige, kleine und dazu auch noch konträre Untersuchungen finden, die sich mit Hodentumoren beschäftigen. Zunächst fiel O'Connell und Christenson 1980 [101] auf, dass ihre 32 Patienten, die an einem seminomatösen Hodentumor leiden, häufiger als erwartet die Blutgruppe A haben und vermuteten dahinter eine genetische Prädisposition. Die darauf folgende Analyse von Jordan und Lynch 1983 [66] konnte allerdings unter 48 Patienten keine andere Blutgruppenverteilung als in der normalen Bevölkerung belegen. Bei genauerer Betrachtung der beiden Studien fällt auf, dass in der Zusammenstellung der verschiedenen Hodentumortypen, große Unterschiede bestehen, worin die Diskrepanz liegen könnte. In jedem Fall kann man aus einem Vergleich mit den hier untersuchten Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen keine relevanten Schlüsse ziehen.



Ein durchaus sehr interessanter Vergleich mit den hier erlangten Ergebnissen zum Prostatakarzinom ist wegen den Ähnlichkeiten der beiden Gewebe der mit bisherigen Untersuchungen zum **Brustkrebs**. Zum einem sind beide vor allem geschlechtsspezifische Tumore und haben die höchsten Inzidenzen in Deutschland [116]. Zum anderen besitzt die Prostata Androgen-, Östrogen-, und Progesteronrezeptoren, reagiert demnach auf zur Therapie genutzte Steroidhormone und ist in dieser Hinsicht der Brustdrüse sehr ähnlich [40]. Außerdem haben neben Diamandis [40] zahlreiche andere Forscher in gesundem und in krankem Brustdrüsengewebe eine Ausschüttung von PSA gefunden. Im Zuge all dieser Gemeinsamkeiten wäre es nicht auszuschließen, wenn hier die Ergebnisse hinsichtlich des Prostatakarzinoms denen gleichen, die bisher zum Brustkrebs veröffentlicht wurden. Im Folgenden soll kurz auf die zahlreichen, aber doch sehr unterschiedlichen Studien eingegangen werden.

In den frühen Studien von Aird et. al. 1954 [2] und Goldenberg 1958 [54] mit etwa tausend Patientinnen wurde noch kein Anhalt gefunden, dass ein Zusammenhang zwischen Blutgruppen und Brustkrebs besteht. Schon 1958 berichteten Speiser [127], bald darauf auch Dick et al 1962 [41], Rai et al 1970 [111], Anderson 1971 [8], Levine et al 1981 [80] in Studien mit bis zu 600 Patientinnen, dass Betroffene mit der Blutgruppe A bei Diagnose älter waren [8], im Vergleich mit Kontrollgruppen häufiger vorkamen [41, 111, 127] und dass deren Tumore schneller zu einer Progression tendierten [80, 111].

Im Gegensatz dazu zeigten die 140 Patientinnen von Majupuria et al 1966 [86] im Vergleich zum Kontrollkollektiv beim Mammakarzinom häufiger die Blutgruppe 0. Die 986 Patientinnen mit der Blutgruppe AB von Donegan hatten 1972 laut Holdsworth [63] nach einer 10-jährigen Analyse die beste Überlebenschancen, während die mit der Blutgruppe B am schlechtesten abschnitten. Hartmann und Rex-Kiss [59] konnten 1973 genauso wie Newell et al 1974 [97] in ihren Untersuchungen an ca. 440 Patientinnen für die mit der Blutgruppe A kein erhöhtes Risiko finden. Holdsworth et al [63] errechneten 1985 für ihre 1.001 Patientinnen mit den Blutgruppen A und 0 sogar ein geringeres Risiko, einen frühen Progress zu erleiden oder früher zu sterben. Auch Constantini et al [31] stellten 1990 in einer Studie mit

315 Untersuchten für die Patientinnen der Blutgruppe 0 ein geringeres Risiko fest, an Brustkrebs zu versterben.

Zumindest die oben genannten neueren Studien entsprechen größtenteils den hier beobachteten Ergebnissen zum Prostatakarzinom, wo gleichermaßen Patienten mit den Blutgruppen A und 0 tendenziell höhere Überlebensraten haben. Lässt man die bisherigen Studien zu dem Verhältnis zwischen Blutgruppen und dem Prostatakarzinom außer Acht und schließt Analysen an, welche die Ähnlichkeit von Mamma- und Prostatakarzinomen weiter bekräftigen oder sogar beweisen, könnte sich gegebenenfalls der Weg zu neuen interdisziplinären Präventions-, Prognose- und Therapieoptionen eröffnen. Zusammenhänge zwischen den in der Literatur aufgeführten Studien zu Mammakarzinomen und den in der vorliegenden Studie erhaltenen Ergebnissen zu Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen konnten nicht gefunden werden.

Bedenkt man die Tatsache, dass in vorliegender Untersuchung Ähnlichkeiten zu den Studien über Brustkrebs zu finden sind, könnte dasselbe bei einem Vergleich mit Studien über **gynäkologische Tumore** gelingen.

1954 erschien es Krokfors und Kinnunen [74] sowie 1957 Langmann [78], dass unter Patientinnen mit einem gynäkologischen Tumor die Blutgruppe 0 häufiger als erwartet vorkommt.

Da es allerdings eine Vielzahl von gynäkologischen Tumoren gibt, ist es nur sinnvoll deren Verhalten getrennt voneinander zu beobachten.

So sind beim **Cervixkarzinom** laut Langmann 1957 [78], Helmbold 1961 [61] und Janus 1967 [65] Patientinnen mit der Blutgruppe A am häufigsten betroffen, laut Mitra et al 1962 [93] ist die Verteilung der Blutgruppen ihrer 521 Patientinnen gleich mit der Kontrollgruppe und laut Garriga und Ghossein 1963 [46] sind Patientinnen mit der Blutgruppe 0 durch ein besseres Ansprechen auf eine Bestrahlung aufgefallen. Newell et al [97] konnten 1974 bei 745 Untersuchten kein erhöhtes Risiko für Patientinnen mit der Blutgruppe A erkennen.

Bei **Ovarialkarzinomen** schlugen die Forscher einen etwas einheitlicheren Kurs ein. 1961 sahen Helmbold [61] an 13.310 Untersuchten, dass die Patientinnen mit der Blutgruppe A häufiger erkrankten als die anderer Blutgruppen. Diesen Ergebnissen schlossen sich Osborne et al 1963 [106], Björkholm [14] und Mori et al [94] 1984,

Henderson et al [62] 1993 und Marinaccio et al [88] 1995 in Studien mit Fallzahlen bis zu fast 2.000 Patientinnen an. Dabei wurde sogar ein um 19 % gesteigertes Risiko für Patientinnen mit der Blutgruppe A errechnet [14].

Auch zum **Endometriumskarzinom** existieren ein paar Studien. Während Speiser 1958 [127] noch keine Beziehung zu Blutgruppen beschreiben konnte, stellten Janus 1967 [65] fest, dass Patientinnen mit den Blutgruppen B und AB am seltensten betroffen sind. Passend dazu fanden Hartmann und Rex-Kiss 1973 [59] im Vergleich zu einer Kontrollgruppe 5 bis 6 % mehr Patientinnen mit der Blutgruppe A, die laut Marinaccio et al 1995 [88] zusätzlich noch eine schlechtere 5- und 10-Jahres-Überlebensrate hatten.

Einigkeit herrscht bei den Forschern wieder bei den Untersuchungen zum **Plattenepithelkarzinom der Vulva**. Nach Speiser 1958 [127] beschrieben Rolfe et al 2002 [117] und Redman et al 2005 [113] die Blutgruppe A als vorherrschend.

Selbst die einheitlichen Ergebnisse der jeweiligen Tumorentitäten sind insgesamt noch zu selten berechnet worden, um als bewiesen gelten zu können. Allerdings zeigen sich zu progressfreien Überlebensraten der Patienten mit der Blutgruppe A die Resultate zu dem Prostatakarzinom in der vorliegenden Studie dazu eher gegensätzlich. Ein Vergleich mit den hier gemachten Beobachtungen zu Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen zeigt keine aufschlussreichen Gemeinsamkeiten. Um diese zu erlangen, müssten weitere Studien folgen.

So wie zwischen dem Prostata- und dem Mammakarzinom bestehen zwischen dem Harnblasen- und dem Bronchialkarzinom Gemeinsamkeiten. Dabei zählen für beide Tumorentitäten das Rauchen und die dabei aufgenommenen karzinogenen Stoffe als Hauptrisikofaktoren. Ein Vergleich der Studien zu den Zusammenhängen zwischen Blutgruppen und dem jeweiligen Tumor könnte weitere Beziehungen aufdecken. Den Einfluss der Blutgruppe A auf kleinzellige **Bronchialkarzinome**, so wie ihn McConnell et al 1954 [90] in einer Studie mit 777 Patienten entdeckten, konnte weder von Aird et al 1954 [2], Speiser et al 1958 [126], Rennie und Haber 1961 [114], Geisler und Saraf 1965 [47] noch von Cerny et al 1991 [25] bestätigt werden. Nur die Forschungsgruppe um Roots [118] hielt 1988 in einer Studie an 263 Patienten fest, dass im Vergleich zu Blutspendern besonders bei Patienten unter

50 Jahren die Blutgruppe A wesentlich öfter vorhanden war und die Blutgruppe 0 relativ am seltensten vorkam. Auffällig ist, dass sowohl beim Bronchialkarzinom als auch in der vorliegenden Studie beim Harnblasenkarzinom kein Zusammenhang zu Blutgruppen gesehen werden kann. Gemeinsamkeiten mit den anderen hier dargestellten Ergebnissen zu dem Prostata- und dem Nierenzellkarzinom sind nicht zu sehen.

Insgesamt liegt zwar inzwischen eine Vielzahl von weiteren Studien vor, die sich mit dem Thema Zusammenhang zwischen Blutgruppen und Karzinomkrankung befassen, aufgeteilt auf die verschiedenen Tumorentitäten jedoch immer nur wenige. Gemeinsamkeiten mit ihnen sind durchaus von Interesse und werden im Folgenden gesucht.

Die Beziehungen zwischen Blutgruppen und **Kolonkarzinome** untersuchten wieder Aird et al 1954 [2] zuerst, fanden aber wie später Speiser et al 1958 [126], Newell et al 1974 [97], Halvorsen 1986 [58] und Slater et al 1993 [124] keinerlei Korrelationen in Studien mit Fallzahlen zwischen knapp 280 und 840 Patienten. **Rektumkarzinome** traten bei Speiser et al 1958 [126] im Vergleich zu der Kontrollgruppe unter seinen männlichen Patienten vermehrt bei den Blutgruppen B und AB auf, während Frauen mit dieser Erkrankung seltener diese beiden Blutgruppen aufwiesen. Ein 37 % höheres Risiko zu erkranken berechneten Toman et al 1982 [132] für Patienten mit der Blutgruppe A. Somit zeigen diese Ergebnisse keine Gemeinsamkeiten mit dem Prostata-, Harnblasen- oder Nierenzellkarzinom.

1958 beobachtete Cameron [22] in einer Studie an 341 Patienten mit einem **Speicheldrüsentumor**, dass im Gegensatz zu der ausgewählten Kontrollgruppe mehr mit der Blutgruppe A betroffen waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Osborne et al 1962 [105], differenzierten ihre Studie an 525 Patienten etwas und stellten die These auf, dass nur die muzinösen Tumore der Speicheldrüsen in einem Zusammenhang mit den Blutgruppen stehen. Die folgenden Untersuchungen von Garrett et al 1971 [45], Cadier et al 1992 [21] und Pinkston und Cole 1996 [110]

über Tumore der Speicheldrüsen konnten keine Abweichung in der Häufigkeit der Blutgruppen zu gesunden Patienten entdecken.

Demnach kann hier wegen der geringen Anzahl an Untersuchungen auch kaum von einem Beweis gesprochen werden, dass Speicheldrüsentumore nicht in Interaktion mit Blutgruppen stehen und weitere Analysen müssten dieses klären. Mit den in dieser Studie untersuchten Krebsarten besteht offensichtlich keine Verbindung.

Ebenfalls 1958 begannen Macmahon und Folusiak [85] darüber zu forschen, in welchem Zusammenhang die Blutgruppen mit **Leukämie** stehen und entdeckten eine niedrigere Rate an Patienten mit der Blutgruppe 0, führten dies allerdings auf unvollständige Daten und Fehlerquellen innerhalb der Kontrollgruppen zurück. Darauf folgten einige weitere Studien zu den Korrelationen zwischen Blutgruppen und verschiedensten hämatologisch malignen Erkrankungen. Deren Vielfalt trug dazu bei, dass kaum einheitliche Ergebnisse gefunden wurden. Die Erkenntnisse spalteten sich in 3 Gruppen auf. So fanden einige Forscher keinen Zusammenhang, während andere ein erhöhtes Vorkommen der Blutgruppe A oder der Blutgruppe 0 beobachteten. Mit der Zeit wurden aber auch diese Untersuchungen immer spezieller. In einer der größten Studien, die Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie getrennt beobachtet hatte, fanden 2004 Vadivelu et al [134] unter ihren 522 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen erhöhten Anteil an Blutgruppe 0, während die Blutgruppenverteilung der 116 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie der Bevölkerung entsprach. Die neueste retrospektive Studie von Alavi et al [6] zeigte 2006 dazu an Kindern bis 12 Jahren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, dass die 682 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie fast 60 % häufiger die Blutgruppe 0 aufwiesen und die 224 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie knapp 30 % öfter die Blutgruppe A hatten. Somit deuten die neuesten Studien in dieselbe Richtung und in Zukunft könnten durch weitere Untersuchungen vielleicht gezieltere Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden. Vergleicht man diese Erkenntnisse mit den hier erhaltenen Ergebnissen zu dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom, sind keine Parallelen zu erkennen.

In etwa zeitgleich wurden **Gehirntumore** in Verbindung mit Blutgruppen gebracht. Ähnlich wie bei den malignen hämatologischen Erkrankungen gibt es viele verschiedene Arten von intrakraniellen Neoplasien und damit wieder eine Vielzahl an unterschiedlichen Forschungsergebnissen zu unterschiedlichsten Tumorentitäten. Wie Mehrazin 2006 [92] beschrieb, konnte auch nach jahrzehntelangen Untersuchungen durch umfangreiche Variationen an Studienmethoden und Kollektivgrößen noch für keine Gehirntumorart ein aussagekräftiges Ergebnis über den Zusammenhang mit der Blutgruppe erzielt werden. Damit bleibt zu hoffen, dass in Zukunft durch gezielte Untersuchungen einheitliche Erkenntnisse gewonnen werden, die auch mit allen anderen Tumorentitäten verglichen werden können.

Anhand von unterschiedlichen Studien mit 620 bzw. 177 Patienten, die an einem **Pankreaskarzinom** erkrankt waren, entdeckten Aird et al 1960 [4] bzw. Newell et al 1974 [97] im Vergleich zu der Kontrollpopulation eine Tendenz zu einem erhöhten Vorkommen bei Patienten mit der Blutgruppe A. Eine Studie von Annese et al [9] verglich 1990 die Blutgruppenverteilung von 224 Patienten mit verschiedenen Kontrollgruppen und beobachtete dabei unter den Erkrankten, dass diese häufiger die Blutgruppe B und seltener die Blutgruppe 0 hatten. Scheinbar haben die Patienten mit der Blutgruppe 0 ein etwas kleineres Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Damit zeigen sich Ähnlichkeiten zu den hier gewonnenen Ergebnissen über die progressfreie Überlebensrate beim Prostatakarzinom, selbst wenn in der vorliegenden Arbeit auch die Patienten mit der Blutgruppe A eine höhere progressfreie Überlebensrate haben. Nähere Zusammenhänge müssten in weiteren Studien untersucht werden und können zu Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen nicht gesehen werden.

Die Untersuchungen von Seow 1964 [122] und Hawkins et al 1974 [60] zu Blutgruppen und **Tumoren des Pharyngs** zeigten keine Anzeichen eines Zusammenhangs. 1970 schienen laut einer Studie von Clifford [27] an 233 Kenianern mit einem nasopharyngealen Karzinom, die Patienten mit der Blutgruppe A einen Schutz vor dieser Krankheit zu haben. Steil und Kell [129] veröffentlichten auch 1970 eine Untersuchung an 105 Patienten mit Hypopharyngskarzinom und stellten darin fest, dass dieses bei Patienten mit der Blutgruppe 0 signifikant häufiger vorkam.

1968 folgte als nächste Tumorentität, die in Verbindung mit Blutgruppen gestellt wurde, das **Laryngskarzinom**. In einer Studie mit 752 Patienten von Bruchmüller und Eggemann [18] konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in der Blutgruppenverteilung zwischen Patienten mit einem Laryngskarzinom und gesunden Probanden entdeckt werden. Verglichen mit einer Kontrollpopulation ergaben die Untersuchungen von Konieczna und Turowski 1992 [72], dass die Blutgruppe AB bei Patienten mit einem Tumor an der Epiglottis häufiger vorkommt als bei denen mit einem Tumor an der Glottis. Nach einem Überlebenszeitraum von 3 und 5 Jahren war dieser Effekt aber wieder aufgehoben. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichte die Forschungsgruppe um Nowinska 2000 [100]. Somit lassen sich auch hier keine Verbindungen zu den Ergebnissen dieser Studie darstellen und nur weitere Analysen könnten Aufschluss bringen.

Laut Al-Sarraf zeigte die Studie von Sankale et al 1968 an 120 afrikanischen Patienten mit einem **Leberkarzinom** keine Beziehung zu der Blutgruppe [5]. Unter den 214 Patienten von Chew et al [26] mit einem Karzinom der Leber hatten 1973 verglichen mit der Kontrollgruppe mehr Patienten die Blutgruppe A, ein statistisch signifikantes Ergebnis konnte aber nicht daraus berechnet werden. Schon 1974 setzten Al-Sarraf et al [5] Untersuchungen in diese Richtung fort und entdeckten unter ihren 44 Patienten eine erhöhte Rate an Afroamerikanern mit der Blutgruppe B. Da sich die Ergebnisse aller drei Analysen grundlegend voneinander unterscheiden, ist ein Vergleich mit den hier gemachten Beobachtungen kaum sinnvoll.

Vorreiter bei der Darstellung von Zusammenhängen von Blutgruppen mit **malignen Melanomen** sind Jörgensen und Lal [67], die 1972 in einer Studie mit 164 Patienten die gleiche Blutgruppenverteilung wie in der normalen Bevölkerung antrafen. Walter et al [140] beschrieben daraufhin 1979 anhand von 191 Probanden im Gegensatz zu der gewählten Kontrollgruppe eine erhöhte Rate für Patienten mit der Blutgruppe 0 und Karakousis et al [69] entdeckten 1986 für diese Patienten auch noch eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit. Ähnlich wie bei dem hier untersuchten Prostatakarzinom ist die Prognose für Patienten mit der Blutgruppe A günstiger, bei der Blutgruppe 0 liegt allerdings Gegensätzliches vor.

## 4.2 Vergleich mit bisherigen Studien zu dem Zusammenhang zwischen Rhesusfaktor und Karzinomerkrankungen

Studien zu den Zusammenhängen zwischen Rhesusfaktor und Karzinomen sind wesentlich seltener zu finden, allerdings nicht von geringerem Interesse.

Die ersten Aufzeichnungen findet man seit Mitte der 50er Jahre im Zuge der Studien zu Blutgruppen und **Magenkarzinomen**. Ähnlich wie die Auswertungen von Speiser 1956 [125] an 1.146 Patienten zeigten die Untersuchungen von Globber et al 1971 [52] an 823 Patienten sowie von van Wayjen und seinem Kollegen Linschoten 1973 [135] an 894 Patienten bei einem Vergleich mit Kontrollgruppen keinen Anhaltspunkt für eine Beziehung des Rhesusfaktors zu Magenkarzinomen. Anhand von 272 Biopsien aus dem Magen entdeckten Globber et al 1972 [51], dass der Anteil von Rhesusfaktor negativen Patienten in der Gruppe mit Metaplasien bei Magenzulzera höher war als in den Gruppen ohne Magenzulzera und/oder ohne Metaplasien. Die Anzahl der von ihnen befundeten Patienten schien ihnen aber zu klein, um signifikante Aussagen treffen zu können. Erst 1997 stellten Mayer et al [89] anhand von 83 Personen vor, dass Rhesus-negative Patienten im Vergleich zu Rhesus-positiven Patienten mit einem Magenkarzinom sowohl eine erhöhte Rezidivgefahr als auch eine verminderte Überlebenszeit hatten und sehen damit den Rhesusfaktor als wichtigen unabhängigen Prognosefaktor an. Obwohl de Manzoni et al 2001 [37] dem Rhesusfaktor beim Magenkarzinom keine prognostische Bedeutung beimaßen, beschrieben sie allerdings dennoch eine höhere Rezidivrate bei Rhesus-negativen Patienten.

Ähnlichkeiten zwischen den wenigen Studien, die einen schlechten Trend für die Rhesus-negativen Patienten bei einem Magenkarzinom aufzeigen und der hier vorliegenden Studie zu urologischen Tumoren, sind nicht zu sehen.

Von hohem Interesse sind die bisherigen Forschungsergebnisse zu dem Verhältnis des Rhesusfaktors zu Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen und ob diese ähnlich ausfallen wie die in der hier beschriebenen Studie. Leider gibt es bis jetzt dazu nur wenige Veröffentlichungen.

In einer Studie, die sich mit den eventuellen Auswirkungen des Rhesusfaktors auf verschiedene Tumorentitäten befasst, beschrieben Case et al 1956 [24] eine Tendenz, dass Patienten mit **Prostatakarzinom** häufiger Rhesus-negativ sind als



erwartet. Bourke und Griffin [16] konnten 1962 keinen Einfluss des Rhesusfaktors auf ihre Patienten entdecken. Die Suche nach Variablen zur Prognosesicherung an 279 Prostatakarzinompatienten ergab auch bei Kvist et al 1992 [75] keine Beziehung zu dem Rhesusfaktor. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse bestätigen zwar diese Aussagen, um als bewiesen zu gelten, müssten aber noch eine Vielzahl an Untersuchungen in diese Richtung durchgeführt werden.

Bei dem Vergleich von Patienten mit einem **Harnblasenkarzinom** und einer Kontrollgruppe konnten Case et al 1956 [24] keine signifikante Abweichung in der Häufigkeit des Rhesusfaktors erkennen. Zum gleichen Ergebnis gelangten 1958 Speiser et al [126], 1983 Cartwright et al [23] und 1990 Llopis et al [83]. Da bis jetzt keine Unterschiede in der Verteilung des Rhesusfaktors unter Patienten mit einem Harnblasenkarzinom und Kontrollgruppen entdeckt werden konnten und die vorliegende Studie keine Beziehung zwischen dem Rhesusfaktor und den klinischen Parametern eines Harnblasenkarzinoms zeigen konnte, kann dieser nicht dazu beitragen, Prognosen besser abzuschätzen oder Therapieoptionen zu verändern. Auch der Zusammenhang zu den hier erhaltenen Daten über das Prostata- und das Nierenzellkarzinom beruht darauf, dass der Rhesusfaktor keinen Einfluss auszuüben scheint.

Bei dem Vergleich von Patienten mit **Nierenzellkarzinom** und einer Kontrollgruppe konnten Case et al 1956 [24] im Hinblick auf einen Unterschied bei der Verteilung des Rhesusfaktors keine Differenzen feststellen. Zu demselben Ergebnis gelangten Giannopoulos et al 1985 [50] anhand von 93 Patienten. Die Verteilung des Rhesusfaktors ist demnach bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom gleich der Verbreitung in der Bevölkerung und ihre klinischen Parameter stehen in keiner Verbindung zu dem Rhesusfaktor, wie sich in der vorliegenden Studie zeigt. Der Rhesusfaktor kann folglich hier nicht als Prognosefaktor oder Ansatzpunkt für Therapien vermutet werden. Der Vergleich mit den anderen Ergebnissen dieser Studie lässt keine relevanten Aussagen zu.

Zu Zusammenhängen zwischen Rhesusfaktor und weiteren urologischen Tumorentitäten waren leider keine Aufzeichnungen zu finden.

Aird et al [2] schafften es 1954 nicht, in der Häufigkeit des Rhesusfaktors einen Unterschied zwischen 1.017 Patientinnen mit **Mammakarzinom** und der Durchschnittsbevölkerung zu entdecken. 1958 gelang es Speiser [127] darzustellen,

dass bei den von ihm beobachteten 573 Patientinnen mit Brustkrebs mehr Rhesus-positiv waren als erwartet. Hartmann und Rex-Kiss entdeckten 1973 [59] weder diesen noch einen anderen Zusammenhang.

Zu **weiteren gynäkologischen Tumoren** existieren diverse Aufzeichnungen. Die Untersuchung von Speiser 1958 [127] an Patientinnen mit Vulva-, Vaginal-, Uterus- und Ovarialkarzinom zeigte in der Häufigkeit des Rhesusfaktors keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Genauso konnte Helmbold 1961 [61] bei 8.000 Patientinnen keine Beziehung zwischen dem Rhesusfaktor und Tumoren des weiblichen Genitales finden. Bergsjö und Kolstad [13] verglichen 1962 die Verteilung des Rhesusfaktors von 493 Patientinnen mit einem Karzinom des Uterus, 397 mit einem ovariellen Karzinom und 741 mit einem Cervixkarzinom mit der einer Kontrollpopulation, konnten aber keine Unterschiede feststellen. Dieselbe Beobachtung machten Rotkin 1965 [119] in einer Studie mit 353 Patientinnen und Björkholm [14] 1984 mit 1.930 Patientinnen. Erhöhte Raten für Rhesus-positive Patientinnen, an einem ovariellen Karzinom zu erkranken, wurden nur von Rybalka et al 1979 [120] entdeckt. Somit zeigt sich bei diesen Tumorentitäten, ähnlich der hier erhaltenen Ergebnisse zum Prostata-, Harnblasen-, und Nierenzellkarzinom, dass der Rhesusfaktor in keiner Interaktion mit dem malignen Geschehen zu stehen scheint.

Die Verteilung des Rhesusfaktors bei den 998 Patienten von Aird et al 1954 [2] mit einem **Bronchialkarzinom** verhielt sich ähnlich wie die der Kontrollgruppe. Auch die Studie von Speiser et al 1958 [126] erzielte ein vergleichbares Ergebnis. Eine weitere Studie von Cerny et al [25] zeigte 1992, dass unter 283 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Gegensatz zu den 232 Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom und der normalen Bevölkerung vermehrt Rhesus-negative Personen zu finden waren. Weitere Studien, in denen die verschiedenen Arten von Bronchialkarzinomen getrennt beurteilt werden, könnten dieses Ergebnis bestätigen. Der Vergleich mit den hier durchgeführten Untersuchungen zum Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom zeigt keine Gemeinsamkeit.

Verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung konnten Aird et al 1954 [2] keinen Unterschied in der Häufigkeit des Rhesusfaktors bei 2.599 Patienten mit einem **Kolon- oder Rektumkarzinom** entdecken. Ein ähnliches Ergebnis erlangten Speiser et al 1958 [126]. Anhand einer Studie mit 747 Patienten, die wegen eines

kolorektalen Adenokarzinoms behandelt wurden, filterte Halvorsen 1986 [58] heraus, dass Patienten mit negativem Rhesusfaktor günstigere Tumorstadien und somit mehr lokalisierte und weniger metastasierte Tumore aufwiesen als Patienten mit positivem Rhesusfaktor. Er vermutete dabei einen geringeren Schutz gegenüber einer Tumorstreuung bei Rhesus-positiven Menschen. In einer weiteren Studie 1992 von Cerny et al [25] waren die Rhesusfaktoren der 122 Patienten mit einem Kolonkarzinom und die der Durchschnittsbevölkerung ähnlich verteilt. Slater et al [124] entdeckten in ihrer Untersuchung 1993 bei den 838 Patienten mit kolorektalem Karzinom, dass die mit negativem Rhesusfaktor höhere Anteile bei frühen Stadien, aber auch bei unheilbar metastasierten Krankheitsstadien aufwiesen, als erwartet. Da diese wenigen Studien in verschiedene Richtungen weisen, bringt ein Vergleich mit den hier erhaltenen Ergebnissen zum Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom keine aufschlussreichen Erkenntnisse. Nur durch weitere Untersuchungen könnte ein möglicher Einfluss des Rhesusfaktors bewiesen werden.

Weitere Veröffentlichungen verleiten zu der Annahme, dass der Rhesusfaktor einen Einfluss auf Karzinome nimmt.

Laut Newton et al 1979 [99] untersuchten Mourant et al 1978 insgesamt 385 Patienten mit **Morbus Hodgkin** aus der Tschechoslowakei, Italien, Holland, Polen und Großbritannien und fanden bei dem Vergleich mit der jeweiligen Kontrollgruppe ein erhöhtes Aufkommen von Rhesus-negativen Patienten. Auch in einer Studie zu familiär auftretendem Morbus Hodgkin entdecken Newton et al 1979 [99], dass in der von ihnen untersuchten Familie häufiger Angehörige Rhesus-negativ sind als in der Kontrollbevölkerung. Eine Vielzahl an Untersuchungen müsste folgen, um tatsächlich zu beweisen, dass Morbus Hodgkin von dem Rhesusfaktor beeinflusst wird. Zu der vorliegenden Studie zeigen sich keine Gemeinsamkeiten.

Zur Komplettierung werden im Folgenden noch ein paar einzelne Studien dargestellt, deren Aussagekraft nur durch zahlreiche weitere Analysen untermauert werden könnte.

1991 berechneten Bryne et al [19, 20] für ihre 171 Patienten mit **oralem Plattenepithelkarzinom** und negativem Rhesusfaktor mit 8 % eine wesentlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als für die Rhesus-positiven mit 30 %.

In der Studie von Aird et al 1960 [4] konnten Einflüsse des Rhesusfaktors auf **Karzinome des Pankreas und der Speiseröhre** nicht entdeckt werden.

Jörgensen und Lal [67] ermittelten 1972 an 164 Patienten mit einem **malignen Melanom** keine Unterschiede in den Häufigkeit des Rhesusfaktors verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung. Dass der Rhesusfaktor dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflusst, konnten Karakousis et al 1986 [69] auch nicht darstellen.

Moszczyński und Lisiewicz untersuchten 1973 [95] 248 Patienten mit akuter **Leukämie**, 141 Patienten mit chronisch granulozytärer Leukämie und 144 Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des Rhesusfaktors gegenüber gesunden Personen feststellen.

Dabei gilt für alle diese Studien, dass ihre Aussagen nur durch weitere Studien bewiesen werden könnten.

### **4.3 Vergleich mit bisherigen Studien zur Antigenexpression**

Bei der Suche nach den Einflüssen von Blutgruppen auf Karzinome entdeckten Forscher Anfang der 60er Jahre Veränderungen in der Expression der Blutgruppenantigene auf Tumorzellen. Infolgedessen wurde untersucht, ob anhand dieser veränderten Expression der Blutgruppenantigene auf verschiedenen Tumorzellen Aussagen über die Prognose möglich sind oder sogar Diagnosen von Krebserkrankungen früher gestellt werden können, indem man Agglutinations-Reaktionen in Routineuntersuchungen miteinbezieht. Zur Darstellung der Blutgruppenantigene auf den Oberflächen der verschiedenen Tumorzellen wurden verschiedene Techniken verwendet. Dabei kamen früher hauptsächlich die mixed-cell-agglutination-Reaktion [56] bzw. der specific-red-cell-adherence-Test [49] zum Einsatz und wurden nach und nach durch Immunoperoxidase-Techniken (Immunfluoreszenz-Technik mit monoklonalen Antikörpern) [1] ersetzt.

Beckman und Angqvist [11] griffen 1987 die von Hakomori et al 1967 [57] aufgestellte Vermutung auf, dass das von Tumorzellen eines Magenkarzinoms produzierte Antigen, welches immunologisch verwandt mit der Blutgruppe A sein soll,

bei Patienten mit Blutgruppe 0 einen protektiven Effekt auf das Wachstum und die Ausbreitung eines Karzinoms haben könnte und veröffentlichten Resultate, bei denen weibliche Patienten mit Blutgruppe 0 tendenziell länger überleben als die der anderen Blutgruppen. Le Pendu et al [79] verglichen 2001 zahlreiche Studien zum Thema Blutgruppenantigene auf Karzinomen und entdeckten, dass in einer Vielzahl der beobachteten Tumorzellen keine Expression von A- und B-Antigen mehr stattfindet, wodurch die Zellmotilität herabgesetzt wird, während häufig die Expression der H-Antikörper zunimmt oder eine Umformung in Ley-Antigen stattfindet, wodurch die Resistenz gegenüber Apoptose gesteigert wird.

Neben vielen anderen Tumorentitäten wurden unter anderem das Prostata-, das Blasen- und das Nierenzellkarzinom in dieser Hinsicht untersucht. Im Folgenden soll auf diese eingegangen werden.

Gupta et al [56] entdeckten 1973 einen totalen Verlust von Isoantigenen in den 15 Gewebeproben der Patienten mit einem **Prostatakarzinom**, im Gegensatz zu den Präparaten von 5 gesunden Patienten bzw. den 45 mit einer benignen Prostatahyperplasie. Zu einem etwas anderen Ergebnis kamen Ghazizadeh et al 1983 [49]. Bei dem von ihnen durchgeführten Test waren zwar alle 30 Fälle von Prostatakarzinom Blutgruppenantigen-negativ, die Hälfte der 38 benignen Prostatahyperplasien und die gefundenen Areale von Prostatitis zeigten allerdings auch keine A-, B- oder H(0)-Antigen-Expression. Walker et al [138] entdeckten 1984 wiederum bei einem Vergleich von gesundem und karzinomatösem Gewebe, unabhängig von dem histologischen Grading und der Blutgruppe des Patienten, keine Expression von Blutgruppenantigenen auf den Tumorzellen von 52 Patienten. Mittels monoklonaler Antikörper gegen Blutgruppenantigene bestätigten Vowden et al 1986 [136], dass in Prostatakarzinomen eine Expression von A- und B-Antigenen fehlt, konnten aber auf 10 von 12 bösartigen Geweben H(0)-Antigene finden. Abel et al [1] gelang es 1987, unabhängig von dem klinischen Bild, dem Malignitätsgrad und der Blutgruppe des Patienten neben der fehlenden Expression von A-Antigen auf fast allen Zellen der 9 Präparate H(0)-Antigene darzustellen. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis gelangten 1990 Perlman und Epstein [109] bei den 30 von ihnen untersuchten Präparaten. Damit entsprechen diese Ergebnisse den oben erwähnten Schlüssen von Le Pendu et al [79].

Wären diese Entdeckungen nicht alle unabhängig von dem Blutgruppenphänotyp des Patienten getroffen worden und würde man daraus ein Resümee ziehen, könnte man sich vorstellen, dass Patienten mit der Blutgruppe 0, die von Haus aus H(0)-Antigen, aber kein A- oder B-Antigen exprimieren, die schlechtesten Ausgangsbedingungen haben und wegen geringerer Apoptosefähigkeit öfter an Prostatakrebs erkranken, während Patienten mit der Blutgruppe AB einem gewissen Schutz unterstellt sein müssten. Da allerdings die hier erzielten Ergebnisse, bei denen Patienten mit der Blutgruppe A oder 0 eine bessere progressfreie Überlebensrate aufweisen, könnte diese Vermutung noch nicht einmal von dieser Seite gestützt werden. Deshalb ist zu vermuten, dass hier noch andere Faktoren mitbestimmend sind. Um welche es sich handelt und wie die genauen Vorgänge verlaufen, sollte weiter untersucht werden.

Etwas andere Ergebnisse finden sich bei der Recherche zu Blutgruppenantigenen bei dem **Harnblasenkarzinom**.

Mit die Ersten, die andeuteten, dass die Abwesenheit von Blutgruppenantigenen auf der Oberfläche von Harnblasenkarzinomen mit einer verschlechterten Differenzierung einhergeht, waren 1961 Kay und Wallace [70].

Kovarik et al [73] vermuteten 1968, dass ein Verlust von Blutgruppenantigenen schon eine Manifestation von funktionaler Entdifferenzierung des Karzinoms darstellt. Laut Cuadrado et al veröffentlichten Davidsohn et al 1973 in einer weiteren Studie, dass die meisten der schlecht differenzierten Harnblasenkarzinome keine Blutgruppenantigene exprimieren und schlugen vor, pathologische Befunde um diese Untersuchung zu erweitern [32].

Zahlreiche andere Forscher beschäftigten sich fortan mit diesem Thema. Im Laufe der Zeit folgten eine Vielzahl gleicher oder ähnlicher Aussagen zu der Verbindung zwischen dem Fehlen von Blutgruppenantigen-Expression und der Malinitätsentwicklung von Harnblasenkarzinomen. Angeführt von Decenzo et al 1975 [38] entdeckten im Laufe der Zeit einige weitere Forscherteams [12, 32, 33, 35, 44, 77, 82, 96, 98, 115, 130, 146] in ihren unterschiedlich großen Studien mit unterschiedlichen Methoden, dass Blasenkarzinome in einem niedrigen Tumorstadium früher zu Lokalrezidiven, invasivem Wachstum oder Metastasenbildung neigen, wenn deren Zellen unabhängig von der Blutgruppe des Patienten keine A-, B- oder H(0)-Antigene aufweisen. Somit stellte sich die Frage, ob anhand der

Blutgruppenantigene eventuell vorhergesagt werden kann, ob ein Harnblasenkarzinom rezidivieren oder sich zu einem invasiven Karzinom entwickeln wird und somit schon frühzeitig radikalere und damit zu diesem Zeitpunkt noch kurative Therapiemethoden eingesetzt werden sollen. Einige Forscher ergänzten dieses Thema, indem sie weitere Aspekte untersuchten. So warnten Alroy et al 1978 [7] vor falsch positiven Ergebnissen bei der Suche nach Blutgruppenantigenen, wenn der Patient vorher bestrahlt wurde. Zu diesem Schluss kamen sie, da sich auf allen Präparaten in ihrer Studie, die zuvor bestrahlt worden waren, Blutgruppenantigene befanden, unabhängig davon, ob diese vor der Bestrahlung zu finden waren oder nicht. 1979 fanden Emmott et al [42] bei 76 Patienten auf 70 % der Grad-I-Tumore noch Blutgruppen-Antigene, aber keine mehr auf den Grad-III-Tumoren und stellten sich vor, dass mit einer solchen Untersuchung Aussagen getroffen werden können über das Entartungspotenzial von Blasenkarzinomen. Weinstein et al [141] und Coon et al [28] stellten 1979 und 1985 die Überlegung an, ob gesund erscheinende Areale in der Blase, die keine Blutgruppenantigene mehr tragen, schon niedriggradige Carcinomata in situ darstellen. Limas und Lange [81] machten 1980 darauf aufmerksam, dass in ihrer Studie, je nach Fixation des Präparates, unterschiedliche Ergebnisse zu den Blutgruppenantigenen eruiert wurden. So zeigen einige Gewebe, die in Paraffin gebettet wurden, keine Blutgruppenantigene, während dieselben eingefroren durchaus positive Ergebnisse lieferten. 1981 entdeckten Jakse und Hofstädter [64], dass nach einer Instillationstherapie mit Doxorubicin die Zellen der Patienten mit einer Tumorremission wieder Blutgruppenantigene produzierten. Borgström mit Wahren [15] räumten zwar in ihrer Studie 1986 ein, dass sie hauptsächlich bei sehr kleinen oder kaum sichtbaren Harnblasenkarzinomen Blutgruppenantigene darstellen konnten, weisen aber entschieden zurück, dass sie einen prognostischen Wert haben und durch eine intravesikale Chemotherapie beeinflusst werden. Im selben Jahr bezweifelten Thorpe et al [131], dass sich eine routinemäßige Untersuchung der Expression von Blutgruppenantigenen auf Tumoren dazu eignen könnte, als Leitfaden für eine Therapie zu dienen. Das und Glashan [36] fanden 1988 heraus, dass bei einer zytologischen Untersuchung des Urins hauptsächlich bei den Patienten maligne Zellen gefunden wurden, deren Gewebeproben keine Expression von Blutgruppenantikörpern mehr gezeigt hatten.

Obwohl noch kein Konsens gefunden wurde, welche die zu bevorzugende Untersuchungsmethode ist, wurde von den ersten Forschungsgruppen bald miteinbezogen, dass es unter gesunden Menschen 22 – 24 % Individuen gibt, bei denen unter anderem das Urothel keine Blutgruppenantigene sezerniert, wonach die Bevölkerung in „secretors“ und „nonsecretors“ eingeteilt wurde. Juhl et al [68] strichen deswegen 1986 die Ergebnisse zu den Geweben von „nonsecretors“ aus ihrer Studie heraus, gelangten aber doch zu einem ähnlichen Ergebnis wie die anderen Forscher. Cordon-Cardo et al [30] stellten 1988 eine ganz neue These auf und zeigten anhand ihrer Untersuchung, dass die Expression von Blutgruppenantigenen auf Harnblasenkarzinomen abhängig von dem normalen Blutgruppenphänotyp des Patienten ist. So verlieren A- und B-„secretors“ ihre A- und B-Isoantigene, während sie vermehrt H(0)-Antigen exprimieren, wohingegen O-„secretors“ nicht mal mehr H(0)-Antigen exprimieren. Orntoft et al [104] beschrieben 1989, dass unabhängig von dem „secretor“-Status der Verlust der A- und B-Blutgruppenantigene darin begründet ist, dass die Aktivität der Transferasen, die diese produzieren, herabgesetzt ist, während statt dem H(0)-Antigen Ley-Antigene gebildet werden. Erst 1996 veröffentlichten Orntoft et al [103] eine Studie, in der die Abwesenheit von mRNA (messenger-RNA) stark mit dem Verlust von Blutgruppenantigenexpression und hochgradigen Harnblasenkarzinomen korreliert.

Diese hochinteressanten Ergebnisse helfen hoffentlich in Zukunft weiter, genauere Prognosen früher treffen zu können und dementsprechend mit den dafür sinnvollen Therapien zu reagieren, ein Vergleich zu der hier vorliegenden Studie ist allerdings nicht zu ziehen.

Die einzige gefundene Studie, die einen Vergleich zwischen den Blutgruppen, der Expression von Blutgruppenantigenen und den klinischen Parametern aufweist, stammt von Malmström et al [87]. Darin zeigten die Forscher 1990, dass der Verlust von Blutgruppenantigenen bei ihren 230 untersuchten Patienten mit einem Harnblasenkarzinom am häufigsten bei denen mit der Blutgruppe 0 vorkommt. Dabei hatten diese Tumore eine schlechtere Differenzierung, ein höheres Tumorstadium und eine frühere Progression als die der anderen Blutgruppen. Nach einem Follow-Up von 9 Jahren gab es im Hinblick auf die Überlebenschancen keinen



gravierenden Unterschied mehr. Hier besteht eine Ähnlichkeit zu den progressfreien Überlebensraten der Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in der vorliegenden Studie.

Ähnlich verhält es sich beim Nierenzellkarzinom, allerdings finden sich hier wesentlich weniger Untersuchungen zu dem Aspekt Blutgruppenantigenexpression. 1982 vollzogen Sarosdy und Lamm [121] specific-red-cell-adherence-Tests an 42 Nierentumoren und fanden heraus, dass Patienten, deren Tumorgewebe eine starke Agglutinationsreaktion zeigte, längere Überlebenszeiten hatten. Zusammenhänge zu den Blutgruppen der Patienten und dem Tumorstadium konnten sie allerdings nicht entdecken. Ghazizadeh et al [48] verglichen 1985 in einer Untersuchung gesundes und tumoröses Nierengewebe und fanden mittels Immunperoxidasetechnik auf den kranken, im Gegensatz zu den gesunden Zellen keine Blutgruppenantigene. Da sie allerdings meinten, dass Nierentumore von den proximalen Tubuli ausgehen, die auch in gesundem Zustand keine Blutgruppenantigene exprimieren, war dieses ein für sie zu erwartendes Ergebnis. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Cordon-Cardo et al 1989 [29]. Sie fanden keine Blutgruppenantigene auf den 29 von ihnen untersuchten primären Nierenzellkarzinomen. Eine zusätzliche Untersuchung von 15 metastasierten Tumoren zeigte allerdings auf zwei Metastasen eine Expression von A- und H(0)-Blutgruppenantigen. Weitere Untersuchungen in diese Richtung wurden nicht durchgeführt. Da sämtliche Ergebnisse unabhängig von der Blutgruppe der Patienten entstanden sind, ist ein Vergleich mit der hier vorliegenden Studie nicht möglich, auch wenn im Hinblick auf den Differenzierungsgrad durchaus Interessantes erwartet werden könnte.

#### **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit einem Prostatakarzinom und Blutgruppe A oder B die Tendenz zu organüberschreitenden Tumoren bzw. Blutgruppe A oder 0 höhere progressfreie Überlebensraten. Patienten mit einem Nierenzellkarzinom und Blutgruppe AB waren bei der Diagnosestellung tendenziell jünger und die Patienten mit Blutgruppe B hatten die größten Anteile an G1-

Tumoren. Eine Abhängigkeit der wichtigen prognostischen Parameter des Harnblasenkarzinoms von der Blutgruppe konnte ebenso wenig gesehen werden wie die der drei Tumorentitäten vom Rhesusfaktor.

Obwohl die Fehlerquellen, die bei einem Vergleich mit Kontrollgruppen entstehen, umgangen wurden, traten wie bei jeder Studie trotzdem Fehlerquellen auf. Die Anteile der Patienten mit Blutgruppe B und AB waren trotz hoher Kollektivzahl relativ klein, was nur durch eine noch höhere behoben werden könnte. Bei einem noch größeren Kollektiv hätte man auch die jeweiligen klinischen Parameter in detailliertere Untergruppen aufteilen können. Die Einteilung der jeweiligen Parameter in andere Untergruppen hätte vielleicht auch zu anderen Ergebnissen geführt. Eine weitere Fehlerquelle der vorliegenden Studie besteht darin, dass nur Patienten aufgenommen wurden, deren Tumor operativ entfernt wurde. Hätte man allerdings alle Patienten mit dem jeweiligen Karzinom miteinbezogen, wären Probleme bei den Tumor- und Lymphknotenstadien, dem Grading, der genauen Tumorgröße und dem Follow-up entstanden. Um alle diese Fehlerquellen auszuschalten, wäre eine epidemiologische Studie anzustreben. Ein anderer Ansatz, um insgesamt höhere Patientenzahlen zu erreichen, wäre es, zahlreiche Studien anzusetzen, wie das bzgl. des Magenkarzinoms geschehen ist. Leider konnten bei dem Vergleich mit früheren Untersuchungen keine klaren Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit über Zusammenhänge der Blutgruppe bzw. des Rhesusfaktors zu Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen gefunden werden. Zweifellos liegen hier aber nicht annähernd so viele Studien vor wie beim Magenkarzinom. Damit ist zu vermuten, dass viele weitere Untersuchungen oder eine epidemiologische Studie die Gemeinsamkeiten beweisen könnten. Ein interessanter Aspekt für die zukünftigen Studien wäre, zusätzlich die Blutgruppenantigen-Expression der Tumore zu untersuchen, um herauszufinden, ob diese von dem Blutgruppenphänotyp abhängig ist.

## 5 Zusammenfassung

Seit Anfang der 50er Jahre versuchen Wissenschaftler, Zusammenhänge zwischen Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor und Karzinomerkrankungen zu erforschen. Da die vererbten Blutgruppenmerkmale nicht nur auf Erythrozyten zu finden sind, sondern auch auf den meisten Zellen des menschlichen Körpers und bei der Differenzierung einer Zelle Veränderungen unterliegen, können Verbindungen zu Karzinomen vermutet werden. Durch zahlreiche Analysen wurde erfolgreich eine Beziehung zwischen dem Magenkarzinom und der Blutgruppe A dargestellt. Für die drei häufigsten urologischen Tumore soll die vorliegende Studie analog einen Beitrag leisten.

Dazu wurden die klinischen Daten von 1.043 Patienten mit einer radikalen Prostatovesikulektomie, von 820 Patienten mit einer Zystektomie und von 716 Patienten mit einer Nephrektomie oder Nierenteilresektion in Datenbanken zusammengefasst und bei den Patienten mit Prostata- und Harnblasenkarzinomen zusätzlich der Verlauf der Erkrankung nach der Operation beobachtet. Für alle Patienten lagen Daten zum Alter bei Diagnosestellung, zum Tumor- und Lymphknotenstadium und zum Grading vor. Zusätzlich wurden Daten zur Familienanamnese, zum PSA-Wert bei Diagnose, dem Resektionsstatus und dem Gleason-Score bei Patienten mit einem Prostatakarzinom miteinbezogen, Daten über das Auftreten als Zweitumor und die progressfreie Überlebensrate für die Patienten mit einem Prostata- oder Harnblasenkarzinom beachtet. Die Daten wurden in verschiedene Untergruppen aufgeteilt, die Anteile der jeweiligen Untergruppe in den vier Blutgruppen bzw. zwei Rhesusfaktor-Gruppen wurden verglichen und die Unterschiede anhand von statistischen Berechnungen evaluiert.

Für Prostatakarzinome ergaben sich folgende Zusammenhänge: Patienten mit der Blutgruppe A oder B zeigten die Tendenz zu einer organüberschreitenden Erkrankung. Patienten mit der Blutgruppe B und AB hatten tendenziell eine niedrige progressfreie Überlebensrate. Abhängigkeiten von dem Rhesusfaktor wurden nicht entdeckt.

Beim Harnblasenkarzinom konnten keine Auffälligkeiten zu Blutgruppe oder Rhesusfaktor gesehen werden.

Bezüglich der Nierenzellkarzinome ergab sich folgendes Bild: Patienten mit der Blutgruppe AB erkrankten tendenziell am häufigsten in einem Alter von unter 65 Jahren und die Patienten mit der Blutgruppe B hatten die größten Anteile an G1-Tumoren. Zusammenhänge mit dem Rhesusfaktor konnten nicht ermittelt werden.

Interessant erschien, ob diese Ergebnisse die Resultate früherer Studien unterstützen und somit einen Beitrag dazu leisten, dass die Blutgruppe bzw. der Rhesusfaktor in Zukunft eventuell als Prognosefaktor gesehen werden kann.

Klare Übereinstimmungen der vorliegenden Arbeit über Beziehungen der Blutgruppe zu Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinomen mit bisherigen Studien konnten nicht gefunden werden. Interessante Gemeinsamkeiten zeigen sich bei Patienten der Blutgruppe A und 0, die sowohl bei einer Brustkrebserkrankung als auch bei einem Prostatakarzinom höhere progressfreie Überlebensraten zeigen. Das Gleiche gilt für die Blutgruppe A bei Pankreaskarzinom und die Blutgruppe 0 beim malignen Melanom. Wie beim Harnblasenkarzinom lässt sich auch beim Bronchialkarzinom keine Abhängigkeit von der Blutgruppe erkennen. Fast alle Studien zeigen wie die vorliegende, dass die drei häufigsten urologischen Tumore nicht mit dem Rhesusfaktor in Interaktion stehen. Auch bei anderen Tumorentitäten ist bis dato noch keine Verbindung zu dem Rhesusfaktor bewiesen worden. Mit Hilfe weiterer Analysen oder einer epidemiologischen Studie könnte es gelingen, den Zusammenhang von Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor und den Karzinomkrankungen noch mehr zu klären. Dabei wäre es von hohem Interesse, zusätzlich die Blutgruppenantigen-Expression zu untersuchen, um herauszufinden, ob diese vom Blutgruppenphänotyp des Patienten abhängig ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abel, P.D., Marsh, C., Henderson, D., Leathem, A., Powell, P.H., Williams, G. Detection of blood group antigens in frozen sections of prostatic epithelium. *Br J Urol.* 59 (1987) 430-5.
2. Aird, I., Bentall, H.H., Mehigan, J.A., Roberts, J.A. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J.* 2 (1954) 315-21.
3. Aird, I., Bentall, H.H., Roberts, J.A. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1 (1953) 799-801.
4. Aird, I., Lee, D.R., Roberts, J.A. ABO blood groups and cancer of oesophagus, cancer of pancreas, and pituitary adenoma. *Br Med J.* 1 (1960) 1163-6.
5. al-Sarraf, M., Go, T.S., Kithier, K., Vaitkevicius, V.K. Proceedings: Primary liver cancer. A review of the clinical features, blood groups, serum enzymes, therapy, and survival of 65 cases. *Cancer.* 33 (1974) 574-82.
6. Alavi, S., Ashraf, H., Rashidi, A., Hosseini, N., Abouzari, M., Naderifar, M. Distribution of ABO blood groups in childhood acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 23 (2006) 611-7.
7. Aloy, J., Teramura, K., Miller, A.W., 3rd, Pauli, B.U., Gottesman, J.E., Flanagan, M., Davisohn, I., Weinstein, R.S. Isoantigens A, B and H in urinary bladder carcinomas following radiotherapy. *Cancer.* 41 (1978) 1739-45.
8. Anderson, D.E. Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer.* 28 (1971) 1500-4.
9. Annesse, V., Minervini, M., Gabbrielli, A., Gambassi, G., Manna, R. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 6 (1990) 81-8.
10. Baker, G.L., Kahl, L.E., Zee, B.C., Stolzer, B.L., Agarwal, A.K., Medsger, T.A., Jr. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med.* 83 (1987) 1-9.
11. Beckman, L., Angqvist, K.A. On the mechanism behind the association between ABO blood groups and gastric carcinoma. *Hum Hered.* 37 (1987) 140-3.
12. Bergman, S., Javadpour, N. The cell surface antigen A, B or O(H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma: preliminary report. *J Urol.* 119 (1978) 49-51.
13. Bergsjö, P., Kolstad, P. The Rhesus factor and cancer of the female genital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 41 (1962) 310-2.
14. Bjorkholm, E. Blood group distribution in women with ovarian cancer. *Int J Epidemiol.* 13 (1984) 15-7.
15. Borgstrom, E., Wahren, B. Clinical significance of A, B, H isoantigen deletion of urothelial cells in bladder carcinoma. *Cancer.* 58 (1986) 2428-34.
16. Bourke, J.B., Griffin, J.P. Blood-groups in benign and malignant prostatic hypertrophy. *Lancet.* 2 (1962) 1279-80.

17. Bravo, M.P., Castellanos, E., del Rey Calero, J. Dietary factors and prostatic cancer. *Urol Int.* 46 (1991) 163-6.
18. Bruchmuller, W., Eggemann, G. Laryngeal cancer and blood groups. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 47 (1968) 958-62.
19. Bryne, M., Eide, G.E., Lilleng, R., Langmark, F., Thrane, P.S., Dabelsteen, E. A multivariate study of the prognosis of oral squamous cell carcinomas. Are blood group and hemoglobin new prognostic factors? *Cancer.* 68 (1991) 1994-8.
20. Bryne, M., Thrane, P.S., Lilleng, R., Dabelsteen, E. Prognostic value of Rhesus blood groups in oral squamous cell carcinomas. *Cancer.* 68 (1991) 2213-6.
21. Cadier, M., Watkin, G., Hobsley, M. Smoking predisposes to parotid adenolymphoma. *Br J Surg.* 79 (1992) 928-30.
22. Cameron, J.M. Blood-groups in tumours of salivary tissue. *Lancet.* 1 (1958) 239-40.
23. Cartwright, R.A., Adib, R., Appleyard, I., Glashan, R.W., Richards, B., Robinson, M.R., Sunderland, E., Barham-Hall, D. ABO, MNSs and rhesus blood groups in bladder cancer. *Br J Urol.* 55 (1983) 377-81.
24. Case, J., Raeburn, C., Walther, W.W. Blood-groups in relation to malignant diseases. *Lancet.* 271 (1956) 970-2.
25. Cerny, T., Fey, M.F., Oppliger, R., Castiglione, M., Nachbur, B., Gertsch, M., Gasser, A., Joss, R.A., Thatcher, N., Lind, M., et al. Prevalence of the Rhesus-negative phenotype in Caucasian patients with small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Cancer.* 52 (1992) 504-6.
26. Chew, B.K., Seah, C.S., Ong, Y.W., Tan, L. ABO blood groups in primary carcinoma of the liver. *Aust N Z J Med.* 3 (1973) 129-30.
27. Clifford, P. Blood-groups and nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2 (1970) 48-9.
28. Coon, J.S., McCall, A., Miller, A.W., 3rd, Farrow, G.M., Weinstein, R.S. Expression of blood-group-related antigens in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer.* 56 (1985) 797-804.
29. Cordon-Cardo, C., Reuter, V.E., Finstad, C.L., Sheinfeld, J., Lloyd, K.O., Fair, W.R., Melamed, M.R. Blood group-related antigens in human kidney: modulation of Lewis determinants in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 49 (1989) 212-8.
30. Cordon-Cardo, C., Reuter, V.E., Lloyd, K.O., Sheinfeld, J., Fair, W.R., Old, L.J., Melamed, M.R. Blood group-related antigens in human urothelium: enhanced expression of precursor, LeX, and LeY determinants in urothelial carcinoma. *Cancer Res.* 48 (1988) 4113-20.
31. Costantini, M., Fassio, T., Canobbio, L., Landucci, M., Resasco, M., Boccardo, F. Role of blood groups as prognostic factors in primary breast cancer. *Oncology.* 47 (1990) 308-12.
32. Cuadrado, E., Rodriguez-Trinidad, A., Blasco, E., Torrado, J., Lopez Garcia, J.A., Arozena, F. Blood group isoantigens ABO (H) in transitional carcinoma of the bladder: a clinicopathological study. *J Urol.* 135 (1986) 409-15.
33. D'Elia, F.L., Cooper, H.S., Mulholland, S.G. ABH isoantigens in stage O papillary transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with biological behavior. *J Urol.* 127 (1982) 665-7.
34. Danielli, L., Beyar, H., Marcus, Z.H. Relationship of blood groups and bladder cancer. A retrospective study. *Urology.* 30 (1987) 458-63.

35. Das, G., Buxton, N.J., Stewart, P.A., Glashan, R.W. Prognostic significance of ABH antigenicity of mucosal biopsies in superficial bladder cancer. *J Urol.* 136 (1986) 1194-6.
36. Das, G., Glashan, R.W. Correlation of urine cytology with ABO(H) antigenicity in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 41 (1988) 538-9.
37. de Manzoni, G., Verlatto, G., Di Leo, A., Tasselli, S., Bonfiglio, M., Pedrazzani, C., Guglielmi, A., Cordiano, C. Rhesus D-phenotype does not provide prognostic information additional to TNM staging in gastric cancer patients. *Cancer Detect Prev.* 25 (2001) 161-5.
38. Decenzo, J.M., Howard, P., Irish, C.E. Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J Urol.* 114 (1975) 874-8.
39. Desai, M., Brown, H.E. ABO blood group in relation to hypernephroma. *Urology.* 8 (1976) 596-7.
40. Diamandis, E.P., Yu, H., Sutherland, D.J. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 32 (1994) 301-10.
41. Dick, W., Schneider, W., Brockmueller, K. On the contradictory behavior of blood groups A 1 and A 2. An additional contribution to the problem of relations of blood groups to diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 87 (1962) 2567-73.
42. Emmott, R.C., Javadpour, N., Bergman, S.M., Soares, T. Correlation of the cell surface antigens with stage and grade in cancer of the bladder. *J Urol.* 121 (1979) 37-9.
43. Fernandes, E.T., Manivel, J.C., Reddy, P.K., Ercole, C.J. Cyclophosphamide associated bladder cancer--a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol.* 156 (1996) 1931-3.
44. Fujioka, T., Ohhori, T., Lovrekovich, L., deKernion, J.B. Investigation of blood group antigens and carcinoembryonic antigen in urinary bladder carcinoma. *Urol Int.* 41 (1986) 397-402.
45. Garrett, J.V., Nicholson, A., Whittaker, J.S., Ridway, J.C. Blood-groups and secretor status in patients with salivary-gland tumours. *Lancet.* 2 (1971) 1177-9.
46. Garriga, R., Ghossein, N.A. The ABO blood groups and their relation to the radiation response in carcinoma of the cervix. *Cancer.* 16 (1963) 170-2.
47. Geisler, P., Saraf, I. On the problem of relations of blood group classification and bronchial carcinoma. *Zentralbl Chir.* 90 (1965) 2301-6.
48. Ghazizadeh, M., Kagawa, S., Kurokawa, K. Immunohistochemical studies of human renal cell carcinomas for ABO(H) blood group antigens, T antigen-like substance and carcinoembryonic antigen. *J Urol.* 133 (1985) 762-6.
49. Ghazizadeh, M., Kagawa, S., Takigawa, H., Kurokawa, K., Numoto, S. Specific red cell adherence test in benign and malignant lesions of the prostate. *Br J Urol.* 55 (1983) 405-7.
50. Giannopoulos, A., Kostakopoulos, A., Sofras, F., Kyriakidis, A., Pantazopoulos, D. Relation of ABO and RH blood groups with renal cell carcinoma. *Acta Urol Belg.* 53 (1985) 29-31.
51. Globber, G., Pena, A.S., Whitehead, R., Gear, M.W., Roca, M., Kerrigan, G., Truelove, S.C. ABO blood groups, rhesus factor and intestinal metaplasia of the stomach. *Br J Cancer.* 26 (1972) 420-2.

52. Globler, G.A., Cantrell, E.G., Doll, R., Peto, R. Interaction between ABO and rhesus blood groups, the site of origin of gastric cancers, and the age and sex of the patient. *Gut*. 12 (1971) 570-3.
53. Godley, P.A., Ataga, K.I. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 12 (2000) 260-4.
54. Goldenberg, I.S., Hayes, M.A. Breast carcinoma and ABO blood groups. *Cancer*. 11 (1958) 973-4.
55. Golka, K., Goebell, P.J., Rettenmeier, A.W. Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms: Teil 1 der Serie zum Harnblasenkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 104. 11 (2007) A-719 / B-633 / C-609.
56. Gupta, R.K., Schuster, R., Christian, W.D. Loss of isoantigens A, B and H in prostate. *Am J Pathol*. 70 (1973) 439-47.
57. Hakomori, S.I., Koscielak, J., Bloch, K.J., Jeanloz, R.W. Immunologic relationship between blood group substances and a fucose-containing glycolipid of human adenocarcinoma. *J Immunol*. 98 (1967) 31-8.
58. Halvorsen, T.B. ABO blood groups, rhesus types, and colorectal adenocarcinoma. A retrospective study of 747 cases. *Scand J Gastroenterol*. 21 (1986) 979-83.
59. Hartmann, E., Rex-Kiss, B. Blood group studies in malignant neoplastic diseases. *Ann Immunol Hung*. 17 (1973) 193-203.
60. Hawkins, B.R., Simons, M.J., Goh, E.H., Chia, K.B., Shanmugaratnam, K. Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. II. Analysis of ABO, rhesus and MNSs red cell systems. *Int J Cancer*. 13 (1974) 116-21.
61. Helmbold, W. Statistical research on the examination of the correlation between female genital carcinoma and the ABO- and Rhesus systems. *Acta Genet Stat Med*. 11 (1961) 29-51.
62. Henderson, J., Seagroatt, V., Goldacre, M. Ovarian cancer and ABO blood groups. *J Epidemiol Community Health*. 47 (1993) 287-9.
63. Holdsworth, P.J., Thorogood, J., Benson, E.A., Clayden, A.D. Blood group as a prognostic indicator in breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 290 (1985) 671-3.
64. Jakse, G., Hofstadter, F. ABH antigenicity of in situ carcinoma of the urinary bladder during intracavity treatment with doxorubicin hydrochloride. *Urol Res*. 9 (1981) 153-6.
65. Janus, Z.L., Bailar, J.C., 3rd, Eisenberg, H. Blood group and uterine cancer. *Am J Epidemiol*. 86 (1967) 569-78.
66. Jordan, G.H., Lynch, D.F., Jr. Relationship of blood group to testicular carcinoma. *Urology*. 22 (1983) 265-7.
67. Jorgensen, G., Lal, V.B. Serogenetic investigations on malignant melanomas with reference to the incidence of ABO system, Rh system, Gm, Inv, Hp and Ge systems. *Humangenetik*. 15 (1972) 227-31.
68. Juhl, B.R., Hartzen, S.H., Hainau, B. A, B, H antigen expression in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Cancer*. 57 (1986) 1768-75.
69. Karakousis, C.P., Evlogimenos, E., Suh, O. Blood groups and malignant melanoma. *J Surg Oncol*. 33 (1986) 24-6.
70. Kay, H.E., Wallace, D.M. A and B antigens of tumors arising from urinary epithelium. *J Natl Cancer Inst*. 26 (1961) 1349-65.
71. Kirkali, Z., Eryigit, M. Relationship of blood groups and transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 25 (1993) 255-7.



72. Konieczna, A., Turowski, G. ABO blood groups system in laryngeal cancer patients and after survival of 3 and 5 years. *Mater Med Pol.* 24 (1992) 266-7.
73. Kovarik, S., Davidsohn, I., Stejskal, R. ABO antigens in cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. *Arch Pathol.* 86 (1968) 12-21.
74. Krokfors, E., Kinnunen, O. Blood groups and gynaecological cancer. *Br Med J.* 1 (1954) 1305-6.
75. Kvist, E., Krogh, J., Hjortberg, P. Prognostic variables in patients with prostate cancer: influence of blood group ABO (H), the Rhesus system, age, differentiation, tumour stage and metastases. *Int Urol Nephrol.* 24 (1992) 417-23.
76. Kvist, E., Raabye, P., Andreassen, K. Relationship between blood groups and bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol.* 23 (1989) 279-81.
77. Lange, P.H., Limas, C. Tissue blood group antigen testing in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 124 (1980) 304.
78. Langmann, C. Frequency of blood groups in female genital & breast carcinoma. *Arch Gynakol.* 189 (1957) 425-8.
79. Le Pendu, J., Marionneau, S., Cailleau-Thomas, A., Rocher, J., Le Moullac-Vaidye, B., Clement, M. ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *Apmis.* 109 (2001) 9-31.
80. Levine, P.H., Mourali, N., Tabbane, F., Loon, J., Terasaki, P., Tsang, P., Bekesi, J.G. Studies on the role of cellular immunity and genetics in the etiology of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Int J Cancer.* 27 (1981) 611-5.
81. Limas, C., Lange, P. Altered reactivity for A, B, H antigens in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A study of the mechanisms involved. *Cancer.* 46 (1980) 1366-73.
82. Limas, C., Lange, P., Fraley, E.E., Vessella, R.L. A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder: correlation with the clinical course. *Cancer.* 44 (1979) 2099-107.
83. Llopis, B., Ruiz, J.L., Server, G., Marty, M., Gallego, J., Jimenez-Cruz, J.F. ABO blood groups and bladder carcinoma. *Eur Urol.* 17 (1990) 289-92.
84. Locke, J.R., Hill, D.E., Walzer, Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol.* 133 (1985) 1034-5.
85. Macmahon, B., Folusiak, J.C. Leukemia and ABO blood group. *Am J Hum Genet.* 10 (1958) 287-93.
86. Majupuria, K.C., Gupta, S.R., Gupta, L.C. The study of ABO blood groups and relationship with cancer breast (a preliminary report). *Indian J Cancer.* 3 (1966) 182-3.
87. Malmstrom, U., Busch, C., Norlen, B.J., Andersson, B. Influence of blood group type on prognosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol.* 18 (1990) 97-100.
88. Marinaccio, M., Traversa, A., Carioggia, E., Valentino, L., Coviello, M., Salamanna, S., Dragone, D.C., Marinaccio, L. Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva Ginecol.* 47 (1995) 69-76.
89. Mayer, B., Schraut, W., Funke, I., Jauch, K.W., Mempel, W., Johnson, J.P., Schildberg, F.W. The Rhesus D-negative phenotype is an independent predictor of poor prognosis in curatively (RO) resected gastric cancer patients. *Br J Cancer.* 75 (1997) 1291-4.

90. Mc, C.R., Clarke, C.A., Downton, F. Blood groups in carcinoma of the lung. *Br Med J.* 2 (1954) 323-5.
91. McLaughlin, J.K., Lipworth, L., Tarone, R.E. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 33 (2006) 527-33.
92. Mehrazin, M. ABO blood group frequency and brain tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 7 (2006) 582-4.
93. Mitra, S., Mondal, S., Basu, A. The study of ABO blood groups in cancer of the female genital organs and cancer of the breast. *Cancer.* 15 (1962) 39-41.
94. Mori, M., Kiyosawa, H., Miyake, H. Case-control study of ovarian cancer in Japan. *Cancer.* 53 (1984) 2746-52.
95. Moszczynski, P., Lisiewicz, J. ABO and RhD blood group in leukemic patients. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch.* 100 (1973) 395-400.
96. Nakatsu, H., Kobayashi, I., Onishi, Y., Igawa, M., Ito, H., Tahara, E., Nihira, H. ABO (H) blood group antigens and carcinoembryonic antigens as indicators of malignant potential in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 131 (1984) 252-7.
97. Newell, G.R., Gordon, J.E., Monlezun, A.P., Horwitz, J.S. ABO blood groups and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 52 (1974) 1425-30.
98. Newman, A.J., Jr., Carlton, C.E., Jr., Johnson, S. Cell surface A, B, or O(H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol.* 124 (1980) 27-9.
99. Newton, R.M., Buehler, S.K., Crumley, J., Marshall, W.H. Rhesus haplotypes in familial Hodgkin's disease. *Vox Sang.* 37 (1979) 158-65.
100. Nowinska, E., Namyslowski, G., Scierski, W., Kocierz, S. ABO blood groups in the patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol.* 54 Suppl 31 (2000) 209-11.
101. O'Connell, K.J., Christenson, P.J. Relationship of blood type to nonseminomatous testes tumor. Clue to genetic link. *Urology.* 15 (1980) 409-10.
102. Orihuela, E., Shahon, R.S. Influence of blood group type on the natural history of superficial bladder cancer. *J Urol.* 138 (1987) 758-9.
103. Orntoft, T.F., Meldgaard, P., Pedersen, B., Wolf, H. The blood group ABO gene transcript is down-regulated in human bladder tumors and growth-stimulated urothelial cell lines. *Cancer Res.* 56 (1996) 1031-36.
104. Orntoft, T.F., Wolf, H., Clausen, H., Dabelsteen, E., Hakomori, S. Blood group ABH-related antigens in normal and malignant bladder urothelium: possible structural basis for the deletion of type-2 chain ABH antigens in invasive carcinomas. *Int J Cancer.* 43 (1989) 774-80.
105. Osborne, R.H., De George, F.V. The ABO blood groups in parotid and submaxillary gland tumors. *Am J Hum Genet.* 14 (1962) 199-209.
106. Osborne, R.H., DeGeorge, F.V. The Abo Blood Groups in Neoplastic Disease of the Ovary. *Am J Hum Genet.* 15 (1963) 380-8.
107. Pantuck, A.J., Zisman, A., Belldegrun, A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 166 (2001) 1611-23.
108. Paterson, P.J. ABH secretor status in patients with bladder tumours. *Urol Res.* 4 (1976) 147-50.
109. Perlman, E.J., Epstein, J.I. Blood group antigen expression in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 14 (1990) 810-8.

110. Pinkston, J.A., Cole, P. ABO blood groups and salivary gland tumors (Alabama, United States). *Cancer Causes Control.* 7 (1996) 572-4.
111. Rai, S., Saronwala, K.C., Mittal, P.K., Arora, S. ABO blood group distribution in carcinoma of the breast. *Indian J Cancer.* 7 (1970) 135-9.
112. Raitanen, M.P., Tammela, T.L. Relationship between blood groups and tumour grade, number, size, stage, recurrence and survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 27 (1993) 343-7.
113. Redman, R., Massoll, N.A., Wilkinson, E.J. Association between invasive squamous cell carcinoma of the vulva and ABO blood group. *J Low Genit Tract Dis.* 9 (2005) 89-92.
114. Rennie, H.M., Haber, R.W. Blood groups and carcinoma of the lung. *Med J Aust.* 48(2) (1961) 61-2.
115. Richie, J.P., Blute, R.D., Jr., Waisman, J. Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer: the importance of cell surface antigens. *J Urol.* 123 (1980) 22-4.
116. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. : Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. . 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008.
117. Rolfe, K.J., Nieto, J.J., Reid, W.M., Perrett, C.W., MacLean, A.B. Is there a link between vulval cancer and blood group? *Eur J Gynaecol Oncol.* 23 (2002) 111-2.
118. Roots, I., Drakoulis, N., Ploch, M., Heinemeyer, G., Loddenkemper, R., Minks, T., Nitz, M., Otte, F., Koch, M. Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr.* 66 Suppl 11 (1988) 87-97.
119. Rotkin, I.D. Are Abo and Rh Blood Groups Associated with Cancer of the Uterine Cervix? *Cancer.* 18 (1965) 391-6.
120. Rybalka, A.N., Andreeva, P.V., Tikhonenko, L.F., Koval'chuk, N.A. ABO system blood groups and the rhesus factor in tumors and tumorlike processes of the ovaries. *Vopr Onkol.* 25 (1979) 28-30.
121. Sarosdy, M.F., Lamm, D.L. Application of the mixed cell agglutination test for cell surface antigens to renal cell carcinoma. *J Urol.* 128 (1982) 693-6.
122. Seow, L.J., Kwa, S.B., Teoh, C.K. A Preliminary Survey of Abo Blood Group Frequency in Nasopharyngeal Carcinoma in Chinese Patients. *Singapore Med J.* 16 (1964) 93-5.
123. Sharara, A.I., Abdul-Baki, H., ElHajj, I., Kreidieh, N., Kfoury Baz, E.M. Association of gastroduodenal disease phenotype with ABO blood group and *Helicobacter pylori* virulence-specific serotypes. *Dig Liver Dis.* 38 (2006) 829-33.
124. Slater, G., Itzkowitz, S., Azar, S., Aufses, A.H., Jr. Clinicopathologic correlations of ABO and Rhesus blood type in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 36 (1993) 5-7.
125. Speiser, P. Concerning the existence of mathematically established relations of the ABO groups, of the Rh factor RhoD and of the sex to gastric cancer and gastric and duodenal ulcer. *Krebsarzt.* 11 (1956) 344-8.
126. Speiser, P. Diseases and blood groups. *Krebsarzt.* 13 (1958) 208-18.
127. Speiser, P. Diseases and blood groups; relations between genital or breast carcinoma, blood groups and Rho-(D)-factor in women. *Wien Klin Wochenschr.* 70 (1958) 315-6.

128. Srinivas, V., Khan, S.A., Hoisington, S., Varma, A., Gonder, M.J. Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol.* 135 (1986) 50-2.
129. Steil, P.M., Kell, R.A. Blood-groups and hypopharyngeal cancer. *Lancet.* 2 (1970) 819.
130. Stein, B.S., Kendall, A.R. Blood group antigens and bladder carcinoma: a perspective. *Urology.* 20 (1982) 229-33.
131. Thorpe, S.J., Abel, P., Henderson, D., Jones, N., Feizi, T. Expression of blood group antigens in urinary tract tumours: prospective fluorescence study using cryostat sections of fresh frozen tissues. *J Clin Pathol.* 39 (1986) 1165-76.
132. Toman, R., Gregor, O., Pastorova, J., Drnkova, V. Clinical and epidemiological study of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Hepatol* 18 (1982) 321-324.
133. Underwood, W., 3rd, Dunn, R.L., Williams, C., Lee, C.T. Gender and geographic influence on the racial disparity in bladder cancer mortality in the US. *J Am Coll Surg.* 202 (2006) 284-90.
134. Vadivelu, M.K., Damodaran, S., Solomon, J., Rajaseharan, A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann Hematol.* 83 (2004) 584-7.
135. van Wayjen, R.G., Linschoten, H. Distribution of ABO and rhesus blood groups in patients with gastric carcinoma, with reference to its site of origin. *Gastroenterology.* 65 (1973) 877-83.
136. Vowden, P., Lowe, A.D., Lennox, E.S., Bleehen, N.M. Are blood group isoantigens lost from malignant prostatic epithelium? Immunohistochemical support for the preservation of the H isoantigen. *Br J Cancer.* 53 (1986) 307-12.
137. Wajsman, Z., Saroff, J., Murphy, G.P. Blood group distribution in prostatic cancer patients. *J Surg Oncol.* 9 (1977) 289-91.
138. Walker, P.D., Karnik, S., deKernion, J.B., Pramberg, J.C. Cell surface blood group antigens in prostatic carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 81 (1984) 503-6.
139. Wallace, T.A., Prueitt, R.L., Yi, M., Howe, T.M., Gillespie, J.W., Yfantis, H.G., Stephens, R.M., Caporaso, N.E., Loffredo, C.A., Ambis, S. Tumor immunobiological differences in prostate cancer between African-American and European-American men. *Cancer Res.* 68 (2008) 927-36.
140. Walter, H., Brachtel, R., Hilling, M. On the incidence of blood group O and Gm(-1) phenotypes in patients with malignant melanoma. *Hum Genet.* 49 (1979) 71-81.
141. Weinstein, R.S., Alroy, J., Farrow, G.M., Miller, A.W., 3rd, Davidsohn, I. Blood group isoantigen deletion in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer.* 43 (1979) 661-8.
142. Whittemore, A.S., Kolonel, L.N., Wu, A.H., John, E.M., Gallagher, R.P., Howe, G.R., Burch, J.D., Hankin, J., Dreon, D.M., West, D.W., et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 652-61.
143. Woolf, C.M. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 13 (1960) 739-44.
144. Wynder, E.L., Mabuchi, K., Maruchi, N., Fortner, J.G. Epidemiology of cancer of the pancreas. *J Natl Cancer Inst.* 50 (1973) 645-67.

145. Yamada, T., Fukui, I., Yokokawa, M., Oshima, H. A study of prognosis and clinicopathology of bladder cancer to blood group type of host patients in Japan. *Scand J Urol Nephrol.* 27 (1993) 199-203.
146. Young, A.K., Hammond, E., Middleton, A.W., Jr. The prognostic value of cell surface antigens in low grade, non-invasive, transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 122 (1979) 462-4.

## 7 Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, dem Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. med. Gschwend, für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, die Bereitstellung des Themas und für die zügige und ausführliche fachliche Bewertung dieser Arbeit.

Der größte Dank gilt Frau Dr. med. Herkommer, die mir durch ihren unermüdlichen Einsatz mit viel Geduld und Erfahrung bei anfallenden Problemen stets mit Rat und Tat zur Seite stand und damit die zeitige Fertigstellung meiner Arbeit immer wieder vorangetrieben und ermöglicht hat.

Frau PD Dr. Kron möchte ich ganz herzlich für die Betreuung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Einen ebenso großen Dank richte ich an Katrin Bauer und Boris Lineau, die viel Zeit in das programmieren der Datenbanken investiert haben und bei Fragen rund um den Computer jederzeit mit wertvollen Ratschlägen zur Stelle waren.

Besonderer Dank gilt den Patienten, die ihre Daten zur Verfügung gestellt haben und geduldig Fragebögen beantwortet haben. Ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Gleiches gilt für die behandelnden Hausärzte und Urologen. Ihnen gilt mein Dank für die stetige Betreuung der Patienten und das Beantworten offener Fragen.

Außerdem richte ich einen riesengroßen Dank an meine Eltern, Karin Gensthaler-Eibl und Ludwig Eibl, für ihre geduldige Förderung meiner gesamten Entwicklung und Ausbildung und ihre ausdauernde moralische Unterstützung in allen Lebenslagen. Ihre Großzügigkeit in jeder Hinsicht legte überhaupt erst den Grundstock für den Plan, eine Doktorarbeit zu verfassen.