

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik A  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel

**Das RhCE-Protein beeinflusst die  
Prognose von Patienten mit NSCLC**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Arik Bernard Schulze aus Paderborn

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Begutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt

2. Begutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Burkhard Riemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik A  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang E. Berdel  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Burkhard Riemann

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Das RhCE-Protein beeinflusst die Prognose von Patienten mit NSCLC

Arik Bernard Schulze

Anhand der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie konnte an einem Kollektiv von 517 Patienten, bei denen ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) zwischen 1991 und 2011 in den Universitätskliniken Mainz und Münster diagnostiziert und therapiert wurde, festgestellt werden, dass die Rhesusblutgruppeneigenschaft CE in ihren verschiedenen Ausprägungen Einfluss auf die Überlebensprognose, vor allem beim histopathologisch subklassifizierten Adenokarzinom, vorweist.

Neben der Bestätigung bereits bekannter prognostischer Einflussfaktoren für die Überlebensprognose von Patienten mit NSCLC wie dem Geschlecht, dem Gewicht-zu-Körpergröße-Index (BMI), dem Rauchstatus sowie dem prädiagnostischen Leistungsfähigkeitsstatus war es möglich, auch unter Betrachtung der Ausprägung des Hämoglobin-Wertes als Indexparameter für die Ausstattung des Körpers mit Erythrozyten den zuvor beobachteten Effekt der Rhesus CE-Eigenschaft darzustellen.

Eine Assoziation der prognostisch ungünstigeren Rhesus E-Ausprägung (Rh Ee und Rh EE) gegenüber der günstigeren Ausprägung (Rh ee) mit der multiplen Metastasierung, insbesondere der ZNS-Metastasierung, konnte hergestellt werden.

Diese Studie liefert einen möglichen Anhalt für die direkte oder indirekte Interferenz von Rhesusproteineigenschaften auf der Membran der Erythrozyten mit Adenokarzinomzellen der Lunge.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2016

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

### **Das RhCE-Protein beeinflusst die Prognose von Patienten mit NSCLC**

in der Medizinischen Klinik A des Universitätsklinikums Münster unter der Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Das Lungenkarzinom .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.1.3. Histopathologie und Immunhistochemie .....	8
1.1.4. Klassifikation .....	10
1.1.5. Diagnostik .....	11
1.1.6. Therapie .....	12
1.1.7. Prognose .....	15
<b>1.2. Die Rhesusfaktoren .....</b>	<b>16</b>
1.2.1. Evolution und Funktion der Rhesusproteine .....	16
1.2.2. Molekulare Grundlagen .....	20
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>23</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. Studiendesign .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2. Material .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Programme zur Auswertung der statistischen Daten und zum Verfassen         der Dissertationsschrift .....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Datenbankaufbau .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5. Statistische Methodik .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Ergebnisse am Gesamtkollektiv .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Ergebnisse am Rhesuskollektiv .....</b>	<b>35</b>
4.2.1. Beschreibung des Rhesuskollektivs .....	35
4.2.2. Univariate Überlebensanalyse des Rhesuskollektivs .....	39
4.2.3. Multivariate Überlebensanalyse des Rhesuskollektivs .....	52

---

<b>4.3. Ergebnisse der Subkollektive Rh ee und Rh Ex.....</b>	<b>54</b>
4.3.1. Vergleichende Analyse der Subkollektive Rh ee und Rh Ex.....	54
4.3.2. Univariate Überlebensanalysen der Subkollektive Rh ee und Rh Ex.....	68
4.3.3. Kombinierte univariate Überlebensanalysen.....	83
4.3.4. Multivariate Überlebensanalysen .....	99
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>102</b>
<b>5.1. Prognostische Faktoren bezüglich des Überlebens von Patienten mit NSCLC .....</b>	<b>102</b>
<b>5.2. Diskussion des Rhesuskollektives .....</b>	<b>104</b>
5.2.1. Verteilung der Patienten des Gesamtkollektives .....	104
5.2.2. Prognostische Einflussfaktoren im Rhesuskollektiv .....	106
<b>5.3. Diskussion der Subkollektive Rh ee und Rh Ex.....</b>	<b>109</b>
5.3.1. Verteilung der Patienten zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex .....	109
5.3.2. Prognostische Einflussfaktoren auf die Rhesussubkollektive .....	113
<b>5.4. Stärken und Schwächen der zugrunde liegenden Studie .....</b>	<b>121</b>
<b>5.5. Assoziation von Rhesus CE und Tumoren in Literatursuchmaschinen....</b>	<b>123</b>
<b>5.6. Hypothetisches Erklärungsmodell anhand der CD47-SIRP<math>\alpha</math>-Interaktion ..</b>	<b>128</b>
5.6.1. Vorkommen von CD47 und SIRP $\alpha$ .....	128
5.6.2. Funktion des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs bei Erythrozyten .....	128
5.6.3. Bedeutung des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs bei der leukozytären Zellmigration über die Blut-Hirn-Schranke .....	129
5.6.4. Rolle des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs in der Kanzerogenese und Metastasierung.....	129
5.6.5. Erläuterung der Einflusshypothese von Rh CE auf den Krankheitsverlauf bei Tumoren .....	132
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>135</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>137</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>165</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>203</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>204</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AB0/ ABH	AB0-Blutgruppensystem (ABH-Antigene)
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AP	alkalische Phosphatase
BIT	brain immunoglobulin-like molecule with tyrosine-based activation motifs = SIRP $\alpha$
BMI	Gewicht-zu-Körpergröße-Index = Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care – supportives Therapiekonzept
CD	Cluster of differentiation (z.B. CD47, CD172a)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CYFRA 21-1	Test auf lösliche Fragmente des Cytokeratin 19
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme
DCO	Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Leistungsfähigkeit)
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
G-Protein	Guaninnucleotidbindendes Protein/ GTPase
G1	hochgradig differenzierte Tumoren
G2	mittelgradig differenzierte Tumoren
G3	niedriggradig differenzierte Tumoren
G4	entdifferenzierte Tumoren
Hb	Hämoglobingehalt des Blutes



---

kbp	Kilobasenpaar
KK/Kk	Kell positiv
kk	Kell negativ
IAP	integrin-associated protein = CD47
ICAM-4	intracellular adhesion molecule 4 = LW-Glykoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LW-Glykoprotein	Landsteiner-Wiener-Glykoprotein = ICAM-4
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
py	Packyears/ Packungsjahre (Dosisangabe bei Rauchern)
RCTx	Radio-Chemotherapie
RH	Rhesus-Genlocus
RHAG	Rhesus50AG-Gen
RHBG	Rhesus B-Gen
RHCG	Rhesus C-Gen
RHD	Rhesus D-Gen
RHCE	Rhesus CE-Gen
RhAG	Rhesus AG-Protein
RhBG	Rhesus BG-Protein
RhCG	Rhesus CG-Protein
RhD	Rhesus D-Protein
RhCE	Rhesus CE-Protein
RNA	Ribonucleinsäure
RR	Relatives Risiko
RTx	Radiatio/ Strahlentherapie
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom

---

SD	Standardabweichung (standard deviation)
SHPS-1	Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate 1 = SIRP $\alpha$
SIRP $\alpha$	signal regulatory protein $\alpha$ (Ligandenbindungsstelle für CD47)
TNM	Tumor Nodalstatus Metastasen – Klassifikation
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VC	Vitalkapazität
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor = Gefäßwachstumsfaktor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Attributable Risiken des Lungenkarzinoms. ....	4
Abbildung 2: Pathogenese des Lungenkarzinoms .....	7
Abbildung 3: Erythrozytenmembran mit integralem Rhesuskomplex und Assoziation zu CD47 und Protein 4.2 .....	18
Abbildung 4: Veränderungen des Rhesusgenlokus zur Ausprägung der rhesusnegativen Haplotypen.....	22
Abbildung 5: Überlebensanalyse von Geschlecht, Alter und BMI .....	40
Abbildung 6: Überlebensanalyse von Rauchstatus und -dosis .....	41
Abbildung 7: Überlebensanalyse nach ECOG-Status .....	42
Abbildung 8: Überlebensanalyse des Stadiums nach IASLC (7. Edition TNM).....	44
Abbildung 9: Überlebensanalyse nach Histologie und Grading .....	45
Abbildung 10: Überlebensanalyse von histologischen Subkollektiven des NSCLC gegen die Restgesamtheit .....	46
Abbildung 11: Überlebensanalyse des AB0- und Kellsystems .....	48
Abbildung 12: Überlebensanalyse nach Rhesusformeln.....	49
Abbildung 13: Überlebensanalyse der Faktoren Rh C und Rh D .....	50
Abbildung 14: Überlebensanalyse des Faktors Rh E .....	51
Abbildung 15: Überlebensanalyse getrennt nach Geschlecht und Alter.....	69
Abbildung 16: Überlebensanalyse nach Hb-Wert.....	73
Abbildung 17: Überlebensanalyse nach CRP-Wert.....	73
Abbildung 18: Überlebensanalyse getrennt nach hohen gegen niedrige Stadien der IASLC (7. Edition TNM) .....	75
Abbildung 19: Überlebensanalyse im exakten Tumorstadium nach IASLC (7. Edition TNM).....	76
Abbildung 20: Überlebensanalyse nach Histologie .....	77
Abbildung 21: Überlebensanalyse nach Grading .....	78
Abbildung 22: Überlebensanalyse gegen das Vorliegen von Metastasen.....	80
Abbildung 23: Überlebensanalyse nach Metastasenlokalisierung für Milz- und ZNS-Metastasen .....	82
Abbildung 24: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach Rhesusformel ..	84

---

Abbildung 25: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Proteinkonformation .....	85
Abbildung 26: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Protein Gruppen getrennt.....	87
Abbildung 27: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Protein Gruppen und Stadien getrennt.....	88
Abbildung 28: Metastasenanzahl bei Adenokarzinomen im Stadium IV nach RhCE-Protein Gruppen getrennt.....	89
Abbildung 29: Überlebensanalyse getrennt nach Histologie & Geschlecht (I) .....	90
Abbildung 30: Überlebensanalyse getrennt nach Histologie & Geschlecht (II) .....	91
Abbildung 31: Überlebensanalysen getrennt nach Stadium und Geschlecht.....	92
Abbildung 32: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle getrennt nach Stadium und Geschlecht.....	93
Abbildung 33: Überlebensanalyse nach Hb-Wert getrennt nach Histologie (I).....	95
Abbildung 34: Überlebensanalyse über die Entdifferenzierungsgrade G2 und G3/4 im physiologischen Hb-Wert-Spektrum .....	96
Abbildung 35: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der RhE-Kategorie getrennt nach Histologie (I).....	97
Abbildung 36: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der Rh E-Kategorie für das Adenokarzinom.....	98
Abbildung 37: Überlebensanalyse der Rhesussubkollektive ohne COPD- Patienten gesamt und im Adenokarzinom.....	111
Abbildung 38: Überlebensanalyse der Rhesussubkollektive ohne Patienten mit ZNS-Metastase .....	112
Abbildung 39: Verteilung der Histologien in Abhängigkeit von der Rauchdosis ..	115
Abbildung 40: Ausgewählte Erkenntnisse über CD47-SIRP $\alpha$ -Interaktionen .....	131
Abbildung 41: Hypothetisches Einflussmodell von RhCE auf die Immunzellbindung.....	133
Abbildung 43: Überlebensanalyse gegen die Komorbiditäten.....	170
Abbildung 44: Lappenbefall in Abhängigkeit von der Lungenseite.....	172
Abbildung 45: Überlebensanalyse der Tumorseite und des Lappenbefalls.....	173

---

Abbildung 46: Überlebensanalyse nach Tumorseite bezüglich des Lappenbefalls.....	174
Abbildung 47: Überlebensanalyse des Tumorursprungs.....	175
Abbildung 48: Überlebensanalyse nach Body-Mass-Index .....	177
Abbildung 49: Überlebensanalyse nach Rauchstatus .....	178
Abbildung 50: Überlebensanalyse nach Rauchdosis .....	179
Abbildung 51: Überlebensanalyse nach ECOG-Status .....	180
Abbildung 52: Überlebensanalyse nach Laborwerten .....	181
Abbildung 53: Überlebensanalyse nach Tumormarkern .....	182
Abbildung 54: Überlebensanalysen nach niedrigen und hohen Tumorstadien ...	183
Abbildung 55: Überlebensanalyse nach Tumorseite .....	184
Abbildung 56: Überlebensanalyse bei singulärem Lappenbefall des Primarius ..	185
Abbildung 57: Überlebensanalyse bei multiplem Lappenbefall des Primarius ....	186
Abbildung 58: Überlebensanalyse nach Ursprung des Primarius (I).....	187
Abbildung 59: Überlebensanalyse nach Ursprung des Primarius (II).....	188
Abbildung 60: Überlebensanalyse nach Blutgruppe Kell.....	188
Abbildung 61: Überlebensanalyse nach Blutgruppe AB0.....	189
Abbildung 62: Überlebensanalyse nach RhCE-Proteinkonformation und getrennt nach Histologie .....	190
Abbildung 63: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe mit Darstellung restlicher Histologien und der Gesamtheit .....	191
Abbildung 64: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe getrennt nach Geschlecht im Plattenepithel- und Adenokarzinom .....	192
Abbildung 65: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe getrennt nach Geschlecht im großzelligen und anderen Lungenkarzinomen.....	193
Abbildung 66: Überlebensanalyse nach Hb-Wert getrennt nach Histologie (II)...	194
Abbildung 67: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der RhE-Kategorie getrennt nach Histologie (II).....	195
Abbildung 68: Überlebensanalyse nach Grading unter Exklusion großzelliger Karzinome .....	197
Abbildung 69: Pubmed-Recherche "CcEe antigens" "cancer"/ "RhCE" "cancer"	199
Abbildung 70: Google Scholar-Recherche "CcEe antigens" "lung cancer" .....	200

---

Abbildung 71: Web Of Science-Recherche "CcEe antigens" "cancer"/ "RhCE" "cancer" .....	201
Abbildung 71: Hypothese des Einflusses des RhCE-Proteins auf die Metastasierung von Adenokarzinomen .....	202

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Aufbau der Datenbank in Abschnitten .....	26
Tabelle 2: Basisdaten des Gesamtkollektivs (I).....	33
Tabelle 3: Basisdaten des Gesamtkollektivs (II).....	34
Tabelle 4: Basisdaten des Non-Rhesus- und des Rhesuskollektivs (I) .....	35
Tabelle 5: Basisdaten des Non-Rhesus- und Rhesuskollektivs (II).....	36
Tabelle 6: Basisdaten des Non-Rhesus- und Rhesus-Kollektivs (III) .....	37
Tabelle 7: Blutgruppenverteilung.....	38
Tabelle 8: Rhesusformelaufteilung.....	39
Tabelle 9: Überlebensanalyse nach den Komorbiditäten .....	43
Tabelle 10: Multivariate Cox-Regression .....	53
Tabelle 11: Stammdaten .....	54
Tabelle 12: Rauchverhalten .....	55
Tabelle 13: ECOG-Leistungsfähigkeitsstatus.....	56
Tabelle 14: Komorbiditäten .....	57
Tabelle 15: Allgemeine Laborparameter .....	58
Tabelle 16: Tumormarker, Blutwerte und CRP-Wert.....	59
Tabelle 17: Stadieneinteilung.....	60
Tabelle 18: Tumorphistologie und Grading .....	61
Tabelle 19: Metastasierungsverhalten M1a und M1b (Stadium I-IV).....	63
Tabelle 20: Metastasierung (M1a und M1b) im Stadium IV .....	64
Tabelle 21: Fernmetastasierung (M1b) getrennt nach Histologie.....	66
Tabelle 22: Einfluss des Gradings auf die ZNS-Metastasierungshäufigkeit .....	67
Tabelle 23: Blutgruppenverteilung.....	68
Tabelle 24: Überlebensanalyse von Rauchstatus und -dosis.....	70
Tabelle 25: Überlebensanalyse nach ECOG-Status .....	71
Tabelle 26: Überlebensanalyse bezüglich vorhandener Komorbiditäten.....	71
Tabelle 27: Überlebensanalyse bezüglich Laborparametern und Tumormarkern ..	74
Tabelle 28: Überlebensanalyse nach Tumorursprung.....	79
Tabelle 29: Überlebensanalyse nach Metastasenlokalisierung .....	81
Tabelle 30: Überlebensanalyse nach AB0- und Kell-Blutgruppensystem .....	83

---

Tabelle 31: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach Stadium bezüglich der RhCE-Proteinkonformation .....	86
Tabelle 32: Multivariate Cox-Regression RhE bei verbundener Rechnung .....	100
Tabelle 33: Multivariate Cox-Regression RhCE über die Histologien .....	101
Tabelle 34: Überlebensanalyse bezüglich der Histologie .....	108
Tabelle 35: Vergleich des medianen Überlebens von Patienten mit singulärer ZNS-Metastase zwischen der Studienpopulation von Blankenburg et al., 2010 und dem Rhesuskollektiv .....	112
Tabelle 36: Verteilungen der Histologien über die Altersgruppen .....	114
Tabelle 37: Verteilungen der Histologien über die Rauchdosis .....	115
Tabelle 38: Grading-Häufigkeiten bezüglich histologischer Entitäten.....	120
Tabelle 39: Hypothetischer Einfluss von RhCE auf CD47.....	132
Tabelle 40: TNM-Klassifikation der UICC und der IASLC .....	165
Tabelle 41: Stadieneinteilung der NSCLC nach TNM-Klassifikation .....	167
Tabelle 42: Stadienadaptierte Therapie .....	168
Tabelle 43: Blutgruppenverteilung mit interpoliertem Datensatz von Wagner et al., 1995.....	169
Tabelle 44: Tumorseite des Primarius.....	171
Tabelle 45: Lappenbefall des Primarius .....	171
Tabelle 46: Lappenbefall des Primarius seitengetrent .....	172
Tabelle 47: Tumorursprung des Primarius .....	173
Tabelle 48: Metastasenhäufigkeit (Stadium IV, M1b) im Gesamtkollektiv .....	176
Tabelle 49: Grading gegen Stadium.....	195
Tabelle 50: Multivariate Cox-Regression RhCE bei verbundener Rechnung .....	196
Tabelle 51: Korrelation des CRP-Werts mit dem Rauchstatus.....	198



## 1. Einleitung

### 1.1. Das Lungenkarzinom

#### 1.1.1. Epidemiologie

Im Jahre 2012 sind weltweit 1,82 Millionen Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms diagnostiziert worden. Das macht einen Anteil von 12,9 % aller neudiagnostizierten malignen Neoplasien aus. Von den 1,8 Millionen waren 1,24 Millionen Männer und 583.000 Frauen [47]. Gleichzeitig sind 1,59 Millionen Menschen im selben Jahr an den Folgen des Lungenkarzinoms verstorben, was einen Anteil von 19,4 % aller tumorassoziierten Todesfälle ausmacht. [47]

Für Frauen war das Lungenkarzinom im Jahre 2008 weltweit der vierthäufigste maligne Tumor, gleichzeitig jedoch die zweithäufigste Todesursache unter den malignen Neoplasien. Für Männer war das Lungenkarzinom der häufigste maligne Tumor [46].

Prognostizierte Daten der Inzidenz und Mortalität für Tumoren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) für das Jahr 2013 lassen einen steigenden Trend des Lungenkarzinoms vermuten. Mit einer errechneten Inzidenz von 14 % beider Geschlechter unter allen Neoplasien findet sich das Lungenkarzinom beim Mann nach dem Prostatakarzinom, bei der Frau nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle der neu diagnostizierten Neoplasien ein. In beiden Geschlechtern stellt es, mit 28 % unter der männlichen Bevölkerung und 26 % unter der weiblichen Bevölkerung, die häufigste tödliche Tumorentität dar [177].

Regionale Daten aus Westfalen-Lippe aus dem Jahr 2010 ergeben eine Inzidenz von 5.285 Patienten, davon 3.530 Männer und 1.755 Frauen. Im selben Jahr sind 5.011 Patienten an den Folgen des Lungenkarzinoms verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 18,5 % [77].

Auffällig ist, dass sich eine relative Zunahme der Inzidenzen für Frauen und eine relative Abnahme der Inzidenzen für Männer abzeichnet [46, 77]. Als Ursache dafür geben Levi et al. im Bezug auf die Europäische Union eine Zunahme des Tabakkonsums unter Frauen an [122].

## **1.1.2. Ätiologie und Pathogenese**

### **1.1.2.1. Aktives und Passives Rauchverhalten**

Eine der Hauptursachen des Lungenkarzinoms ist das aktive Zigarettenrauchen [126, 63, 52]. Mit einem Relativen Risiko (RR) von 8,96 (95 % Konfidenzintervall [CI] 6,63–12,11) für aktive Raucher und einer einem RR von 3,85 (95 % CI 2,77–5,34) für ehemals aktive Raucher konnte in der Metaanalyse von Gandini et al. über 41 Studien allein zum Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Tumoren die stärkste Risikoerhöhung durch das aktive Zigarettenrauchen dargestellt werden [59].

Das Passivrauchen zeigt ebenfalls eine deutliche Risikoerhöhung. In der Metaanalyse von Law und Hackshaw beträgt das kombinierte RR für das Passivrauchen 1,24 (95 % CI 1,11–1,38) [116].

### **1.1.2.2. Umwelt- und Berufsassoziierte Noxen**

In Abhängigkeit der Dosis-Wirkungsbeziehung konnten auch für berufs- und umweltbedingte Noxen Zusammenhänge mit der Entstehung des Lungenkarzinoms beschrieben werden.

Arsen, vor allem im Oberflächenwasser vorkommend, führt zu mitochondrialer Dysfunktion mit Bildung von Sauerstoffradikalen, welche die Reparatur der mitochondrialen DNA hemmen als auch onkogene Signalwege induzieren. Weiterhin treten eine Hypomethylierung der DNA, Änderungen in der Histon-Modifikation als auch Alterationen von micro-Ribonucleinsäure (RNA) Expressionen auf [89].

Asbest, vor allem im Bergbau, der Zement- oder Textilindustrie vorkommend, mit einem maximalen RR von 1,36 (95 % CI 1,05–1,76) [115] führt bei mangelhafter Phagozytose konsekutiv zu einer chronische Entzündung sowie zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die DNA-Schäden und die Aktivierung onkogener Signalwege hervorrufen, micro-RNA Expressionsveränderungen und Änderungen in der DNA-Methylierung bewirken [89].

Chrom, beispielsweise in der galvanisierenden Metallverarbeitung vorkommend, mit einem RR von 2,03 (95 % CI 1,33–3,10) für Männer und 3,00 (95 % CI 1,38–9,03) für Frauen [155] führt zu DNA-Interaktionen während der Reduktion von  $\text{Cr}^{6+}$  zu  $\text{Cr}^{3+}$  [97].

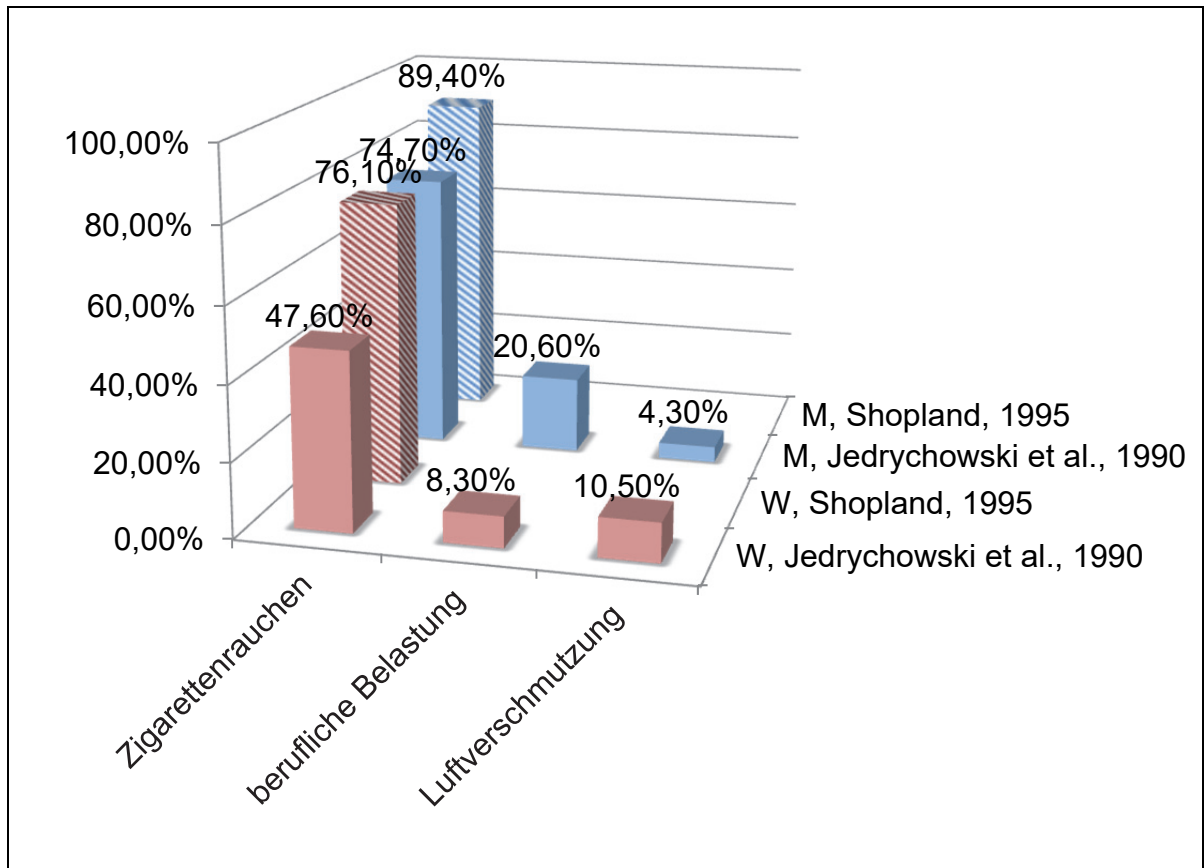
Siliziumdioxid, vor allem im Uranbergbau vorkommend, mit einem maximalen (Radon- und Arsen-adjustierten) RR von 2,02 (95 % CI 1,28–2,75) bei einer Exposition von 30-56  $\text{mg}/\text{m}^3$ -Jahren [186] zeigt bei starker Exposition ebenfalls ein erhöhtes Risiko am Lungenkarzinom zu erkranken.

Radon selbst führt durch  $\alpha$ -ionisierende Strahlen zu Änderungen der DNA-Methylierung als auch zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die DNA-Mutationen hervorrufen [89].

Für umwelt- und berufsbedingte Noxen besteht insgesamt eine supraadditive Risikoerhöhung durch das aktive Zigarettenrauchen [116, 155].

Die wichtigen attributablen Risiken des Lungenkarzinoms, wie das Zigarettenrauchen, die berufsbedingte Belastung als auch die Luftverschmutzung wurden von Jedrychowski 1990 in Polen untersucht. Der wichtigste Risikofaktor beider Geschlechter stellt das inhalative Rauchen dar [94]. Auch von Shopland wurde 1995 prädiktiv anhand einer Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika das attributable Risiko des Rauchens bezogen auf verschiedene Tumorentitäten, unter anderem dem Lungenkarzinom, ausgegeben [175].

**Abbildung 1** veranschaulicht das attributable Risiko anhand eines Säulendiagramms für das inhalative Zigarettenrauchen [175, 94] als auch für berufliche Belastung und Luftverschmutzung [94].



**Abbildung 1: Attributable Risiken des Lungenkarzinoms.**

Als wichtigster Risikofaktor mit 74,7 % bei Männern (M) und 47,6 % bei Frauen (W) im Kollektiv von Jedrychowski et al., 1990 und 89,4 % bei Männern (M) und 76,1 % bei Frauen (W) im Kollektiv von Shopland et al., 1995 findet sich das Zigarettenrauchen. Im Kollektiv von Jedrychowski wurden weiterhin die berufliche Belastung mit 20,6 % unter der männlichen und 8,3 % unter der weiblichen Bevölkerung analysiert als auch die Risiken der Luftverschmutzung zur Entstehung eines Lungenkarzinoms 1990 für 4,3 % unter Männern und 10,5 % unter Frauen angegeben [94, 175].

### 1.1.2.3. Molekularpathologie des Lungenkarzinoms

Die Toxizität des inhalativen Rauchens wird maßgeblich durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, darunter vor allem das Benzo(a)pyren, bestimmt, welches unter anderem Einfluss auf das p53-Tumor-Suppressorgen nimmt [183]. Dieses ist eine Kontrollinstanz bei Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Schäden. Es induziert Zellzyklusarrest in der G<sub>1</sub>- und G<sub>2</sub>-Phase, unterstützt DNA-Reparaturmechanismen und verhindert schwerwiegende Mutationen durch Apoptose-induktion [76].

Gelangen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in den Körper, werden sie zunächst durch die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) zu Diol-Epoxiden oxidiert.

Allen Cytochrom-P450-Enzymen voran steht hier das CYP1A1. Die messenger Ribonucleinsäure (mRNA) des CYP1A1 konnte von McLemore et al. via Northern Blot bei aktiven Rauchern in erhöhtem Maße im Lungengewebe nachgewiesen werden. Bei ehemaligen Rauchern fand eine langsame Abnahme der Konzentration über die Zeit der Abstinenz statt. In Lungenkarzinomen wurde insgesamt eine erhöhte Inzidenz von CYP1A1 mRNA vorgefunden [135]. Die Metabolite der CYP können kovalente Bindungen zu Stickstoffatomen von Guanin- und Adenin-Basen der DNA eingehen [183]. Für Benzo(a)pyren-Diol-Epoxide finden sich in menschlichen Bronchialepithelzellen vor allem Genaddukte an Guaninbasen der Codons - Genabschnitte aus drei Nucleinbasen, die für exakt eine Aminosäure kodieren - 157, 248 und 273 auf den Exons 5, 7 und 8 des p53-Gens auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 (17p13). Diese Genaddukte häufen sich in Lungenkarzinomzellen [39, 141, 193].

Szymanowska et al. konnten nachweisen, dass gehäufte Arginin-72-Prolin Mutationen der Exons 5-8 des p53-Gens auch ohne Tabakrauch ein gehäuftes auftreten von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) begünstigen. Abermals spielen Guaninbasen dabei eine wichtige Rolle. Das Codon für Arginin aus der Abfolge Cytosin-Guanin-Cytosin (CGC) mutiert dabei zum Codon für Prolin zum Cytosin-Cytosin-Cytosin (CCC) [193].

p53-Mutationen finden sich in 45-54 % der NSCLC [34, 191, 182] als auch in 80-100 % der kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLC) [62, 157].

Bei einem p53-Defekt, wie durch Mutation oder Addukt des Benzo(a)pyren-Diol-Epoxids hervorgerufen, sinkt die Anzahl induzierter Apoptosen im Vergleich zum Wildtyp-p53 [192]. Folge ist die Persistenz von Zellen mit Mutationen in der DNA. Raucher zeigten hier eine wesentlich höhere Prävalenz für Mutationen in den Zellen des Lungengewebes als Nichtraucher [90].

In der Folge persistieren Mutationen und Aberrationen beispielsweise auf Chromosom 9p, 3p [82], 2p [196] und 1p. Darunter fallen DNA-Nucleotid-Exzisions-Reparatur-mechanismen wie das Xeroderma pigmentosum complementation group C-Enzym (XPC) [96, 84] als auch Teile der WNT4- und L-myc-Gene, speziell auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 im Abschnitt 1p33-p35.1 für L-myc und 1p36.12 für WNT4 [61].

L-myc gehört zu der myc-Gen-Familie, die in die Zellproliferation, Apoptose, Differenzierung und Tumorentwicklung eingreifen. Hier konnte für das Lungenkarzinom bei gewissen Genotypen eine erhöhte Lymphknotenmetastasierungsneigung als auch eine hämatogene Metastasierungsneigung nachgewiesen werden [187].

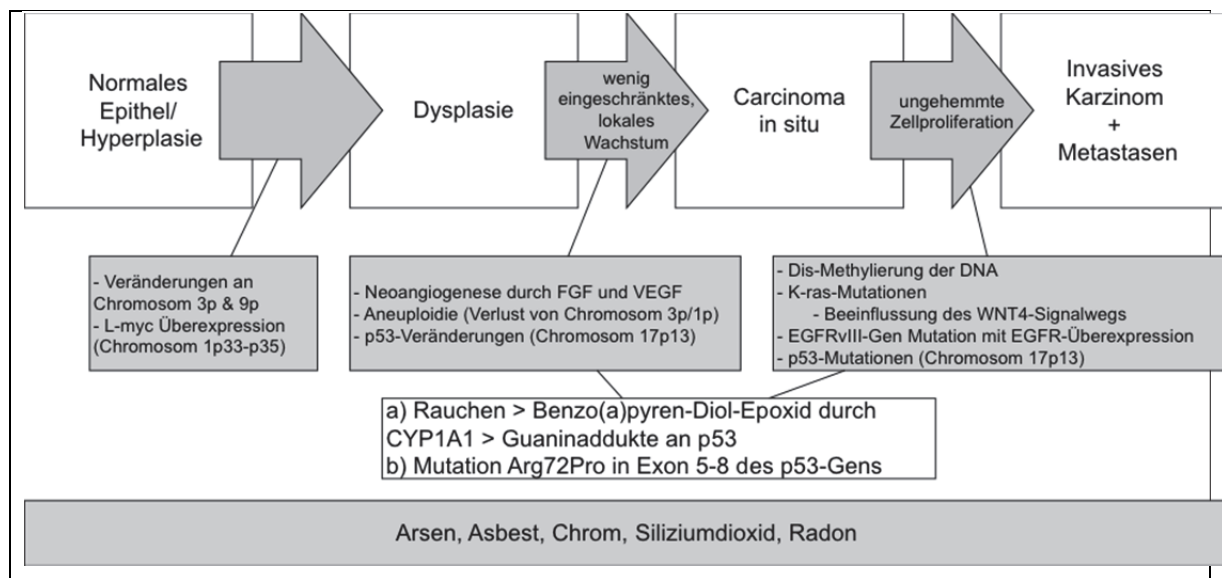
Der WNT4-Signalweg übernimmt, als frühes Ziel des ras-onkogenen Signalwegs, normalerweise eine entscheidende Rolle in der Zellmigrationshemmung [137].

Die ras-Gen-familie, darunter fallen H-ras, K-ras und N-ras, gehört zu den Guaninnucleotidbindenden Proteinen (G-Proteinen) und haben Einfluss auf die Zellzykluskontrolle indem sie Signale von Rezeptortyrosinkinasen im Sinne von Wachstumsfaktorrezeptoren über den Raf-Signalweg weiterleiten, der letztlich Änderungen der Transkriptionsfaktoren bewirkt [134, 108]. Mutationen in ras- und myc-Genen führen zu ras- und myc-Onkogenen, die in Abhängigkeit weiterer Faktoren eine Verselbständigung des Zellzyklus bewirken und die Prognose für NSCLC und SCLC verschlechtern [104, 108].

Die oben angesprochenen Rezeptortyrosinkinasen werden durch Wachstumsfaktoren, wie z.B. dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zur Angiogeneseinduktion oder dem Platelet Derived Growth Factor (PDGF) zur Erhöhung der DNA-Syntheserate und zum schnelleren Tumorwachstum, stimuliert. Die Expressionsrate von VEGF steigt mit der Gewebshypoxie aufgrund eines raschen Tumorwachstums und der durch die Immunreaktion auf den Tumor sezernierten Zytokine [180]. Über VEGF und Fibroblast Growth Factors (FGF) wird eine proangiogenetische Wirkung erzielt. So können nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sich autokrin zur Gefäßneubildung stimulieren [174]. Gleichzeitig weisen niedriger differenzierte Tumoren (Stadium III > Stadium I und II) eine erhöhte Expression des Epidermal Growth Factor Receptors auf. Somit wird die Wirkung von Wachstumsfaktoren auf sich selbst erhöht [173]. Durch Mutation in Form eines intragenetischen Rearrangements des EGFRvIII-Gens kann eine solche Überexpression ausgelöst werden [209]. Im Jahre 2007 wurde durch Soda et al. eine weitere Tyrosinkinasen-Mutation, die in 2-7 % der Lungenkarzinome auftritt [109], festgestellt. Durch eine Inversion auf dem Chromosom 2 Abschnitt p21-p23 fusionieren das Gen für das „echinoderm microtubule-associated protein-like 4“

(EML4) mit der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) zum EML4-ALK-Gen [185]. Intrazytoplasmatisch entsteht ein, wahrscheinlich onkogenes, chimäres Protein mit Kinaseaktivität [109].

Nach Hirsch et al. erfolgen im normalen Epithel bereits Telomer-Schäden und ein Verlust an Heterozygotie an Chromosom 3p die sich im Progress der Tumorentwicklung verstärken und Ausbreiten [82]. Eine Hyperplasie korreliert mit der Dysregulation der myc-Gene. Dysplasien kennzeichnen sich durch Neoangiogenese, Dis-Methylierungen der DNA und p53-Veränderungen. Beim Carcinoma in situ treten schließlich p53-Mutationen sowie K-ras-Mutationen hinzu und lassen es zum invasiven Karzinom heranwachsen [82].



**Abbildung 2: Pathogenese des Lungenkarzinoms**

Dargestellt ist der Verlauf vom normalen Epithel hin zum invasiven Karzinom. Die Überexpression von L-myc und Veränderungen an Chromosom 3p und 9p führen zu einer dysregulierten Zellbildung und zur Dysplasie. Erhöht sich im dysplastischen Gewebe die Konzentration für VEGF, kann ein stärkeres Wachstum durch Neoangiogenese kompensiert werden. Veränderungen im p53-Gen lassen die Zellzykluskontrolle ineffizienter werden. Aberrationen werden schlechter erkannt und beseitigt. Die K-ras Mutation mit Einfluss auf den WNT4-Signalweg letztlich bedeutet die Aktivierung des onkogenen Potentials der Tumorzellen durch die übermäßige/ selbständige Signalweiterleitung wachstumsfördernder Botenstoffe, welches durch die EGFR-Überexpression noch verstärkt wird. Mutationen im p53-Gen hemmen die Apoptoseinduktion mutierter Zellen. Veränderungen am p53-Gen werden vor allem durch das Rauchen oder spontane Mutationen verursacht. Umwelteinflüsse haben einen weiteren schädigenden Effekt auf die Entstehung des Lungenkarzinoms (modifiziert nach Hirsch et al., 2001) [82].

### **1.1.3. Histopathologie und Immunhistochemie**

Die Histologie der Lungenkarzinome wird durch die aktualisierte World Health Organization (WHO) Klassifikation von 2004 in vier große Untergruppen getrennt. Man unterscheidet die kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLC) von den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). Zu den NSCLC zählen drei große Untergruppen, namentlich das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Karzinom. Kleinere Gruppen, die ebenfalls unter die NSCLC-Zuordnung fallen, sind das adenosquamöse Karzinom und das sarkomatoide Karzinom [201, 199].

#### **1.1.3.1. Adenokarzinom der Lunge**

Das Adenokarzinom ist heutzutage in den Vereinigten Staaten von Amerika unter allen Ethnien mit 37,5 % [4] als auch weltweit die häufigste maligne Tumorentität der Lunge [22]. Es wächst vor allem peripher mit pleuraler Beteiligung, solitär oder multipel [221], seltener zentral oder endobronchial. Histologische Kennzeichen sind das Vorliegen von Drüsenzellen und typischen Wachstumsmustern [199]. Diese Muster wurden in jüngerer Zeit neu klassifiziert und unterscheiden lepidisches, azinäres, papilläres, solides und mikropapilläres Wachstum [200, 217]. In Bezug auf das Wachstum wurden erstmals Begriffe wie Adenocarcinoma in situ (AIS), bei ausschließlich lepidischem Wachstumsmuster und mangelndem Durchbruch der Basalmembran, als auch mikroinvasives Adenokarzinom (MIA), bei vorrangig lepidischem Wachstumsmuster und einem Durchbruch der Basalmembran von  $\leq 5$  mm, eingeführt, da diese Tumorstadien bei kompletter Resektion ein nahezu 100 % krankheitsfreies Überleben aufweisen. Diese Stadien können nicht aus Biopsien gestellt werden, sondern benötigen eine vollständige pathologische Tumorrandbeurteilung [200]. Bei entdifferenzierten Adenokarzinomen kann die Immunhistochemie eingesetzt werden, ein Verfahren zur Antikörper-abhängigen Antigenfärbung auf fixiertem Gewebe [48]. Für das Adenokarzinom sind bekannte Marker der Thyroideale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1), das Cytokeratin 7 (CK7) und Muzin [200, 195]. Eine EGFR Mutation spricht ebenfalls eher für das Vorliegen eines Adenokarzinoms als für ein Plattenepithelkarzinom [200].



### **1.1.3.2. Plattenepithelkarzinom der Lunge**

Das Plattenepithelkarzinom ist den USA mit 19,8 % die zweithäufigste Tumorentität der Lunge [4]. Man findet es häufig zentral, gelegentlich mit konsekutiver Atelektase. Bei großen Tumoren kann eine nekrotische Höhlenbildung (Kavitation) stattfinden [221]. Es ist mikroskopisch gekennzeichnet durch Verhornung, intrazelluläre Brückenbildung und Hornperlen [199]. Auch hier finden sich histologische Subtypen, die hauptsächlich über ihr Wachstumsmuster definiert werden. Man unterscheidet das papilläre, das klarzellige, das basaloide als auch das kleinzellige Plattenepithelkarzinom [199]. Entdifferenzierte Plattenepithelkarzinome können immunhistochemisch gut gegen den p63-Transkriptionsfaktor oder die Cytokeratine 5 und 6 (CK5/6) gefärbt werden [195].

### **1.1.3.3. Großzelliges Lungenkarzinom**

Das großzellige Karzinom, in den USA mit einer Häufigkeit von 3,3 % [4] eher selten, wird im Algorithmus der WHO als Ausschlussdiagnose angeführt. Das Wachstum muss gegen die Charakteristika des kleinzelligen Lungenkarzinoms, des Plattenepithelkarzinoms und des Adenokarzinoms abgewogen werden [199]. Gelegentlich zeigt sich eine neuroendokrine Differenzierung mit trabekulärem Wachstum, organoide Verschachtelung und pallisadenartigen Mustern [199].

### **1.1.3.4. Kleinzelliges Lungenkarzinom**

Das kleinzellige Lungenkarzinom letztlich ist mit 13,9 % der Malignome der Lunge in den USA [4] der dritthäufigste maligne Lungentumor. Es tritt häufig hilär oder perihilär auf. Histologische Kriterien sind kleine Zellen, ein kaum vorhandener Zytoplasmasaum, feingranuläres Chromatin und das Fehlen von Kernkörperchen. Typischerweise finden sich extensive nekrotische Areale und viele Mitosen pro Gesichtsfeld. Immunhistochemisch können der „Cluster of differentiation 56“ (CD56), Synaptophysin, Chromogranin und ebenfalls der Thyroideale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) nachgewiesen werden [198]. In Abgrenzung zum Lymphom kann mit dem leucocyte common antigen (LCA) gegengefärbt werden, was beim SCLC negativ ausfallen sollte [99].

Eine Beurteilung des Grades der histomorphologischen (Ent-)Differenzierung des Tumors erfolgt anhand des Gradings von hochdifferenziert (G1) über mittelgradig differenziert (G2) hin zu niedrig differenziert (G3) [199].

#### 1.1.4. Klassifikation

Eine erste Lungenkrebsklassifikation lieferte 1951 Salzer in der Wiener Medizinischen Wochenschrift [169]. Zur gleichen Zeit entwickelte Denoix vor allem an gynäkologischen Tumoren das „tumor-node-metastasis“ (TNM) System [110, 40, 41], das heutzutage weltweit auf die meisten epithelialen und bindegewebigen malignen Tumoren angewandt wird.

Seit dem 1. Januar 2010 ist die klinisch-pathologische Einschätzung nach der siebten Edition der Lungentumor-Klassifikation der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) durchzuführen. Sie beschreibt die Morphologie der Krebserkrankung in den drei TNM-Kategorien. Unter T findet sich die Einteilung des Primarius anhand seines lokalen Befundes, unter N findet sich eine Lymphknotenmetastasierung und unter M eine Fernmetastasierung sowie maligne Pleura- und Perikardergüsse [162]. Dadurch lässt sich ein Vergleich der Ausdehnung der Erkrankung einschätzen. Ferner werden die TNM-Stadien in Krankheitsstadien von Stadium I A bis IV subgruppiert, dessen Untergruppen je eine ähnliche Prognose bedeuten und anhand dessen eine erste Therapieentscheidung getroffen werden kann. Kassis et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 1154 Patienten nachweisen, dass die siebte Edition besser zwischen höher-, mittel- und niedriggradigen Krankheitsstadien unterscheidet und Patienten aufgrund eines Hochstufens in eine schlechtere Prognosegruppe keine kurative Resektionsoption, die in der sechsten Edition bestanden hätte, verwehrt blieb [102].

Eine Gegenüberstellung der sechsten Edition der Klassifikation nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zur siebten Edition mit exakter Definition und Ausarbeitung der Stadien findet sich in **Tabelle 40** und **Tabelle 41** im Anhang der Arbeit.

Kleinzellige Lungenkarzinome werden wegen ihrer Tendenz zur frühen Metastasierung eher in „limited disease“ im Sinne eines begrenzten Krankheitsfortschritts und „extensive disease“, also ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium unterteilt [199]. Wesentlicher erscheinen hier die

biochemischen Parameter, anhand dessen eine Prognose- und Therapieempfehlung ausgesprochen werden sollte [30, 188]. Neuere Angaben des National Comprehensive Cancer Networks empfehlen die additional Anwendung des TNM-Stadiums auch für das SCLC [100, 205].

#### **1.1.5. Diagnostik**

Die Symptomatik des Lungenkarzinoms ist vielgestaltig. In einer prospektiven Studie von Iyen-Omofoman et al. wurden die Symptome Husten, Hämoptoe, Schulter- und/ oder Thoraxschmerz, Heiserkeit, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Obstipation, obere und untere Infektionen des Respirationstrakts, nicht spezifische Infektionen der Thoraxregion sowie die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) signifikant häufiger bei Patienten mit später diagnostiziertem Lungenkarzinom als bei der Kontrollgruppe gefunden. Auch konnten signifikant häufiger Allgemeinarzt-Konsultationen beobachtet werden [92]. Eine einmalige Aufklärung von Patienten  $\geq 55$  Jahren, die zum Zeitpunkt der Studie ehemals oder aktuell aktive Raucher waren, konnte jedoch keine derart signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Erstdiagnose liefern, als dass eine Empfehlung dafür ausgesprochen wurde [184].

Paraneoplastische Syndrome, wie beispielsweise die Thrombozytose [32], oder neurologische Symptome wie die Lambert-Eaton-Myasthenie [124] und dem Syndrom der inadäquaten Antidiuretischen Hormon-Ausschüttung, dem Schwartz-Bartter-Syndrom [80], bedürfen einer gesonderten Diagnostik und symptomatischen Therapie, können aber auch vor Diagnose des Lungenkarzinoms auftreten [225] und sollten insbesondere dann zu einer Tumorsuche führen.

Aufgrund der hohen lungenkrebsassoziierten Sterblichkeit, sind aktuell Lungenkrebsfrüherkennungsprogramme Ziele klinischer Forschung. Wood et al. als auch Jaklitsch et al. schlagen ein jährliches Niedrigdosis Computertomogramm für Hochrisikopatienten (Entweder  $> 55-74$  Jahre,  $\geq 30$  Packungsjahre Raucher und Beendigung des Rauchens vor  $< 15$  Jahren, oder 2.  $> 50$  Jahre,  $\geq 20$  Packungsjahre Raucher und einen weiteren Risikofaktor wie z.B. Radon-Exposition, Exposition mit anderen lungenkrebsassoziierten Stoffen, COPD oder Lungenfibrose) vor [222, 93]. Eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsforschung mit der Deutschen Röntgen-

gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik von 2011 beschränkt die Anwendung des Niedrigdosis-Computertomographie-Verfahrens zur Früherkennung allein auf standardisierte Studien [208].

Das häufig verwendete Röntgen Thorax hat keine gute Aussagekraft für die lokale Ausdehnung (T-Stadium) bei frühen Stadien des Lungenkrebses. Goldstandard bei klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom ist die Computertomographie (CT) [156]. Zur Aussage des mediastinalen Lymphknotenbefalls (N-Stadium) liefert die Computertomographie allein nicht ausreichende Informationen. Deshalb sollte hier ein Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) allein oder eine PET/CT-Fusion durchgeführt werden [179]. Beim Pancoast Tumor, einem Tumor der Lungenspitze mit Überschreiten der Pleuragrenze und Invasion in Richtung des subklavikulären Gefäß-Nerven-Bündels, ist die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ein wichtiges diagnostisches Werkzeug [73]. Zentrale und hiläre Karzinome und ebendort lokalisierte Lymphknotenmetastasen können gut mittels endobronchialen Ultraschall eingesehen werden. Eine Bronchioskopie mit diagnostischer Probengewinnung und Bürstenzytologie sollte angeschlossen werden [43]. Metastasensuche (M-Stadium) erfolgt abhängig von der klinischen Verdachtslokalisation. Hirnmetastasen werden mit kontrastmittelgestütztem kranialen CT oder MRT detektiert, Knochenmetastasen können gut über die Knochenszintigraphie dargestellt werden, abdominelle Metastasen, vor allem der Leber und der Nebennieren, können via Sonographie, Abdomen-CT oder -MRT dargestellt werden, ein PET/CT kann okkulte Metastasen und Lymphknotenmetastasen aufzeigen [73].

Zur Rezidivkontrolle nach Operation sollte laut Jaklitsch et al. jährlich eine Niedrigdosis Computertomographie durchgeführt werden [93]

### **1.1.6. Therapie**

#### **1.1.6.1. Konservative Therapie**

Die kurative Therapie des NSCLC hängt von der Operabilität des Patienten hinsichtlich des kardiopulmonalen Status sowie dem Stadium des Tumors ab.

Eine operative Therapie sollte, wenn der Status des Patienten es zulässt, in den Tumorstadien I A, I B, II A, II B und III A, sofern hier noch keine mediastinale oder

subcarinale Lymphknoteninfiltration vorliegt (N2-Stadium), durchgeführt werden [133]. Ziel ist es, eine R0-Resektion, also ein mikroskopisch im gesunden Gewebe abgesetzter Tumor und eine radikale Lymphadenektomie zu erreichen, sofern die postbronchodilatatorische Lungenfunktion ein  $> 1,5$  Liter forciertes Ausatemvolumen in einer Sekunde ( $FEV_1$ ) und eine  $> 60$  % Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) im Vergleich zum Altersstandard vorweist. Eine postoperative Chemotherapie sollte, außer bei Stadien bis zum pT1 N0 M0, erfolgen [66].

Bei den höhergradigen III A-Stadien ( $\geq N2$ ) oder Pancoast-Tumoren kann beispielsweise im Rahmen von klinischen Studien eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie vorangestellt werden und nach Abschluss dieser eine Reevaluation zur Operabilität erfolgen [66].

Bei Patienten der o.g. Stadien, die aufgrund der kardiopulmonalen Situation nicht für eine Operation geeignet sind, kann mittels einer stereotaktischen ablativen Radiotherapie bei genauer Zielvolumenbestimmung via PET/CT oder einer vierdimensionalen Computertomographie unter Berücksichtigung der Atemlage des Tumors eine gute lokale Kontrolle mit einem Drei-Jahres-Überleben von 50-70 % erlangt werden [133].

Typischer Weise erhalten Patienten im Stadium III A/ III B, wenn nicht in individueller Therapieentscheidung eine Resektion angestrebt wird, eine Chemotherapie sequentiell oder simultan zu einer definitiven Radiotherapie [66]. In der Studie von Furuse et al. konnte ein Vorteil der simultanen Radiochemotherapie gegenüber des sequentiellen Therapieregimes bezüglich der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden [58].

Falls der Patient es verträgt, sind platinhaltige Chemotherapien anzustreben [66]. Blais und Corralles-Rodriguez schlagen insgesamt eine personalisierte Therapie vor, welche die nötigen Chemotherapeutika ausschöpft, dem Patienten eine ausreichende Zeit zum Entgiften von der platinhaltigen Chemotherapie gibt, gleichzeitig aber früh eine längerdauernde Erhaltungstherapie mit Pemetrexed oder Gemcitabine andenkt [18].

Patienten im Stadium III B oder IV, bei denen Kuration nicht in Aussicht steht und eine Radiotherapie keinen Erfolg mehr verspricht, sollen im Rahmen des „best supportive care“ symptomspezifisch, psychologisch und supportiv therapiert

werden. Chemotherapien, ebenfalls im frühen Übergang zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, Gemcitabine, Docetaxel oder Erlotinib, können zur Symptomkontrolle und Lebensverlängerung eingesetzt werden [66].

Kleinzellige Lungenkarzinome werden bei begrenztem Wachstum reseziert und adjuvant chemotherapiert. Bei fortgeschrittenem Befund erfolgt eine intensivierete Radiochemotherapie bei 50-60 Gy Strahlendosis in Kombination mit Cisplatin und Etoposid [66].

#### **1.1.6.2. Zielgerichtete Therapie**

Aufgrund jüngerer Erkenntnisse über die Genetik von Tumoren und der Überexpression der Rezeptortyrosinkinase EGFR, deren vermehrte Ausschüttung von VEGF, sowie der Bildung des Fusionsproteins EML4-ALK konnten zielgerichtete Chemotherapeutika entwickelt werden.

EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren sind Erlotinib, Gefitinib [11] als auch Afatinib [83]. Einer Therapie mit diesen Substanzen geht der immunhistochemische Nachweis der Überexpression des Rezeptors voraus [204].

Augustin et al. konnten in vitro nachweisen, dass Erlotinib mit größerer Affinität intrazytoplasmatisch die ATP-Bindestelle der Wildtyp- als auch der mutierten EGFR-Rezeptoren blockiert, wohingegen Gefitinib eine bessere Wirksamkeit an Rezeptoren mit aktivierender Mutation aufwies [11, 159]. Afatinib blockiert kovalent und damit irreversibel die Rezeptortyrosinkinase [83]. Erlotinib und Gefitinib dürfen in der Erstlinienchemotherapie angewendet werden, Erlotinib ist in der Europäischen Union auch als Erhaltungstherapie zugelassen [159].

Auch monoklonale Antikörper wie das Cetuximab können eingesetzt werden. Sie binden von extrazellulär kompetitiv am Ligandenbindungszentrum für EGF ohne den Rezeptor zu aktivieren. Die Komplexe aus Antikörper und Rezeptor werden in die Zelle aufgenommen und abgebaut. Damit sinkt die EGFR-Häufigkeit auf der Tumeroberfläche [160]. Eine Zulassung von Cetuximab zur Therapie des NSCLC besteht noch nicht [66].

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Liganden VEGF-A markiert und abfangen lässt und somit die Aktivierung seiner Rezeptortyrosinkinase

vermindert. Dadurch wird indirekt aufgrund der geringeren Gefäßneubildung das Tumorwachstum reduziert [171].

Zur EML4-ALK-Inhibition findet sich das Crizotinib. Es bindet intrazytoplasmatisch an die ATP-Bindestelle der Rezeptortyrosinkinase anaplastische Lymphomkinase (ALK) und dem Hepatozyten-Wachstumsfaktorrezeptor und hemmt dort die zelluläre Signalweiterleitung. Die molekulare Detektion via Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) des Fusionsgens ist der Therapie voranzustellen und wird beispielsweise bei folgendem Risikoprofil angewandt: Adenokarzinom, junge Patienten, starke TTF-1-Expression und mangelndes Ansprechen auf EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren [28].

Die exakte Anwendung vieler dieser zielgerichteten Therapien muss mittels klinischer Studien noch erforscht werden. Eine Studie von Bonomi et al. mit einer Kombination von Cetuximab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wies im Vergleich zur herkömmlichen platinhaltigen Polychemotherapie keine signifikanten Überlebensvorteile auf [21].

### **1.1.7. Prognose**

Die Prognose des NSCLC ist abhängig von dem erstdiagnostizierten Tumorstadium. In Stadium I A nach der siebten Edition der TNM-Stadien ist eine Fünfjahresüberlebensrate von 74,6 % zu finden [102], während im Stadium IV eine Fünfjahresüberlebensrate von 1-3 % vorliegt [162]. Dabei trennt die lymphonodale Metastasierung hochsensibel. Ein N0-Befund zeigt eine Fünfjahresüberlebensrate von 56 % unabhängig vom T-Stadium. Ein N3-Befund wiederum deutet auf eine Fünfjahresüberlebensrate von nur 6 % hin [162].

Unter Anwendung des TNM-Staging-Systems der siebten Edition findet sich für das SCLC in Stadium I A eine Fünfjahresüberlebensrate von 56 %, für das Stadium III A eine 12 % Fünfjahresüberlebensrate und für das Stadium III B eine 0 % Rate [205].

## 1.2. Die Rhesusfaktoren

### 1.2.1. Evolution und Funktion der Rhesusproteine

Die internationale Erstbeschreibung der wichtigsten Rhesusinkompatibilitätsreaktion, dem Morbus haemolyticus neonatorum, erfolgte 1939 durch Levine et al. [123].

Die Begriffe Rhesusfaktor und Rh als dessen Abkürzung prägten 1940/41 Landsteiner und Wiener, die in ihren Versuchen Kaninchen und Meerschweinchen mit Erythrozyten der Rhesusmakaken immunisiert haben und mit dem Antiserum menschliches Blut agglutinierten [113, 114].

Seit diesem Zeitpunkt ist es der Wissenschaft gelungen, die Rhesusfaktoren wesentlich genauer zu untersuchen. Durch die Anlage von Datenbanken der menschlichen Desoxyribonucleinsäure (DNA) konnte von den Proteinstrukturen der Rhesusantigene der nichtkerntragenden Erythrozyten auf dessen genetischen Ursprung rückgeschlossen werden [206].

Der kurze Arm von Chromosom 1 (1p34-p36) stellt den Rhesus-Genloкус (RH) dar. In dem Bereich 1p34-p36 finden sich drei große Genabschnitte, zunächst das 75 Kilobasenpaar (kbp) lange Rhesus D-Gen (RHD), welches von zwei 9 kbp langen Rhesusboxen flankiert wird, nachfolgend ein noch nicht weiter identifiziertes 30 kbp langes SMP1-Gen (small membrane protein 1), auch TMEM50A (transmembrane protein 50A) genannt [140] und abschließend ein dem RHD-Gen gegenläufiges, aber zu 96% identisches, 75 kbp langes Rhesus CE-Gen (RHCE) [207]. Beide Rhesus-Genabschnitte CE und D bestehen aus 10 Exons [35] und werden auch als RH30-Gene zusammengefasst [88].

Anhand des gleichen SMP1-Gens von Menschen und Mäusen konnte mithilfe des Mouse-Genome-Projects die evolutive Entwicklung des Genloкус 1p34-p36 entschlüsselt werden. An der Stelle des RHCE (1p36.11) [158] befindet sich bei Mäusen ein verkürztes Rhesus-Gen. Dieses Rhesus-Gen muss sich im Laufe der Evolution in gegenläufiger Anordnung an der Stelle vor dem SMP1-Gen verdoppelt haben. Unterstützt wird die These der Verdopplung dadurch, dass sich das Genprodukt von RHD und RHCE letztlich nur in bis zu 36 Aminosäuren,



abhängig von der Ausprägung des RhCE-Proteins im Vergleich zum RhD-Protein, unterscheidet [54].

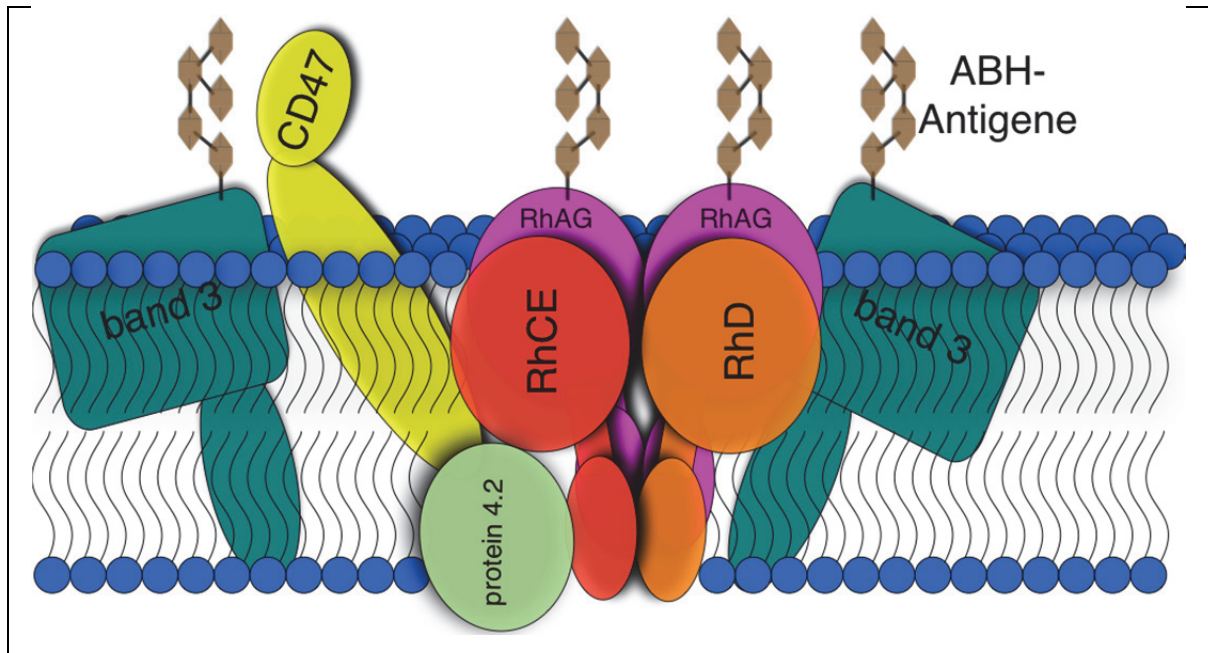
Nicht nur auf Chromosom 1p finden sich Rhesus-Gen-Abschnitte. Das Protein des RH50A-Gens (RHAG), auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p11-p21.1) mit ebenfalls 10 Exons, zeigt 36 % Aminosäuren-Übereinstimmung mit den RhD- und RhCE-Proteinen [129, 88].

Ein RhD-, ein RhCE- und zwei RhAG-Proteine ordnen sich auf der Membran von Erythrozyten zu einem tetrameren Kernkomplex [13, 207, 71]. Das Vorkommen von trimären Komplexen wegen der morphologischen Ähnlichkeit zum Ammonium-Transporter B (AmtB) von *E. coli* steht in der Diskussion [13, 138].

Das RhAG-Protein muss intakt vorliegen, um eine Expression von RhD und RhCE auf roten Blutkörperchen zu ermöglichen. Bei einem Mangel entsteht der sogenannte Rh<sub>null</sub>-Phänotyp, der durch einen Mangel an allen Rhesusantigenen gekennzeichnet ist [35, 54].

Die Funktion des Rhesus-Kernkomplexes bleibt umstritten. Für RhAG konnte in Hefen die Aktivität als Ammonium-Transporter nachgewiesen werden [128]. Hemker et al. konnten auch eine Ammonium-Transport-Funktion für den gesamten Rhesus-Kernkomplex auf roten Blutkörperchen nachweisen ( $p = 0,05$ ) [79]. Merrick et al. sehen aufgrund der Morphologie des RhD- und RhCE-Protein eine Ammoniumtransportfunktion der RH30-Genprodukte alleine als unwahrscheinlich an [138].

Zur Erläuterung des integralen Rhesuskernkomplexes der Erythrozytenmembran eignet sich **Abbildung 3**. Die intrazellulären Bestandteile des Komplexes wie die Verknüpfung zum Ankyrin und Spectrin [207] wurden bewusst zur Veranschaulichung nicht mitabgebildet.



**Abbildung 3: Erythrozytenmembran mit integrealem Rhesuskomplex und Assoziation zu CD47 und Protein 4.2**

Modifiziert nach [207, 147, 13, 88]. Der am ehesten tetramere Rhesuskomplex, bestehend aus je einem RhD- (**orange**) und einem RhCE- (**rot**) Protein sowie zwei RhAG- (**pink**) Proteinen liegt im Phospholipidbilayer der Erythrozytenmembran. Die Struktur des Rhesuskomplexes ähnelt einem Ammonium-Kanal [207]. Insbesondere RhAG (Nachweis über Rh<sub>null</sub>-Phänotyp) [87] als auch RhCE via Protein 4.2 (**hellgrün**) (Nachweis über RhD - - Phänotyp) [53], weniger aber RhD (keine Verminderung von CD47 bei rhesusnegativen Personen) scheinen mit CD47 (**gelb**) verbunden zu sein [144]. RhAG-Proteine sowie band 3- (**türkis**) und band 4.5-Proteine (nicht dargestellt) tragen Glykosylketten des ABH-Systems (**braun**) [142].

Weitere Homologien der bekannten RhD-, RhCE- und RhAG-Proteine finden sich zu den nicht erythroiden Proteinen RhBG und RhCG. Der Genlocus des RHBG ist der lange Arm des Chromosom 1 (1q21.3). Das RHCG-Gen findet sich auf dem langen Arm von Chromosom 15 (15q25-q26) [88]. Die Proteine dieser Gene sind glykosyliert und liegen als Monomer vor [138].

Diese Proteine werden auf verschiedenen Geweben exprimiert, darunter das Zentrale Nervensystem (ZNS), die Leber, der Gastrointestinaltrakt und die Niere [71].

Speziell findet sich bei Nagern eine Expression von RhBG auf der Leber, den Nieren und dem Ovar. RhCG findet sich auf der Leber, den Nieren, dem Hirn, dem Skelettmuskel, der Prostata und dem Pancreas [211].

An Mäusen konnte eine Expression von RhBG und RhCG auch auf Bronchialepithel nachgewiesen werden. RhBG wurde basolateral an Clara-Zellen exprimiert, RhCG fand sich apikal und intrazellulär auf allen Bronchialepithelzellen. In alveolären Endothel- und Epithelzellen hingegen konnten die Proteine nicht nachgewiesen werden [75].

Das RhCG-Protein konnte in der menschlichen Niere als Transporter für Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ), wahrscheinlicher als für Ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ), identifiziert werden [211]. Das RhBG findet sich in der Niere von Nagern, nicht jedoch in der Niere von Menschen [23]. Ein gleichzeitiger Transport von Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) für diese Kanäle wird vermutet [88]. Eine Beteiligung des Kohlenstoffdioxid-Austausches in der Lunge von Mäusen wird hingegen nicht angenommen [75].

Die renale Expression von RhCG- und RhBG-Kanälen ist bei Ratten durch Hypokaliämie und metabolische Azidose getriggert [74].

Wie schon angedeutet findet sich bei den RhAG-, RhBG- und RhCG-Proteinen Ähnlichkeit zu den Methyl-Ammonium-Permeasen (MEPs) und den Ammonium-Transportern (Amts) [71].

Anhand der  $\text{Rh}_{\text{null}}$ -Phänotypen konnte ausgemacht werden, dass ein Fehlen des zentralen Rhesuskernkomplexes mit dem Fehlen oder einer starken Reduktion anderer Oberflächenproteine der Erythrozytenmembran einhergeht. [207]

1. Es bestehen Interaktionen mit anderen Blutgruppensystemen.

- Das RhAG-Molekül trägt ABH-Antigene [142].
- Es besteht eine Interaktion mit dem Glykophorin B, welches die Ss-Antigene trägt. [20, 207]

2. Es bestehen Interaktionen mit Zell-Zell-interaktiven Proteinen.

- Der Rhesuskernkomplex interagiert mit dem Oberflächenmarker cluster of differentiation 47 (CD47). Dieser dient der Zell-Zell-Interaktion [132] als Ligand für das signal regulatory protein  $\alpha$  ( $\text{SIRP}\alpha$ ), das auf myeloischen und neuronalen Zellen vorkommt [27, 131, 24].
- Der Komplex interagiert mit dem Landsteiner-Wiener-Glykoprotein (LW-Glykoprotein), auch genannt intracellular adhesion molecule 4 (ICAM-4), welches ebenfalls Zell-Zell-Interaktionen, vor allem des Immunsystems dient. [15, 24]

### 1.2.2. Molekulare Grundlagen

Die RH-Gene werden als kodominante Allele vererbt und bestehen jeweils aus 10 Exons [35]. Die zwei homologen RHCE- und RHD-Gene produzieren zwei verschiedene transmembranäre Proteine [181].

Die RhD- und RhCE-Proteine bestehen beide aus 417 Aminosäuren, die sich  $\alpha$ -helikal zu einem Protein zusammenlagern, welches 12 transmembranäre Domänen aufweist [207]. Während das RhD-Protein an Position 103 Serin und an Position 226 Alanin enthält, finden sich an diesen Stellen der zweiten und vierten extrazellulären Schleife des transmembranären Proteins bei den Rhesusantigenen C/c und E/e Aminosäureaustausche.

An der Stelle 103 ist Serin (C) gegen Prolin (c) getauscht, an der Stelle 226 Prolin (E) gegen Alanin (e). Die RhCE-Proteine tragen im Gegensatz zum Rhesus-D-Protein an der intrazellulären fünften Schleife an Position 311 einen palmitoylierten Cysteinrest [207, 150].

Der Rhesusmangel entsteht durch den bereits beschriebenen Mangel an RhAG und führt zum Vorliegen des Rh<sub>null</sub>-Phänotyps. RhD- und RhCE-Proteine können vorliegen, bleiben aber unerkannt. Eine Immunisierung ist hochwahrscheinlich und Patienten sind aufgrund des seltenen Vorliegens dieses seltenen Phänotyps schwer zu transfundieren [87, 54].

Bezüglich des Rhesus-D-Faktors, als determinierendes Element der gebräuchlichen Rhesuspositivität bzw. -negativität finden sich drei große Varianten des Mangels.

Die Allelfrequenz für rhesusnegative Personen beträgt im kaukasischen Raum etwa 15-18 % [181].

Die häufigste Ursache dafür ist die Deletion beider RHD-Allele durch Crossing over der Rhesusboxen [36].

In der Afroamerikanischen Bevölkerung finden sich nur 3-7 % rhesusnegative Allelträger [181]. Es konnten andere Ursachen der Rhesusnegativität ausgemacht werden.

Bei 66 % der afroamerikanischen Rhesus-negativ Träger der Studie von Singleton et al. findet sich eine 37 Basenpaar-Insertion in Exon 4 an Position 210 mit

vorzeitigem Stopp-Codon im Sinne einer „nonsense“ Mutation. Dieses vorhandene, funktionsuntüchtige RHD wird RHD $\psi$ -Pseudogen betitelt [181].

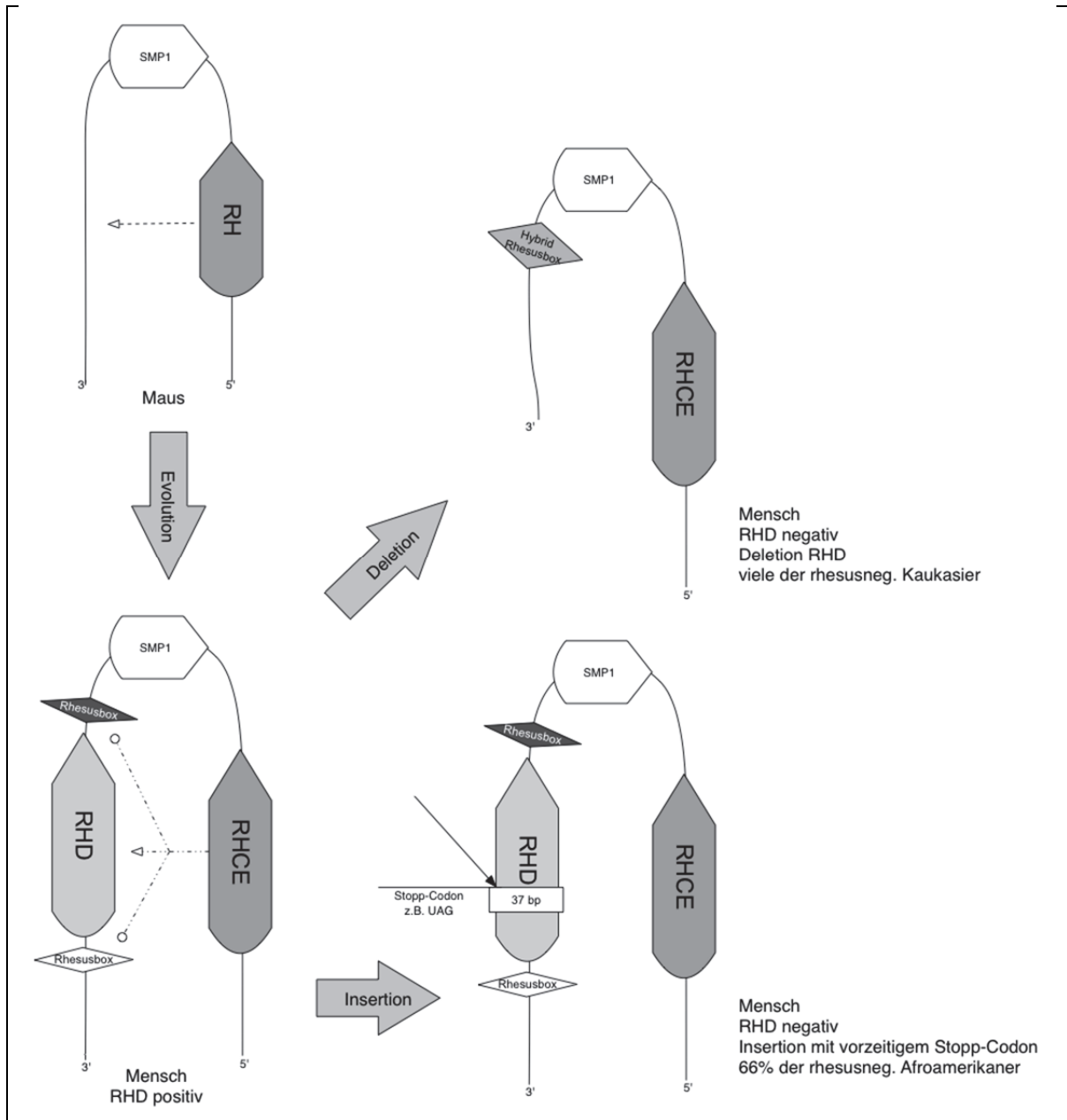
Weitere 15 % rhesusnegativer Personen dieser Ethnie wiesen ein RHD-CE-D Genhybrid auf, das eine schwache C-Expression und eine schwache oder negative D-Expression zur Folge hat [35]. Von Rhesus D-Schwäche wird unter einer Anzahl von 5000 Rh-D-Antigenen auf der Oberfläche eines Erythrozyten geredet [212]. Anti-D Immunisierung bei Rh-D-Schwäche ist sehr selten [54].

Bei Asiaten findet sich sehr selten der rhesusnegative Phänotyp (< 1 %) [181].

Vorrangig zeigt sich hier eine sehr schwache Expression von D, das sogenannte DEL, welches häufig durch eine Nucleotidsubstitution in Exon 9 entsteht. Es ist durch eine Anzahl von unter 200 Rh-D-Antigenen auf der Oberfläche eines Erythrozyten gekennzeichnet. Anti-D-Immunisierung kann stattfinden [54].

Partielle D-Träger entstehen häufig durch Aminosäureaustausch in extrazytoplasmatischen Schleifen des Rhesus-D-Proteins und können im Hinblick auf Immunogenität in der Regel zu den Rhesus-D-Positiven gerechnet werden [54].

RhCE fehlt nur selten, da eine Deletion auf dem einen Chromosom 1 wegen der Kodominanz durch das zweite Chromosom 1 ausgeglichen wird. Eine Immunisierung findet deshalb auch selten statt [54].



**Abbildung 4: Veränderungen des Rhesusgenlocus zur Ausprägung der rhesusnegativen Haplotypen**

Aufgezeigt wird zunächst, wie sich aus dem ursprünglichen RH-Locus evolutiv die RHCE- und RHD-Gene entwickelt haben. Anschließend sind zwei häufige Genalterationen gezeigt, die zum Vorliegen eines rhesusnegativen Haplotyps führen. Am häufigsten findet sich die Deletion des RHD-Genlocus mit Fusion der Rhesusboxen zur Hybridbox. In der Afroamerikanischen Ethnie finden sich hingegen häufiger Insertionen im RHD-Gen mit vorzeitigem Leserasterabbruch durch Stopp-Codon [35, 54].

## 2. Fragestellung

Im Rahmen retrospektiver Kontrollen des Krankheitsverlaufes von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom an einer 1012 Patienten umfassenden Datenbank soll die vorliegende Arbeit eine Hypothese über den spezifischen Zusammenhang der Rhesusblutgruppe als prognostisch relevanten Faktor der Erkrankung bilden.

Es sei zunächst eine allgemeine Darstellung des Patientenkollektives zu erarbeiten, die grundlegende, zur Zeit gültige Entitäts-, Diagnostik- und Therapiekonzepte widerspiegelt, um die Homogenität des Kollektivs im Vergleich zu vorhergehenden Studien zu beweisen.

Nach einer solchen Abhandlung sei eine Separation des Kollektivs nach dem Vorhandensein der Informationen über die Rhesusblutgruppe durchzuführen und, wenn möglich, etwaige Bias und Confounder bei der Trennung auszuschließen.

Anschließend soll eine Analyse über die Antigeneigenschaften der Rhesusblutgruppe im Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten erfolgen, um eine mögliche prognostische Relevanz zu erfassen.

Sollte sich hierbei eine Rhesusblutgruppeneigenschaft als klinisch relevanter, prognostischer Diskriminator darstellen, sei eine vergleichende Analyse dieser diversen Eigenschaft durchzuführen. Es sei dann festzustellen, ob das Merkmal in spezifischen Patientensubgruppen (z.B. Stadium, Histologie, Geschlecht, Rauchstatus) an Signifikanz gewinnt oder verliert, um die gewonnene Information in klinisch relevante Facetten einordnen zu können und die Hypothese spezifizieren zu können.

Ziel sei hier stets auch die Ausräumung von Bias und Counfoundern und das Erarbeiten eines möglichen Erklärungsmodells anhand der statistisch gewonnenen Information.

Falls möglich, sollte schlussendlich ein Konzept erarbeiten werden, welches laborchemische Forschungsansätze an die statistischen Analysen dieser Arbeit anschließen lässt.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Es erfolgt eine explorative Datenanalyse an einer retrospektiv aufgearbeiteten Kohorte mit Einschluss verschiedener Entitäten innerhalb des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Hinblick auf die genetisch determinierte Rhesusbeschaffenheit der Erythrozyten. Eine Gewichtung der Signifikanz findet demnach nicht statt.

Die Studie beinhaltet Patienten im Zeitraum von 1991 bis 2007 aus Mainz (n=836) und im Zeitraum von 2000 bis 2011 aus Münster (n=176) mit der Diagnose eines NSCLC oder NSCLC-Mischtumors. Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) wurden ausgeschlossen. Ebenfalls zum Ausschluss führten grobe Informationsmängel in der Aufarbeitung eines Patientenfalls im Hinblick auf die prästationären, stationären, diagnostischen und poststationären Informationen. Solche Ausschlüsse wurden nur nach sorgfältiger Aktenrecherche individuell durch Prof. Dr. med. Rainer Wiewrodt gemeinsam mit dem Dokumentar getroffen.

#### **3.2. Material**

Die der Datenbank zugrunde liegenden Informationen wurden durch Aktenrecherche der entsprechenden Patientenakten, über das Krankenhausinformationssystem ORBIS sowie das Picture Archiving and Communication System (PACS) gesammelt und in eine Microsoft Excel Tabelle übertragen. Die Aktenrecherche war in einem abgeschlossenen Raum durchzuführen. Die Akten selbst wurden per Aktenabruf bestellt, möglichst rasch aufgearbeitet und rückverbracht. Bei Lagerung der Akten erfolgte dies in einem verschlossenen Wandschrank. Elektronische Informationen des ORBIS und PACS konnten nur nach vorheriger Registrierung in der Klinikumsverwaltung mit Zuteilung eines passwortgeschützten Zugriffsrechts abgerufen werden. Die ausgearbeitete Patientendatenbank wurde passwort- und codiergeschützt gespeichert.

Name und Anschrift der Patienten sowie der Name und die Adresse des Hausarztes wurden zunächst erfasst und im Anschluss numerisch pseudonymisiert um eine Aufarbeitung und Kontrolle der Patientenfälle gewährleisten zu



können. Datenbank und Pseudonymliste wurden getrennt voneinander verschlossen rückbehalten. Zur Ermittlung des poststationären Überlebens wurden die Einwohnermeldeämter der Wohnorte entsprechender Patienten bezüglich ihrer aktuellen Anschrift oder ihres Sterbedatums kontaktiert.

Die Patienten willigten schriftlich zur wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer Daten ein. Die wissenschaftliche Auswertung der Daten erfolgte gemäß den Bestimmungen der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe.

### **3.3. Programme zur Auswertung der statistischen Daten und zum Verfassen der Dissertationsschrift**

Die Daten wurden primär im Programm Microsoft Excel 2000<sup>®</sup> der Microsoft Corporation, One Microsoft Way, □Redmond, WA 98052-6399, □USA, erhoben und hinterlegt. Zur statistischen Berechnung wurden die Daten in ein Datenbank-Sheet des Programms IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> in der 21. und 22. Version der IBM Deutschland GmbH, □IBM-Allee 1, □71139 Ehningen mit Netzwerklizenz der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster übertragen und anschließend darin ausgewertet. Die Dissertationsschrift wurde in Microsoft Word 2011<sup>®</sup> der Microsoft Corporation, One Microsoft Way, □Redmond, WA 98052-6399, □USA verfasst. Einige Diagramme und Grafiken wurden mittels Microsoft Excel 2011<sup>®</sup> der Microsoft Corporation, One Microsoft Way, □Redmond, WA 98052-6399, □USA, oder mittels Touchdraw 1.4<sup>®</sup> der Elevenworks LLC, 18008 Plattsburg Rd., Holt, MO 64048, USA erstellt. Für die Referenzen wurde der frei verfügbare Zitatmanager Mendeley Desktop<sup>®</sup> der Mendeley, Inc., □360 Park Ave S, □New York, NY 10010, USA □ mit einem Microsoft Word<sup>®</sup>-Plugin verwendet.

### 3.4. Datenbankaufbau

**Tabelle 1: Aufbau der Datenbank in Abschnitten**

Abschnitt	Inhalt
1	Persönliche Daten (Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Größe, Gewicht, Rauchverhalten und medizinischer Erstkontakt)
2	prädiagnostische klinische Symptome und Komorbiditäten sowie ECOG-Status
3	prädiagnostische Laborparameter, Hämatologie und Lungenfunktion sowie Blutgruppe im AB0-, Rhesus- und Kellsystem
4	Radiologische Befundung und klinisches TNM-Stadium (cTNM)
5	Pathologie, Zytologie und histopathologisches TNM-Stadium (pTNM)
6	Übereinkunft der pathologischen TNM-Stadien mit den klinisch-radiologischen TNM-Stadien zur Bildung eines umfangreichen adaptierten TNM-Stadiums, Erfassung der neoadjuvant behandelten pathologischen TNM-Stadien (ypTNM)
7	Primäres Therapieregime mit Subklassifikation der Operationen, Chemotherapien und Radiationes
8	3 Abschnitte des Tumorprogresses und der stattgehabten Folgetherapieoptionen
9	Ermittlung des Sterbedatums/ Eintrag des Datums der Rückmeldung der Einwohnermeldeämter zur ordentlichen Meldung des Patienten

Im ersten Abschnitt wurden die persönlichen Daten des Patienten erfasst und pseudonymisiert, ein medizinischer Erstkontakt im Rahmen der möglichen Symptome des Lungenkarzinoms als auch der Erstkontakt in der Universitätsklinik Mainz/ Münster datiert.

Anschließend wurden Größe und Gewicht möglichst prädiagnostisch, mindestens aber prätherapeutisch ermittelt. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose wurde aus dem Geburtsdatum und dem Datum der histopathologischen Erstdiagnose ermittelt. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als Formel aus Größe und Gewicht errechnet. Folgend wurde das Rauchverhalten des Patienten ermittelt. Es separierte Nichtraucher (0) von ehemaligen Rauchern (1) von aktiven Rauchern (2). Zusätzlich wurden, wenn möglich, die Packungsjahre (py) als stetige Variable ermittelt und nachfolgend kategorisiert (0 = Nichtraucher; 1 = Raucher, py unbekannt; 2 = Raucher, < 20 py; 3 = Raucher, 20-40 py; 4 = Raucher, > 40 py; 99 = keine Angabe).

Der zweite Abschnitt befasst sich zunächst mit den klinischen Symptomen vor Diagnose sowie ihrer Dauer. Klassifizierte Symptome waren Hämoptysen (0 = nein; 1 = ja), Husten (0;1), Dyspnoe (0;1) und Belastungsdyspnoe (0;1), allgemeine Schmerzen (0;1), speziell Schmerzen im Thoraxbereich (0;1) als auch speziell Schmerzen extrathorakal (0;1), gesondert von einem Druck-/Engegefühl des Thorax (0;1), von Atemwegsinfekten (0;1), Heiserkeit (0;1), Schluckbeschwerden (0;1), einer oberen Einflusstauung (0;1), Fieber (0;1), Nachtschweiß (0;1), Müdigkeit und Leistungsabfall (0;1), neurologischer Symptomatik (0;1) sowie der stetige Variable Gewichtsverlust (in Kilogramm) und den sonstigen Symptomen bei Erstdiagnose (0;1) die als String-Variable hinterlegt wurden.

Weiterhin sind vorhandene Komorbiditäten wie eine koronare Herzkrankheit (0;1), ein arterieller Hypertonus (0;1), ein in der Vorgeschichte dokumentiertes cerebrovaskuläres Ereignis wie Schlaganfall oder die transitorisch ischämische Attacke oder entsprechende Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, Stenose der Carotiden oder ähnliches (0;1), eine chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) (0;1), Komorbiditäten in der Folge einer Niereninsuffizienz (0;1), ein Diabetes mellitus (0;1) sowie andere Komorbiditäten (0;1) erfasst worden. Letzteres war durch eine String-Variable als Freitextkommentar bei Bedarf auszuarbeiten.

Es wurde ein allgemeiner prädiagnostischer Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsfähigkeitsstatus nach dem erstmals durch Oken et al., 1982 beschriebenen Schema [154] erhoben (0 = ECOG 0; 1 = ECOG 1; 2 = ECOG 2; 3 = ECOG 3; 4 = ECOG 4; 99 = keine Angabe). Dabei wurde versucht, die Symptome des Tumors im Sinne von paraneoplastischen Syndromen oder direkten Folgeerscheinungen des Primarius i.e.S. zu extrahieren und einen Gesundheitszustand vor Entstehung des Lungenkarzinoms zu eruieren.

Der dritte Abschnitt diente der Ermittlung der Laborparameter als stetige Variable in entsprechender Maßeinheit (z.B. mmol/l, mg/dl, U/l o.ä.) und der Kategorisierung in pathologische (1) und physiologische (0) Werte. Folgende Parameter wurden um den Zeitpunkt der Diagnose, mindestens aber vor erster therapeutischer Intervention erhoben: Das Calcium im Serum, die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und die Alkalische Phosphatase (AP) als Leber-Gallenwegs-Parameter, die Laktatdehydrogenase (LDH) als Zellerfallsindex, das Kreatinin im

Serum für die Nierenleistung sowie das C-reaktive Protein (CRP) als allgemeiner Entzündungsmarker. Wenn vorliegend, wurden prädiagnostische oder kurz nach Diagnose erhobene, aber prätherapeutische Tumormarkerwerte erfasst. Darunter fielen das Carcinoembryonale Antigen (CEA), die Neuronenspezifische Enolase (NSE) sowie die Testung auf CYFRA 21-1, welche Fragmente des Cytokeratins 19 darstellt [70].

Hämatologisch wurden die Leukozytenzahlen als auch der Hämoglobin-Wert metrisch ermittelt und in die Kategorien physiologisch (0) und pathologisch (1) eingeteilt, die AB0-Blutgruppe als String-Variable notiert und dem System 0 = 0; 1 = A; 2 = AB; 3 = B kategorisiert. Eine Kategorisierung nach den Subgruppen des A-Antigens A1 und A2 sowie A1B und A2B erfolgte für die Patienten aus dem Mainzer Kollektiv ebenfalls (0 = 0; 1 = A1; 2 = A1B; 3 = A2; 4 = A2B; 5 = B). Die Rhesusformel wurde zunächst notiert und im Anschluss kategorisiert. Zunächst wurde Rhesus C kategorisiert (0 = cc; 1 = Cc; 2 = CC), anschließend Rhesus D (0 = dd; 1 = D.) und danach Rhesus E (0 = ee; 1 = Ee; 2 = EE). Ebenfalls wurde das Ergebnis der Testung auf Kell-Antikörper hinterlegt (0 = Kell negativ; 1 = Kell positiv). Letztere Angaben bezüglich der Blutgruppensysteme fehlten bei Aufenthalten ohne Operation oder Transfusionspflicht häufig.

Ebenfalls von Relevanz war eine möglichst prädiagnostische, mindestens aber prätherapeutische Lungenfunktion postbronchodilatatorisch. Hier wurden die absoluten und relativen Werte der Vitalkapazität (VC), des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>) und die Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DCO) erfasst und kategorisch hinterlegt, ob diese Werte entsprechend der Größe und des Körpergewichts des Patienten physiologisch (0) oder pathologisch (1) sind.

Im vierten Abschnitt wurden systematisch die radiologischen Befunde der Raumforderungen im Thorax dargestellt, zunächst in einem Freitextfeld der Befund der Radiologie erfasst, anschließend die Größe des Primärtumors metrisch (in Zentimetern) eingetragen sowie die Seite (1 = links; 2 = rechts; 3 = zentral ohne Seitenzuordnung; 4 = multipel; 5 = linkszentral; 6 = rechtszentral), die betroffenen Lappen (1 = Oberlappen; 2 = Mittellappen; 3 = Unterlappen; 4 = Ober- und Mittellappen; 5 = Ober- und Unterlappen; 6 = Mittel- und Unterlappen; 7 = Ober-, Mittel-

und Unterlappen; 99 = keine Angabe) als auch den Tumorursprung (1 = zentral; 2 = hilär; 3 = peripher; 4 = Sulcus superior und Pancoast; 5 = multipel; 99 = keine Angabe) kategorisiert. Anschließend folgte die radiologisch-klinische TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach der UICC in der 6. Edition als auch nach der IASLC in der 7. Edition [162].

Bei metastasierten Fällen wurde die Lokalisation der Metastase ebenfalls kategorisiert. Dafür wurden die Kategorien maligner Pleuraerguss (0 = nein; 1 = ja), intrapulmonal ipsilaterale Metastase (0;1), intrapulmonal kontralaterale Metastase (0;1), Lymphknoten der Axilla und des Halses (0;1), Lymphknoten abdominell und inguinal (0;1), Knochen (0;1), Leber (0;1), Niere (0;1), Nebenniere (0;1), Milz (0;1), Abdomen andere (0;1), Haut und Muskel (0;1), ZNS (0;1) sowie Andere (0;1) festgelegt und via String-Variable genauer beschrieben.

Der fünfte Abschnitt der Datenbank befasste sich mit der Pathologie und Zytologie des Tumors. Von großer Relevanz waren hier das Diagnosedatum als auch die Diagnose der Tumorentität (1 = Plattenepithelkarzinom; 2 = Adenokarzinom; 3 = adenosquamöses Karzinom; 4 = bronchoalveoläres Karzinom; 5 = Karzinoid; 6 = atypisches Karzinoid; 7 = Großzelliges Karzinom; 8 = SCLC; 9 = neuroendokrin differenziertes Karzinom; 10 = NSCLC, nicht näher klassifiziert; 11 = Lungenkarzinom, nicht näher klassifiziert; 12 = NSCLC, näher klassifizierte, seltene Subtypen; 13 = Pleuramesotheliom; 14 = Malignom, Zuordnung nicht möglich; 15 = hochgradiger klinischer Verdacht auf ein Lungenkarzinom; 17 = anderes, klinisch aktives, Malignom; 19 = kein Tumor (diagnostischer Malignomausschluss); 20 = kein Tumor (differenzierte Ursache, außer Pneumonie); 21 = kein Tumor (Vorliegen einer Pneumonie). Dabei führten die Punkte 8, 13, 17, 19, 20 und 21 zum Fallausschluss, 14 und 15 wurden intensiv nachbetreut und gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt aufgearbeitet.

Zur Auswertung wurden die histologischen Gruppen 2 und 4 zur Gruppe Adenokarzinom als auch die Gruppen 7 und 9 zur Gruppe des großzelligen Karzinoms (inkl. neuroendokrin differenzierter Karzinome) zusammen gefügt, wie nach neuer Vorgabe der WHO üblich. Seltene Tumoren wurden ebenfalls gruppiert (3, 5, 6, 10, 11, 12). Weiterhin wurde der Grad der Entdifferenzierung, das Grading, kate-

gorisch erhoben (1 = G1/ hochgradig differenziert; 2 = G2/ mittelgradig differenziert; 3 = G3/ schlecht differenziert; 4 = G4/ entdifferenziert).

Es wurde zudem via String-Variable erfasst, welches Material der Pathologie zur Beurteilung vorlag (Probeentnahme, Operationspräparat, Broncho-Alveoläre Lavage, Bürstenabstrich oder ähnliche). Nach Möglichkeit wurden die Präparatenummern erfasst und in strittigen Fällen kontrolliert. Abschließend wurde bei entsprechender operativer Resektion die pathologische TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung erfasst, das Resektionsstadium (0 = R0/ mikroskopisch tumorfreier Schnittrand; 1 = R1/ makroskopisch tumorfreier Schnittrand, mikroskopische Tumorrandüberschreitung; 2 = R2/ makroskopisch Tumorrandüberschreitung; 3 = kein OP-Bericht/ keine pathologischen Angaben; 99 = keine OP) hinterlegt und die Anzahl der entfernten Lymphknoten erfasst sowie daraus den Grad der Radikalität der Lymphadenektomie (0 = keine Lymphknoten entfernt; 1 = 1-14 Lymphknoten entfernt/ teilweise Lymphadenektomie; 2 =  $\geq 15$  Lymphknoten entfernt/ radikale Lymphadenektomie) bestimmt.

Der sechste Abschnitt befasste sich mit der Übereinkunft der TNM-Klassifikationen und Stadieneinteilung der 6. und 7. Edition aus Klinik, Radiologie und Pathologie zur Erarbeitung eines adaptierten Stadiums entsprechend der aktuellen 7. Edition des TNM-Stadiums nach der IASLC, welches die Situation möglichst genau und komplett darstellen sollte und eine Grundlage für stadienadaptierte Berechnungen darstellt. Hier wurden auch neoadjuvant therapierte, pathologische TNM-Stadien hinterlegt, die jedoch keinen Einfluss auf das adaptierte prätherapeutische TNM-Stadium hatten.

Der siebte Abschnitt schließlich widmete sich der Therapie der Krebserkrankung. Die Art der Operation wurde wie folgt klassifiziert (0 = keine Operation; 1 = Keilresektion und andere atypische Resektion; 2 = anatomische Segmentresektion; 3 = Lobektomie; 4 = erweiterte Lobektomie; 5 = Bilobektomie; 6 = Pneumektomie; 7 = Primarius Operation + Metastasen Operation; 8 = nur Metastasen Operation; 9 = diagnostische Operation). Primäre Chemotherapien wurden entsprechend der Platinhaltigkeit (0 = keine platinhaltige Chemotherapie; 1 = platinhaltige Chemotherapie), der Anzahl der verwendeten Zytostatika

(0 = keine Chemotherapie; 1 = Mono-Chemotherapie (ein einzelnes Zytostatikum); 2 = Poly-Chemotherapie ( $\geq 2$  Zytostatika in der primären Chemotherapie); 9 = Chemotherapie ohne genaue Erläuterung), der Anzahl der Zyklen und dem Einsatz von Biologika/ Antikörpern (0 = keine Targeted Therapy, 1 = Verwendung von Targeted Therapy, 2 = doppel-blindes Studiendesign mit Targeted Therapy) sowie dem Einsatz einer Erhaltungskemotherapie (0 = nein; 1 = ja) klassifiziert. Radiationes wurden für Metastasen mit Datum dokumentiert, eine Bestrahlung des Primarius wurde immer mit Datum und Dosisangabe (stetig in Gy) erfasst.

Im Anschluss an den siebten Abschnitt folgten die Abschnitte des Verlaufes der Erkrankung, welche abhängig vom Ansprechen auf die Ersttherapie zu füllen waren. Hier wurde ein Fortschreiten der Erkrankung (Progress: 0 = nein; 1 = ja) mit Datumsangabe, mögliche neue Tumorlokalisationen kategorisch (0 = nein; 1 = ja), anschließend via String-Variable hinterlegt, oder der Tod des Patienten (0 = lebt, 1 = tot) erfasst. Es wurden ebenfalls anschließende Therapieoptionen kategorisiert und ähnlich der primären Versorgung erfasst.

Aus den Tagen zwischen Diagnose und Krankheitsfortschreiten wurden die Tage/ Monate bis zum erneuten Progress errechnet (time to progress).

Abschließend wurde der letzte Patientenkontakt, der Todestag oder die aktuelle Meldung im Einwohnermeldeamt als letzter gültiger Datumseintrag erfasst und daraus ein Gesamtüberleben seit Diagnose sowie seit Therapiebeginn zur Grundlage von Kaplan-Meier-Überlebenskurven ermittelt.

### **3.5. Statistische Methodik**

Überlebensanalysen wurden mittels Log-Rank Test für zensierte Daten [106] anhand des medianen Überlebens in Monaten ab dem Zeitpunkt der histopathologischen Diagnose bis zum Eintreten des Ereignisses durchgeführt und in der Regel als Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der absoluten Fallhäufigkeit, des medianen Überlebens sowie des 95 % Konfidenzintervalls ausgegeben.

In der vergleichenden Analyse zwischen Rhesus- und Non-Rhesuskollektiv sowie zwischen den Rhesussubkollektiven Rh ee und Rh Ex als jeweils unverbundene, binäre Stichproben wurden stetige, normalverteilte Daten (z.B. Alter, BMI-Wert,

diverse Laborparameter) mittels ungepaartem t-Test über den Mittelwert und die Standardabweichung statistisch abgegolten [45].

Binäre Zielvariablenverteilungen (z.B. Geschlecht, Rauchstatus, Vorerkrankung ja/nein) zwischen den zwei jeweiligen Subgruppen wurden mittels Fisher's exaktem Test verglichen [106], ein  $\chi^2$ -Test wurde bei nicht stetigen oder nicht ordinalen, nominalen Zielvariablen in dieser Studie ausschließlich oberhalb der binären Variableneigenschaft (z.B. histologische Einteilung, Lage des Tumors) durchgeführt [101]. Der Mann-Whitney-U-Test, auch als Wilcoxon Rangsummentest bekannt, diente dem Vergleich obiger unverbundener, binärer Gruppen gegeneinander oberhalb der binären Variabilität der Zielvariable bei nicht normalverteilter, stetiger oder ordinaler Verteilung (z.B. Stadium, ECOG-Status) [106].

Die Durchführung der multivariaten Cox-Regression [5] ist erstmals exakt in **Abschnitt 4.2.3.** beschrieben und wird fortan nach dem dargebotenen Schema kalkuliert.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse am Gesamtkollektiv

**Tabelle 2: Basisdaten des Gesamtkollektivs (I)**

	<b>Patienten (n = 1012)</b>	<b>in %<sup>a</sup></b>
- Mainz	836	82,6
- Münster	176	17,4
<b>Geschlecht</b>		
<b>Männer</b>	740	73,1
<b>Frauen</b>	272	26,9
<b>Alter (in Jahren)<sup>b</sup></b>	62,6 ± 10,3	
<b>Body-Mass-Index (in kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>	24,8 ± 4,2	
<b>Rauchstatus</b>		
- Nichtraucher	82	9,6
- Raucher	769	90,4
<b>Rauchdosis</b>		
- Raucher, < 20 py	72	9,4
- Raucher, 20-40 py	335	43,6
- Raucher, > 40 py	324	42,1
- Raucher, py unbekannt	38	4,9
<b>Leistungsfähigkeitsstatus (ECOG)<sup>d</sup></b>		
- ECOG 0	284	32,1
- ECOG I	450	50,9
- ECOG II	127	14,4
- ECOG III	22	2,5
- ECOG IV	1	0,1
<b>Komorbiditäten<sup>e</sup></b>		
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	301	29,9
- arterielle Hypertonie	295	29,3
- koronare Herzkrankheit (KHK)	253	25,1
- Diabetes mellitus	128	12,7
- cerebrovaskuläre Risikofaktoren	72	7,2
- Niereninsuffizienz	83	8,2
- andere Komorbiditäten <sup>f</sup>	697	69,2

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall)

<sup>d</sup> in späteren Berechnungen folgt eine Gruppierung in ECOG 0-I und ECOG II-IV

<sup>e</sup> Multiple Komorbiditäten bei einem Patienten möglich

<sup>f</sup> nicht kategoriell erhoben, häufig: Schilddrüsen-, Prostata- und Dyslipidämieerkrankungen

**Tabelle 3: Basisdaten des Gesamtkollektivs (II)**

	Patienten (n = 1012)	in % <sup>a</sup>
<b>Tumorstadium (7. Ed. TNM)</b>		
- Stadium I	122	12,1
- Stadium II	103	10,2
- Stadium III	288	28,5
- Stadium IV	499	49,3
<b>Lage des Tumors</b>		
- links	367	37,0
- rechts	493	49,8
- zentral (inkl. links-/ rechtszentral)	105	10,6
- multilokulär	26	2,6
<b>Histologie</b>		
- Plattenepithelkarzinom	349	34,5
- Adenokarzinom <sup>g</sup>	505	49,9
- Großzelliges Karzinom <sup>h</sup>	81	8,0
- andere Lungenkarzinome <sup>i</sup>	77	7,6
<b>Entdifferenzierungsgrad</b>		
- G1 (hochdifferenziert)	23	3,7
- G2 (mittelgradig differenziert)	251	40,8
- G3 und G4 (niedriggradig differenziert)	341	55,5
<b>Zeit bis zum ersten Progress (in Monaten)<sup>c</sup></b>	7 ( 6,4 – 7,6)	
<b>Überlebenszeit Stadium I-IV<sup>k</sup> (in Monaten)<sup>c</sup></b>	12 (10,8 – 13,2)	
- Überlebenszeit Stadium I <sup>k</sup>	79 (57,3 – 100,7)	
- Überlebenszeit Stadium II <sup>k</sup>	25 (18,9 – 31,1)	
- Überlebenszeit Stadium III <sup>k</sup>	14 (11,9 – 16,1)	
- Überlebenszeit Stadium IV <sup>k</sup>	7 ( 6,1 – 7,9)	

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall)

<sup>d</sup> in späteren Berechnungen folgt eine Gruppierung in ECOG 0-I und ECOG II-IV

<sup>e</sup> nicht kategorial erhoben, häufig: Schilddrüsen-, Prostata- und Dyslipidämieeriden

<sup>f</sup> Multiple Komorbiditäten bei einem Patienten möglich

<sup>g</sup> inkl. bronchoalveoläre Karzinome (n = 24; 2,37 %)

<sup>h</sup> inkl. neuroendokrine Karzinome (n = 23; 2,27 %)

<sup>i</sup> Lungenkarzinome ausgenommen des SCLC:

adenosquamöses Karzinom (n = 18; 1,78 %), (typisches) Karzinoid (n = 6; 0,59 %),  
atypisches Karzinoid (n = 5; 0,49 %), seltene Subtypen des NSCLC (n = 5; 0,49 %),  
nicht näher klassifizierbare NSCLC (n = 30; 2,96 %), nicht näher klassifizierbare  
Lungenkarzinome (n = 13; 1,28 %)

<sup>k</sup> nach 7. Edition der TNM-Klassifikation (IASLC)[162]

## 4.2. Ergebnisse am Rhesuskollektiv

### 4.2.1. Beschreibung des Rhesuskollektivs

Das Rhesuskollektiv stellt die Patienten dar, bei denen der Rhesusfaktor vorliegt (n = 517; 51,09 % des Gesamtkollektivs). Das Rhesuskollektiv dient als Grundlage der Berechnungen. Signifikanztestungen des Rhesuskollektivs erfolgen gegenüber den Daten des Kollektivs ohne Vorliegen von Rhesusfaktoren.

**Tabelle 4: Basisdaten des Non-Rhesus- und des Rhesuskollektivs (I)**

	Non-Rhesus (n = 495)	in % <sup>a</sup>	Rhesus (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Diagnoseort<sup>1</sup></b>	<b>p &lt; 0,001</b>			
- Mainz	458	92,53	378	73,11
- Münster	37	7,47	139	26,89
<b>Geschlecht<sup>1</sup></b>	<b>p = 0,257</b>			
- Männer	370	74,75	370	71,57
- Frauen	125	25,25	147	28,43
<b>Alter<sup>2</sup></b>	<b>p = 0,208</b>			
- in Jahren <sup>b</sup>	62,99 ± 10,49		62,17 ± 10,31	
<b>Body-Mass-Index<sup>d,5</sup></b>	<b>p = 0,182</b>			
- in kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	24,49 ± 4,14		25,01 ± 4,20	
<b>Rauchstatus<sup>1</sup></b>	<b>p = 0,485</b>			
- Nichtraucher	39	10,46	43	9,00
- Raucher	334	89,54	435	91,00
<b>Rauchdosis<sup>3</sup></b>	<b>p = 0,527</b>			
- Raucher, < 20 py	33	9,88	39	8,97
- Raucher, 20-40 py	141	42,22	194	44,60
- Raucher, > 40 py	147	44,01	177	40,69
- Raucher, py unbekannt	13	3,89	25	5,74

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test

<sup>2</sup> ungepaarter t-Test

<sup>3</sup>  $\chi^2$ -Test

<sup>5</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall)

<sup>d</sup> fehlende Normalverteilung

**Tabelle 5: Basisdaten des Non-Rhesus- und Rhesuskollektivs (II)**

	Non-Rhesus (n = 495)	in % <sup>a</sup>	Rhesus (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Leistungsfähigkeitsstatus<sup>5</sup></b>	<b>p = 0,016</b>			
- ECOG 0	129	31,39	155	32,77
- ECOG I	189	45,99	261	55,18
- ECOG II	76	18,49	51	10,78
- ECOG III	16	3,89	6	1,27
- ECOG IV	1	0,24	-	0,00
<b>Komorbiditäten<sup>1</sup></b>				
- COPD	<b>p = 0,169</b>			
	137	27,85	164	31,84
- arterielle Hypertonie	<b>p = 0,489</b>			
	139	28,25	156	30,29
- koronare Herzkrankheit	<b>p = 0,011</b>			
	106	21,54	147	28,54
- Diabetes mellitus	<b>p = 0,073</b>			
	53	10,77	75	14,56
- cerebrovask. Risikofaktor	<b>p = 0,082</b>			
	29	5,89	43	8,35
- Niereninsuffizienz	<b>p = 0,647</b>			
	43	8,74	40	7,77
- andere Komorbiditäten	<b>p = 0,195</b>			
	331	67,28	366	71,07
<b>Tumorstadium (7. Ed. TNM)<sup>5</sup></b>	<b>p &lt; 0,001</b>			
- Stadium I	18	3,64	104	20,12
- Stadium II	15	3,03	88	17,02
- Stadium III	149	30,10	140	27,08
- Stadium IV	313	63,23	185	35,78
<b>Lage des Tumors<sup>3</sup></b>	<b>p = 0,311</b>			
- links (inkl. linkszentral)	192	39,67	220	43,39
- rechts (inkl. rechtszentral)	258	53,31	263	51,87
- zentral	20	4,13	12	2,37
- multilokulär	14	2,89	12	2,37

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test<sup>3</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>5</sup> Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall)

**Tabelle 6: Basisdaten des Non-Rhesus- und Rhesus-Kollektivs (III)**

	Non-Rhesus (n = 495)	in % <sup>a</sup>	Rhesus (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Histologie<sup>3</sup></b>	p = 0,102			
- Plattenepithelkarzinom	154	31,11	195	37,72
- Adenokarzinom <sup>d</sup>	266	53,74	239	46,23
- Großzelliges Karzinom	38	7,68	43	8,31
- anderes Lungenkarzinom	37 <sup>e</sup>	7,47	40 <sup>f</sup>	7,74
<b>Entdifferenzierungsgrad<sup>5</sup></b>	p = 0,985			
- G1 (hochdifferenziert)	9	4,21	14	3,49
- G2 (mittelgradig diff.)	86	40,19	165	41,15
- G3 & G4 (niedriggradig diff.)	119	55,60	222	55,36
<b>Primariustherapie OP<sup>1</sup></b>	p < 0,001			
- OP/ neoadj. OP/ adj. OP	53	10,95	272	53,65
<b>Primariustherapie CTx<sup>1</sup></b>	p < 0,001			
- CTx/ RCTx/ Targeted Ther.	307	63,45	186	36,69
<b>Zeit bis erster Progress<sup>4</sup></b>	p < 0,001			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	6 ( 5,2 – 6,8)		10 ( 8,3 – 11,7)	
<b>Überlebenszeit Stadium I-IV<sup>4</sup></b>	p < 0,001			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	9 ( 7,9 – 10,1)		17 (14,1 – 19,9)	
- Überlebenszeit Stadium I <sup>4</sup>	p = 0,120			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	62 ( 1,9 – 122,1)		90 (64,4 – 115,6)	
- Überlebenszeit Stadium II <sup>4</sup>	p = 0,085			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	9 ( 0,0 – 21,6)		26 (15,6 – 36,4)	
- Überlebenszeit Stadium III <sup>4</sup>	p = 0,051			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	12 ( 8,7 – 15,3)		17 (11,6 – 22,4)	
- Überlebenszeit Stadium IV <sup>4</sup>	p = 0,629			
- in <i>Monaten</i> <sup>c</sup>	7 ( 5,9 – 8,1)		6 ( 4,2 – 7,8)	

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test<sup>3</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>4</sup> Log Rank-Test f. zensierte Daten<sup>5</sup> Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall)<sup>d</sup> inkl. 9 bronchoalveoläre Karzinome (1,81 %)<sup>e</sup> 7 adenosquamöse Karzinome (1,41 %), 1 Karzinoid (0,20 %), 19 nicht näher klassifizierbare NSCLC (3,84 %), 10 nicht näher klassifizierbare Lungenkarzinome (2,02 %)<sup>f</sup> 11 adenosquamöse Karzinome (2,13 %), 5 Karzinoide (0,97 %), 5 atypische Karzinoide (0,97 %), 11 nicht näher klassifizierbare NSCLC (2,13 %), 5 seltene Subtypen des NSCLC (0,97 %), 3 nicht näher klassifizierbare Lungenkarzinome (0,58 %)

Blutgruppeneigenschaften des Rhesuskollektivs wurden regelhaft im AB0-System (1 Fall unklar/ fehlend) sowie dem Rhesussystem erfasst. In 196 Fällen wurde auch die Kell-Blutgruppeneigenschaft dokumentiert und kann deshalb hier ausgewertet werden. Um eine repräsentative Stichprobe, auch im Bezug auf die Allgemeinbevölkerung, zu erhalten, wurde ein Vergleich mit den erfassten Blutgruppen von über 600.000 Fällen, angebunden an den Blutspendedienst, durch Wagner et al., 1995 in Baden-Württemberg [213] in nachfolgender Tabelle mit angefügt.

**Tabelle 7: Blutgruppenverteilung**

	<b>Rhesus</b>	<b>in %</b>	<b>Wagner et al., 1995 in %<sup>a</sup></b>
<b>AB0-System</b>	<b>(n = 516)</b>		
0	195	37,79	41,21
A	243	47,09	43,26
AB	21	4,07	4,82
B	57	11,05	10,71
<b>Kell-System</b>	<b>(n = 196)</b>		
positiv (KK/Kk)	19	9,69	7,82
negativ (kk)	177	90,31	92,18
<b>Rhesus-System</b>	<b>(n = 517)</b>		
CcD.ee	169	32,69	35,58
CCD.ee	117	22,63	19,49
CcD.Ee	70	13,54	12,49
ccD.Ee	45	8,70	11,29
ccD.EE	12	2,32	2,02
ccD.ee	11	2,12	1,66
CCD.Ee	1	0,19	0,15
CcD.EE	-	0,00	0,037
CCD.EE	-	0,00	0,0004
ccddee	88	17,02	15,81
Ccddee	2	0,39	0,83
ccddEe	2	0,39	0,43
weitere rh neg. <sup>b,c</sup>	-	0,00	< 0,03

<sup>a</sup> errechnete oder bestimmte Phänotypenfrequenzen nach Wagner et al., 1995 [213]

<sup>b</sup> seltene Phänotypen (Rh<sub>null</sub>, Oh) wurden nicht berücksichtigt

<sup>c</sup> Phänotypen im Rhesuskollektiv nicht aufgetreten, nach Wagner et al., 1995 [213] in folgender Häufigkeit: CCddEe (0,014 %), CCddee (0,012 %), ccddEE (0,0021 %), CcddEe (0,00016 %), CcddEE (0,00016 %), CCddEE (nicht beobachtet)

Im Rhesuskollektiv findet sich eine homogene Stichprobe der allgemeinen AB0-, Kell- und Rhesusblutgruppenverteilung eines südwest-deutschen Kollektives. Es zeigen sich bei interpoliertem Datensatz mit 5159 Fällen für das Wagner-Kollektiv keine signifikanten Unterschiede im allgemeinen  $\chi^2$ -Test sowie in den exakten Tests nach Fisher der spezifischen Rhesusformel gegen den Rest aller Rhesusformeln (vgl. **Tabelle 43** im Anhang). **Tabelle 8** verdeutlicht die Aufteilung der RhCE-Merkmale unter rhesuspositiven und –negativen Patienten.

Eine exaktere Beschreibung des Rhesuskollektivs ist in der Beschreibung der Rhesussubkollektive Rh ee und Rh Ex (vgl. **Abschnitt 4.3.**) vergleichend mit angeführt.

**Tabelle 8: Rhesusformelaufteilung**

Rhesus		Rhesuskollektiv in %				Wagner et al., 1995 in % <sup>a</sup>			
		cc	Cc	CC	total	cc	Cc	CC	total
D.	ee	2,13	32,69	22,63	57,45	1,67	35,65	19,54	56,85
	Ee	8,70	13,54	0,19	22,44	11,32	12,52	0,16	24,00
	EE	2,32			2,32	1,99	0,04		2,03
dd	ee	17,02	0,39		17,41	15,84	0,83	0,01	16,68
	Ee	0,39			0,39	0,43		0,01	0,44
	EE				0,00				0,00
<b>total</b>		30,56	46,62	22,82	100,00	31,24	49,04	19,72	99,99

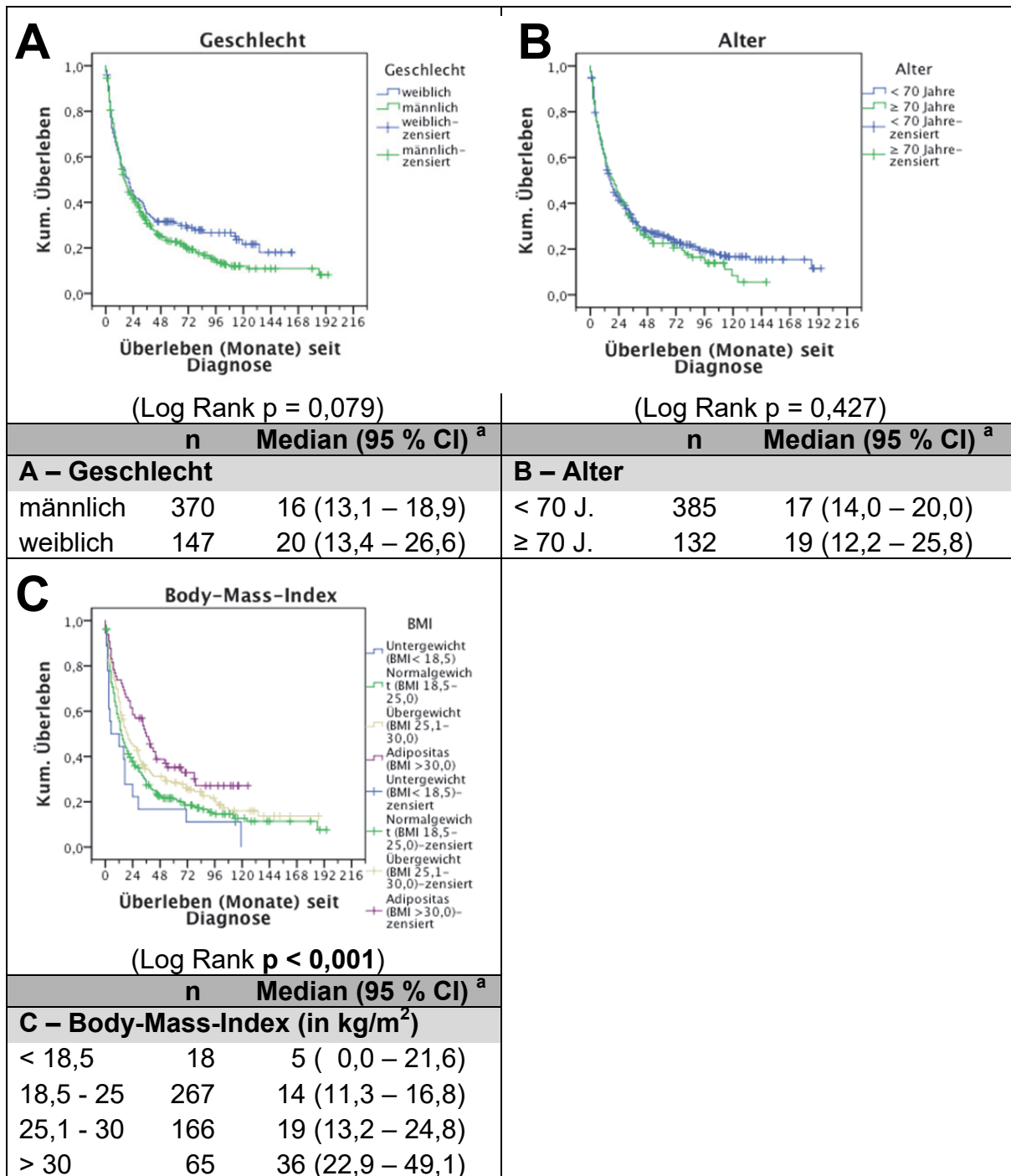
<sup>a</sup> vereinfachte, nach Interpolation an 5159 Fällen errechnete oder bestimmte Phänotypenfrequenzen nach Wagner et al., 1995 [213]  
 Rh D. (positiv); > 15 % dunkelblau; 7,5 – 15 % mittelblau; ≤ 7,5 % hellblau; ≤ 0,1 % weiß  
 Rh dd (negativ); > 15 % dunkelgrün; 7,5 - 15 % mittelgrün; ≤ 7,5 % hellgrün; ≤ 0,1 % weiß

#### 4.2.2. Univariate Überlebensanalyse des Rhesuskollektivs

Zur Auswertung der univariaten Überlebensanalyse werden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Signifikanztestung via Log Rank-Test für zensierte Daten ausgegeben. Für die Überlebensdauer wird die Zeit von der Diagnose bis zum Ereignis/ bis zur Zensur in Monaten gewählt und der Median mit 95 % Konfidenzintervall ausgegeben.

#### 4.2.2.1. Stammdaten

Die Vergleiche der Gruppen Geschlecht (männlich/ weiblich) und Alter (< 70 Jahre/  $\geq$  70 Jahre) liegen über dem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Die Unterscheidung nach dem Body-Mass-Index (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>/ BMI 18,5-25,0 kg/m<sup>2</sup>/ BMI 25,1-30,0 kg/m<sup>2</sup>/ BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) trennt signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5: Überlebensanalyse von Geschlecht, Alter und BMI**

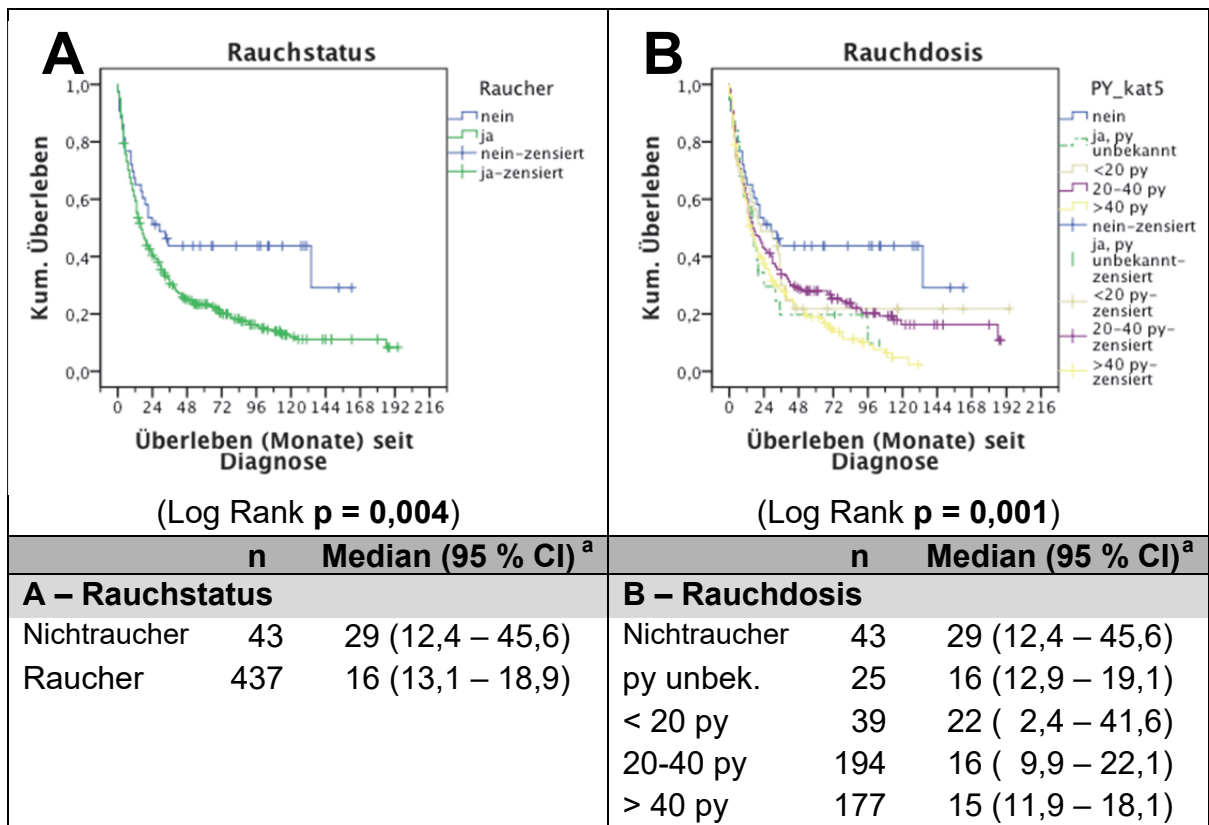
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



#### 4.2.2.2. Rauchstatus und Rauchdosis

Bezüglich des Rauchstatus (Raucher/ Nichtraucher) findet sich ein signifikanter Überlebensunterschied für die Nichtraucher ( $p = 0,004$ ) von 29 Monaten gegenüber dem medianen Überleben von Rauchern mit 16 Monaten.

Auch bei der Unterscheidung nach der Rauchdosis (Nichtraucher/ Raucher, py unbekannt/ Raucher < 20 py/ Raucher 20-40 py/ Raucher > 40 py) finden sich im Log Rank-Test ( $p = 0,001$ ) signifikante Unterschiede der Gruppen. Die Gruppe „py unbekannt“ entspricht im medianen Überleben den Werten des Raucherkollektivs im Allgemeinen (vgl. **Abbildung 6 A**).

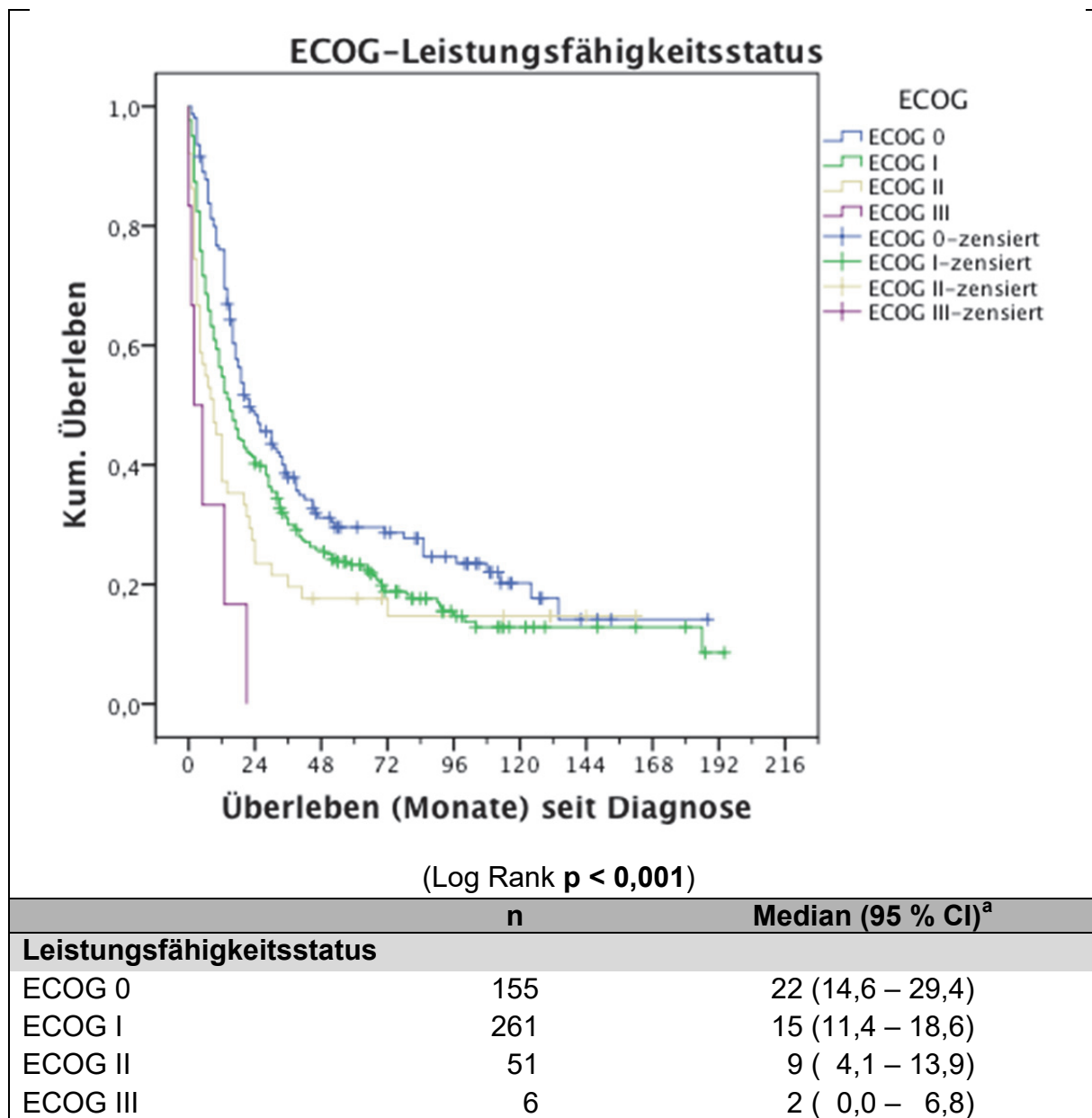


**Abbildung 6: Überlebensanalyse von Rauchstatus und -dosis**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

#### 4.2.2.3. ECOG und Komorbiditäten

Für den ECOG-Leistungsfähigkeitsstatus zeigt sich eine signifikante Unterscheidung ( $p < 0,001$ ) des Kollektivs hinsichtlich der Kategorien ECOG 0/ ECOG I/ ECOG II/ ECOG III.



**Abbildung 7: Überlebensanalyse nach ECOG-Status**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Bezüglich der Komorbiditäten (ja/ nein) findet sich in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die einzelnen Komorbiditäten können im Anhang (**Abbildung 42**) eingesehen werden.

**Tabelle 9: Überlebensanalyse nach den Komorbiditäten**

	<b>Rhesus (n = 515)</b>	<b>Median (95 % CI) <sup>a</sup></b>
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung<sup>1</sup></b>	p = 0,394	
- ja <sup>b</sup>	164	21 (12,7 – 29,3)
- nein	351	16 (12,7 – 19,3)
<b>Arterielle Hypertonie<sup>1</sup></b>	p = 0,178	
- ja <sup>b</sup>	156	24 (15,6 – 32,4)
- nein	359	16 (13,4 – 18,6)
<b>Koronare Herzkrankheit<sup>1</sup></b>	p = 0,957	
- ja <sup>b</sup>	147	22 (15,5 – 28,5)
- nein	368	16 (13,4 – 18,6)
<b>Diabetes mellitus<sup>1</sup></b>	p = 0,079	
- ja <sup>b</sup>	75	15 (11,6 – 18,4)
- nein	440	18 (14,3 – 21,7)
<b>Cerebrovaskuläre Risikofaktoren<sup>1</sup></b>	p = 0,075	
- ja <sup>b</sup>	43	33 (18,1 – 47,9)
- nein	472	16 (13,2 – 18,8)
<b>Niereninsuffizienz<sup>1</sup></b>	p = 0,856	
- ja <sup>b</sup>	40	24 ( 4,4 – 43,6)
- nein	475	17 (14,2 – 19,8)
<b>Andere Komorbiditäten<sup>1</sup></b>	p = 0,796	
- ja <sup>b</sup>	366	17 (13,2 – 20,8)
- nein	149	17 (11,9 – 22,1)

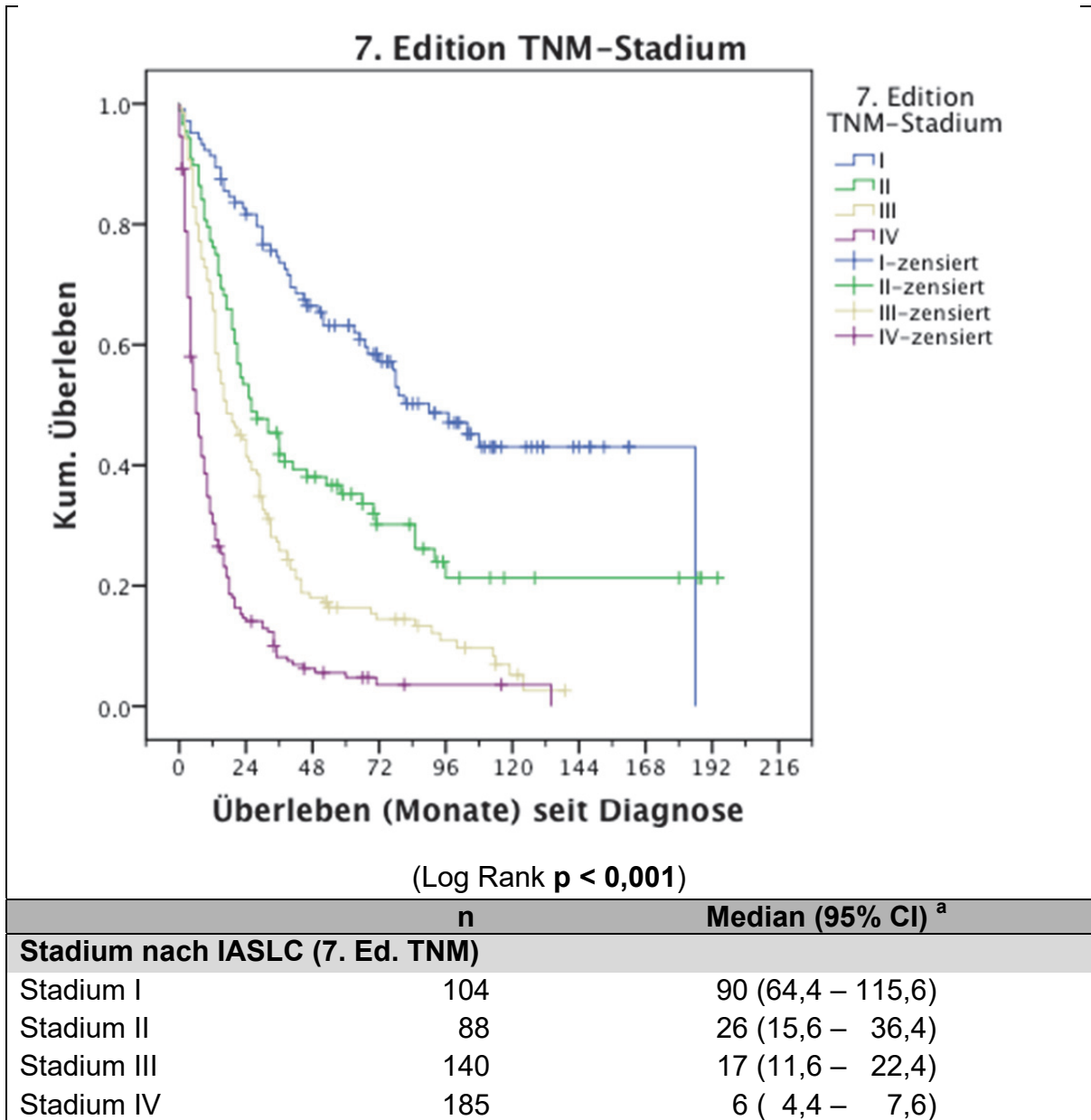
<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> Komorbiditäten können kombiniert auftreten

#### 4.2.2.4. Tumorstadium, -histologie und -grading

Das Tumorstadium (Stadium I-IV nach IASLC [162]) trennt signifikant bei der Überlebensprognose (Log Rank p < 0,001). Während Stadium I ein medianes Überleben von 90 Monaten nach Diagnose aufweist, sind es in Stadium II noch 26 Monate, in Stadium III 17 Monate und in Stadium IV letztlich noch 6 Monate.



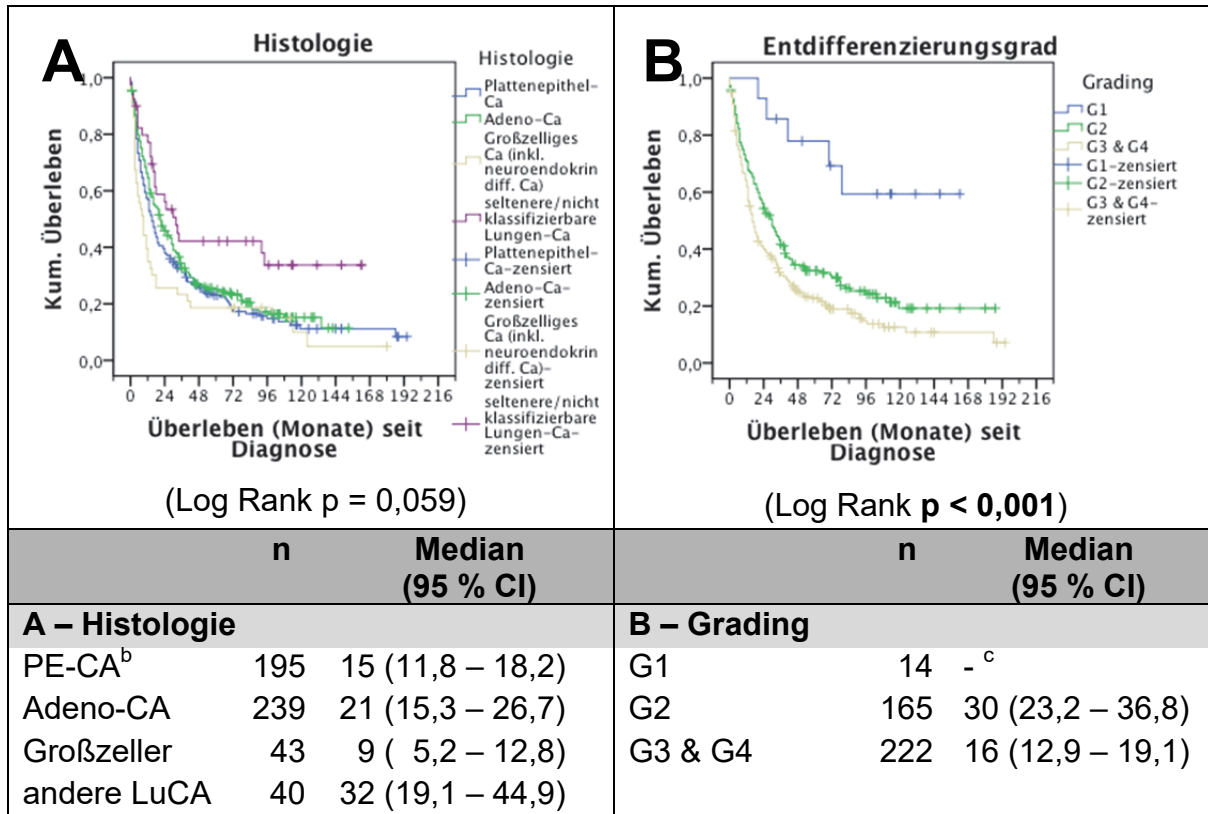
**Abbildung 8: Überlebensanalyse des Stadiums nach IASLC (7. Edition TNM)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Die histologische Tumorentität selbst trennt nicht signifikant ( $p = 0,059$ ). Die bereits vorgestellte heterogene Gruppe der anderen/ nicht klassifizierbaren Lungenkarzinome (vgl. **Tabelle 6**, Index <sup>e</sup> und <sup>f</sup>) zeigt ein längeres medianes Überleben (32 Monate) als die großen Entitäten, wie das Adenokarzinom (21 Monate), das Plattenepithel-karzinom (15 Monate) und auch das großzellige Karzinom (9 Monate).

Der Grad der Entdifferenzierung wiederum trennt hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) zwischen der Überlebensprognose. Die Angabe für Patienten mit einem G1-Tumor

kann nicht getroffen werden, da sich nur 14 Patienten in dieser Subgruppe befinden, unter denen nur 5 Patienten ein Ereignis erlitten. Bei Patienten mit G2-klassifizierten Tumoren beträgt das mediane Überleben 30 Monate, bei G3- oder G4-eingeteilten Entitäten noch 16 Monate.



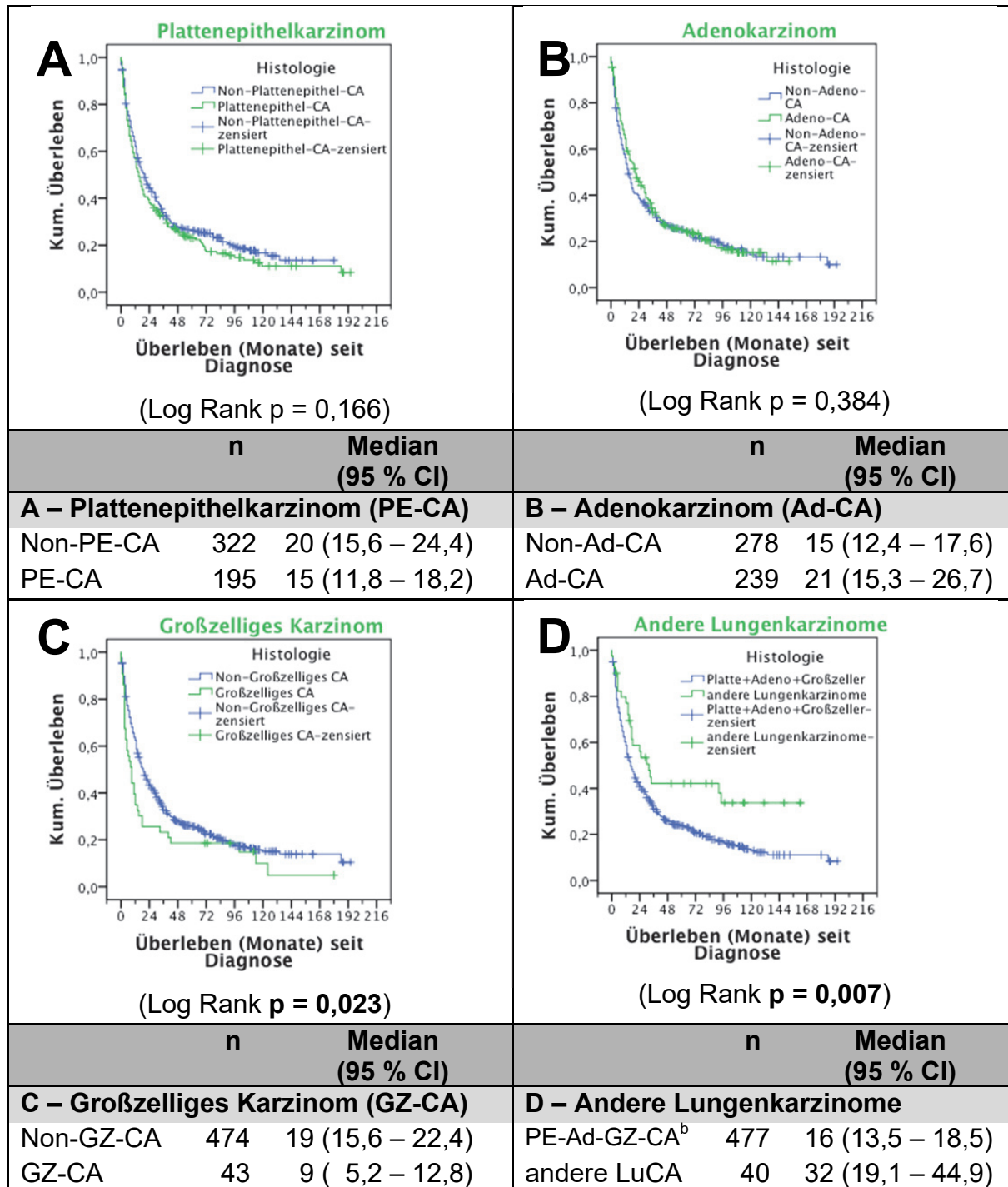
**Abbildung 9: Überlebensanalyse nach Histologie und Grading**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> PE-CA: Plattenepithelkarzinom

<sup>c</sup> 14 Fälle G1-klassifizierter Tumoren mit 5 Ereignissen und 9 Zensuren

Eine genauere Betrachtung bezüglich der Histologien liefert **Abbildung 10**. Dargestellt ist die jeweilige Tumorentität (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und anderen Lungenkarzinome) gegen die Gesamtheit aller anderen Tumorentitäten im Rhesuskollektiv. Während beim Adeno- und beim Plattenepithelkarzinom keine signifikanten Differenzen auftreten, verläuft die Kaplan-Meier-Kurve für das großzellige Karzinom in signifikanter Trennung unterhalb der Kurve der restlichen Fälle ( $p = 0,023$ ) und die Kurve für die heterogene Gruppe der anderen Lungenkarzinome signifikant oberhalb derer der restlichen Fälle ( $p = 0,007$ ).



**Abbildung 10: Überlebensanalyse von histologischen Subkollektiven des NSCLC gegen die Restgesamtheit**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> PE-Ad-GZ-CA: Heterogene Entitätengruppe aus Plattenepithel-, Adeno- und großzelligem Karzinom

#### 4.2.2.5 Tumorseite, -lappen und -ursprung im Rhesuskollektiv

Bei Betrachtung der Tumorseite findet sich eine signifikante Überlebensdifferenz (Log Rank  $p = 0,001$ ) zwischen zentralen Tumoren (8 Monate Überleben) und Tumoren einer Lungenhälfte (links 16 Monate, rechts 22 Monate). Es wird deutlich, dass linkszentrale und rechtszentrale Tumoren bezüglich ihrer Prognose eher den zentralen Tumoren gleichen (vgl. Anhang, **Abbildung 44**). Auffällig erscheint der Überlebensunterschied von Patienten mit dem Primarius in der rechten Lunge (medianes Überleben: 22 Monate) gegenüber Patienten mit dem Primarius in der linken Lunge (medianes Überleben: 16 Monate). Singulär (links gegen rechts) betrachtet ergibt sich jedoch kein signifikanter Überlebensunterschied im Log Rank-Test ( $p = 0,283$ ; Daten nicht dargestellt).

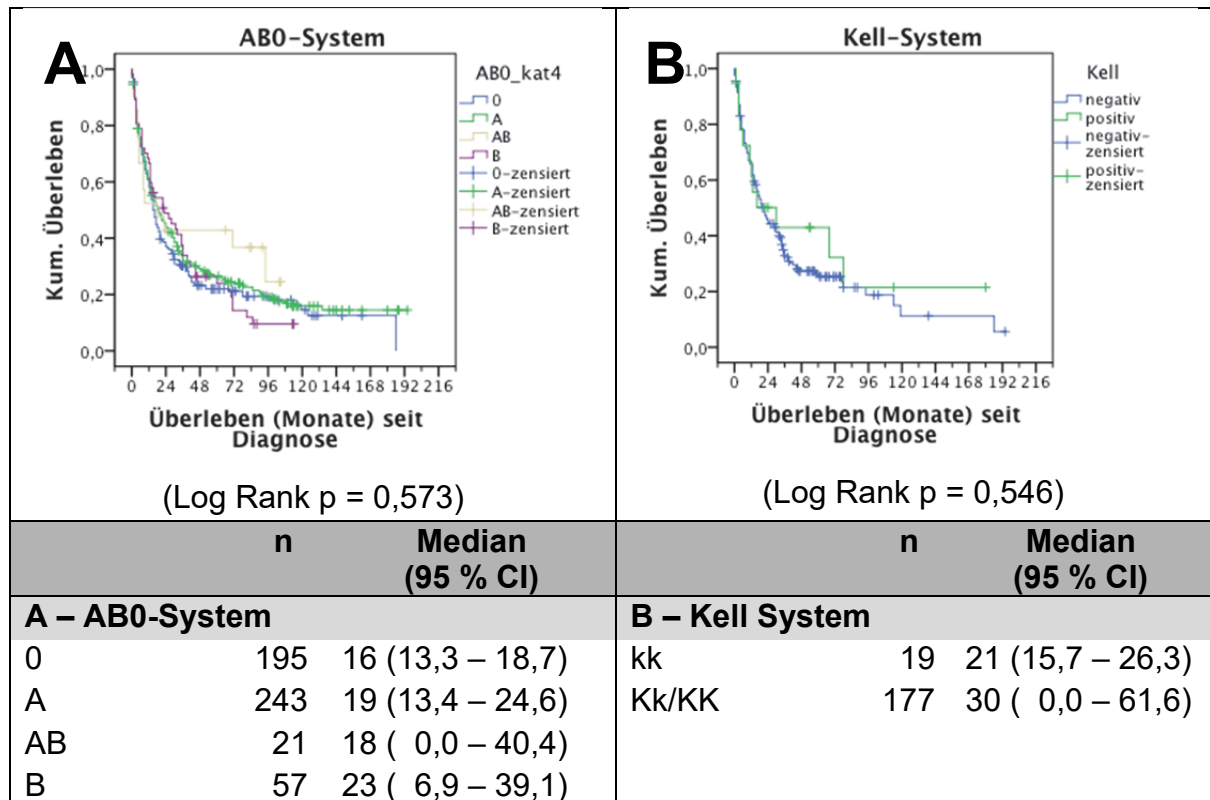
Bei der Betrachtung der Lappen zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben ( $p = 0,008$ ). Während singulärer Lappenbefall (entweder Oberlappen oder Mittellappen oder Unterlappen) ein medianes Überleben von über 14 Monaten aufweist, sinkt die Überlebensprognose mit dem Befall mehrerer Lappen durch den Primarius auf unter 12 Monate im medianen Überleben.

Eine Aufteilung der Lappen nach der Seite der befallenen Lunge zeigt keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den Lappen mehr (rechte Lunge:  $p = 0,080$ ; linke Lunge:  $p = 0,992$ ; vgl. Anhang, **Abbildung 45**).

Auch der Tumorursprung (zentral/ hilär/ peripher/ Pancoast/ multipel) wirkt sich signifikant auf das Überleben aus ( $p = 0,015$ ) (vgl. Anhang, **Abbildung 46**). Periphere Tumoren weisen im Median eine Überlebensprognose von 19 Monaten seit Diagnose auf, hiläre Tumoren von 14 Monaten und zentrale Tumoren von 8 Monaten. Pancoast-Tumoren ( $n = 5$ ) weisen im vorliegenden Kollektiv eine mediane Überlebensprognose von 40 Monaten auf, multiple Tumoren ( $n = 9$ ) haben im Kollektiv mit 3 Monaten Überleben die geringste prognostische Überlebensdauer.

#### 4.2.2.6. Blutgruppen

Bei der Analyse des AB0- und des Kell-Systems sind keine signifikanten Unterschiede zwischen der Blutgruppenverteilung im Rhesuskollektiv aufgefallen. Innerhalb des AB0-Systems (n = 516) getrennt nach den Blutgruppen 0/ A/ AB/ B findet sich keine Signifikanz (p = 0,573).

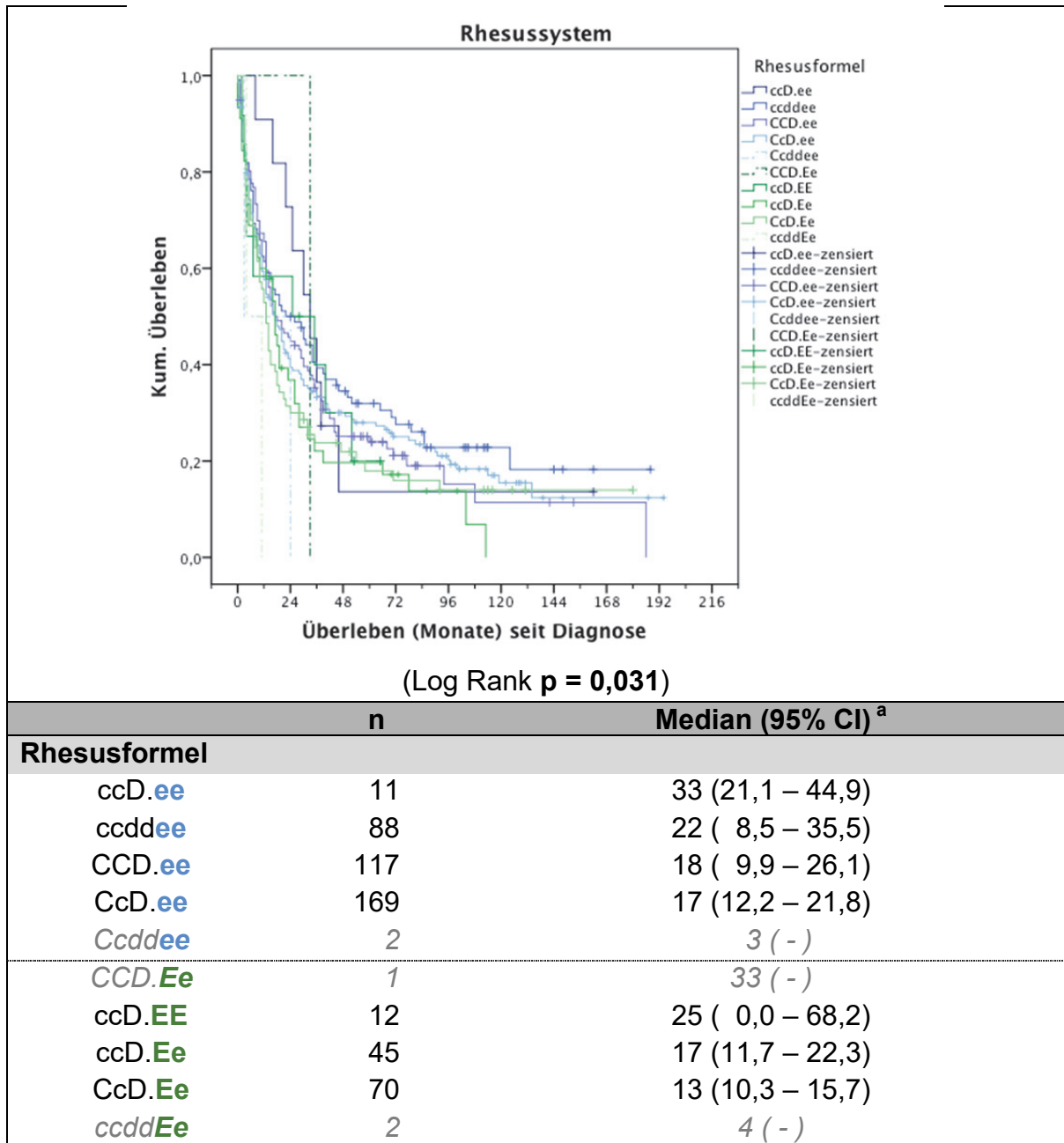


**Abbildung 11: Überlebensanalyse des AB0- und Kellsystems**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Bei der Analyse des Kell-Systems findet sich eine geringe Fallzahl (n = 196) aufgrund der nachträglich eingefügten Dokumentation dieses Blutgruppensystems. Beim Vergleich der Kollektive Kell positiv gegen Kell negativ findet sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil für ein Kollektiv (p = 0,546).





**Abbildung 12: Überlebensanalyse nach Rhesusformeln**

Die Formeln CCD.Ee, Ccddee und ccddEe sind *kursiv und grau* ausgezeichnet, da die Fallzahlen < 10 Patienten sind.

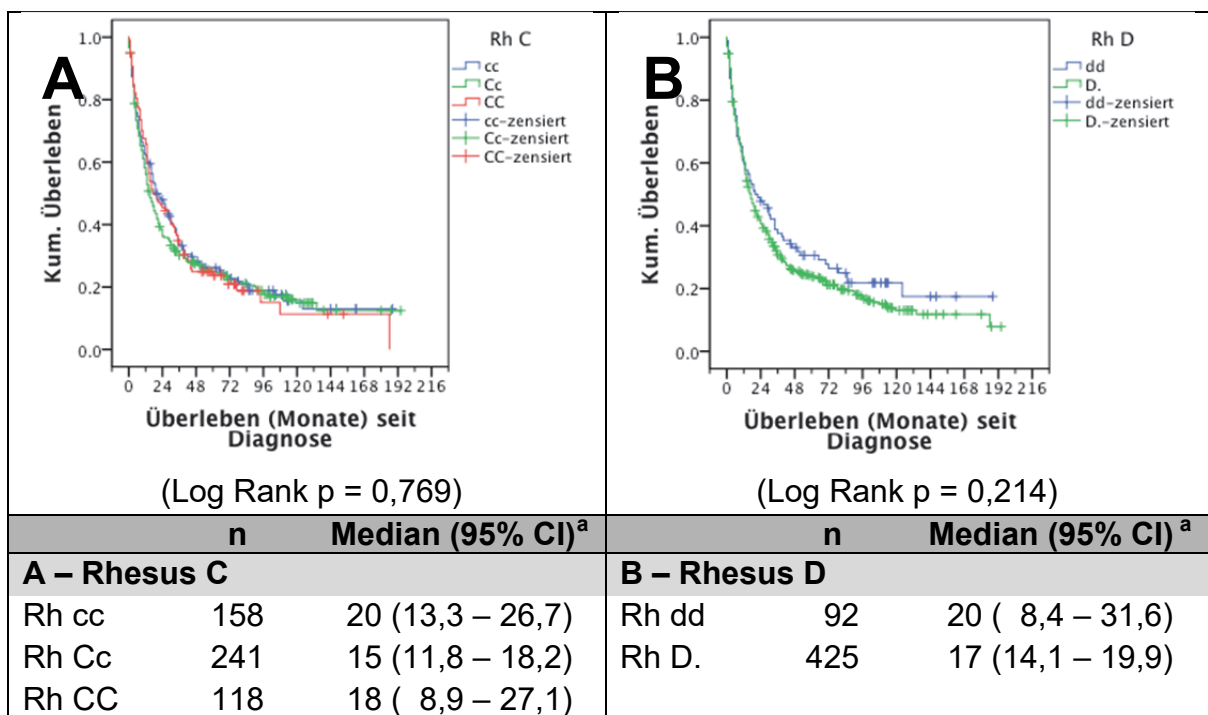
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Die Rhesusformel bietet eine hohe Zahl an Variationsmöglichkeiten. In unserem Kollektiv finden sich 10 der 18 denkbar möglichen Formeln. Eine Aufteilung nach den Formeln ergibt ein signifikantes  $p = 0,031$  für Überlebensunterschiede nach dem Log Rank-Test (**Abbildung 12**).

Aufgrund der Mittelwerte des Überlebens der Rhesusformeln mit über 10 subsummierten Fällen lässt sich eine Tendenz feststellen, dass Patienten mit dem Merkmal Rh ee ein längeres medianes Überleben vorweisen, als Patienten mit dem Merkmal Rh Ee oder EE.

Deshalb sollen zunächst alle Komponenten der Rhesusformel differenziert bezüglich des Einflusses auf das Überleben betrachtet werden.

Entsprechend der Rhesusformel liegen bei jedem Patienten bezüglich des RhCE-Proteins für den Faktor C als auch für den Faktor E zwei serologisch determinierbare antithetische Proteinstrukturen vor. Beim Faktor D, dem bestimmenden Faktor in der Frage der Rhesuspositivität, kann serologisch nur der Mangel an Faktor D (Rhesusformel „dd“) oder ein Vorliegen mindestens eines Allels mit D-Expression (Rhesusformel „D.“) festgestellt werden.



**Abbildung 13: Überlebensanalyse der Faktoren Rh C und Rh D**

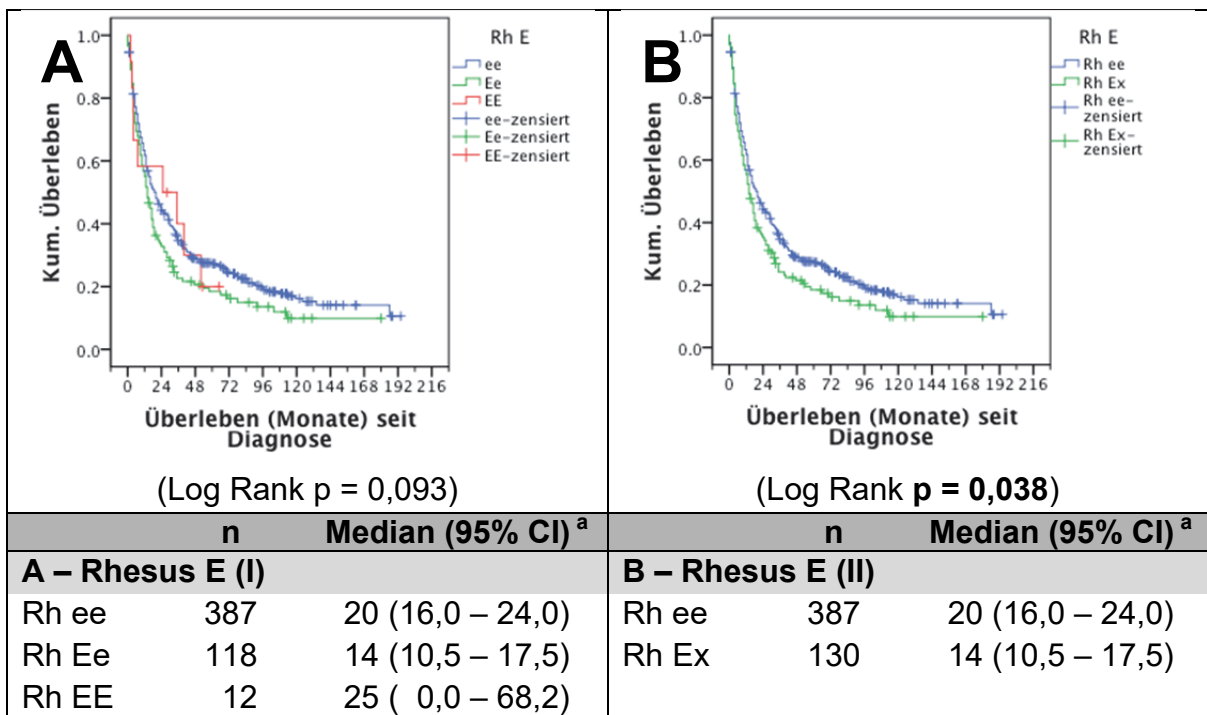
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Im Subkollektiv Rh C für die Proteinkonformation RhCE findet sich kein signifikanter Überlebensvorteil für einen serologisch bestimmten Phänotyp. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven verlaufen nahezu parallel, die Mediane zeigen ein

längeres Überleben des Phänotypen cc (20 Monate) vor dem Phänotypen CC (18 Monate) und dem Phänotypen Cc (15 Monate).

Im Subkollektiv Rh D für die Proteinkonformation RhD findet sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil. Obwohl die Kaplan-Meier-Kurven eine divergierende Tendenz aufweisen, kann im Log Rank-Test für zensierte Daten kein signifikanter Unterschied im Überleben nachgewiesen werden. Die Mediane bestätigen dies (Rh dd: 20 Monate gegen Rh D.: 17 Monate).

Anders hingegen sieht es bei der Proteineigenschaft E des RhCE-Proteins aus. Die Unterteilung in die Klassen Rh ee, Rh Ee und Rh EE (**Abbildung 14 A**) zeigt nicht signifikant einen Trend, insbesondere im Vergleich von Rh ee zu Rh Ee. Aufgrund der geringen Kollektivgröße von Rh EE (n = 12) wurde eine Kategorie Rh Ex mit x als variablem zweiten Allel ausgearbeitet.



**Abbildung 14: Überlebensanalyse des Faktors Rh E**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Für das Gesamtkollektiv zeigt sich eine signifikante Divergenz (Log Rank  $p = 0,038$ ) der Überlebenskurven bei Trennung der Gruppen nach Rh ee und Rh Ex. Auffällig sind die unterschiedlichen mittleren Überlebenszeiten in Abhäng-

igkeit von der Rh E Eigenschaft (**Abbildung 14 A**) entsprechend dem Vorliegen von „Ee/EE“ im Vergleich zu „ee“.

#### **4.2.3. Multivariate Überlebensanalyse des Rhesuskollektivs**

Zur multivariaten Analyse des Überlebens (Zeitraum der Diagnose bis zum Ereignis oder zur Zensur) wurde eine Cox-Regression in der vorwärtigen Rechenmethode gegen die Likelihoodratio durchgeführt. In der schrittweisen Analyse galt ein  $p \leq 0,05$  als Aufnahmekriterium, ein  $p \geq 0,10$  als Ausschlusskriterium. Die Hazard-Ratio wurde mit 95 % Konfidenzintervall (CI) ausgegeben.

In der Rechnung wurde mit der Variable „keine Angabe“ in einigen Kategorien gerechnet. Einbezogene Kategorien sind nachfolgend aufgelistet: Alter Geschlecht (weiblich/ männlich), Rauchstatus (Nichtraucher/ Raucher/ keine Angabe), Rauchdosis (Nichtraucher/ py unbekannt/ < 20 py/ 20 – 40 py/ > 40 py/ keine Angabe), der ECOG-Leistungsfähigkeitsstatus (ECOG 0/ ECOG 1/ ECOG 2/ ECOG 3/ keine Angabe), der durch den Primarius befallenen Tumoralappen (Oberlappen/ Mittellappen/ Unterlappen/ Ober- und Mittellappen/ Ober- und Unterlappen/ Mittel- und Unterlappen/ Ober-, Mittel- und Unterlappen/ keine Angabe), die befallene Seite (links/ rechts/ zentral/ multilokulär/ keine Angabe), der Tumorausprung (zentral/ hilär/ peripher/ Pancoast/ multipel/ keine Angabe), das Vorliegen von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt (nein/ ja), das TNM-Tumorstadium nach IASLC (Stadium I/ Stadium II/ Stadium III/ Stadium IV), der Grad der Entdifferenzierung des Tumors (G1/ G2/ G3 & G4), der Resektionsstatus (komplette Resektion (R0)/ mikroskopischer Präparatrandbefall (R1)/ makroskopischer Präparatrandbefall (R2)/ kein Resektionsstatus dokumentiert/ keine Angabe), die Histologie des Tumors (Plattenepithelkarzinom/ Adenokarzinom/ großzelliges Karzinom/ andere NSCLC und nicht klassifizierbare Lungenkarzinome), die AB0-Blutgruppe (0/ A/ AB/ B), der Rhesus C-Faktor (cc/ Cc/ CC), der Rhesus D-Faktor (dd/ D.) und letztlich die Rhesus E-Kategorie ee/ Ex (ee/ Ex). Von den 1012 auszuwertenden Fällen fehlten in diesem Kollektiv bei 496 Patienten mindestens ein Datensatz in einer Subkategorie. Die restlichen 516 Fälle konnten ausgewertet werden.

**Tabelle 10** stellt das finale Modell im siebten Schritt dar.

Tabelle 10: Multivariate Cox-Regression

		HR <sup>a</sup>	95 % CI <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Alter</b>				<b>0,032</b>
<i>Index:</i> < 50 Jahre	50 – 59 Jahre	1,14	0,80 – 1,63	0,455
	60 – 69 Jahre	1,49	1,06 – 2,08	<b>0,021</b>
	≥ 70 Jahre	1,54	1,08 – 2,18	<b>0,018</b>
<b>Rauchdosis</b>				<b>0,004</b>
<i>Index:</i> Nichtraucher	Raucher, py unbekannt	2,71	1,48 – 4,99	<b>0,001</b>
	Raucher, < 20 py	1,82	1,04 – 3,17	<b>0,036</b>
	Raucher, 20 – 40 py	1,86	1,20 – 2,89	<b>0,005</b>
	Raucher, > 40 py	2,33	1,50 – 3,61	<b>&lt; 0,001</b>
	keine Angabe	1,61	0,88 – 3,83	0,123
<b>ECOG</b>				<b>&lt; 0,001</b>
<i>Index:</i> ECOG 0	ECOG I	1,20	0,95 – 1,52	<b>0,136</b>
	ECOG II	2,04	1,41 – 2,96	<b>&lt; 0,001</b>
	ECOG III	3,77	1,61 – 8,79	<b>0,002</b>
	keine Angabe	1,03	0,65 – 1,62	0,903
<b>Stadium (7. Ed. TNM)</b>				<b>&lt; 0,001</b>
<i>Index:</i> Stadium I	Stadium II	1,99	1,36 – 2,90	<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium III	3,05	2,17 – 4,30	<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium IV	6,67	4,72 – 9,42	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tumor Ursprung</b>				<b>0,011</b>
<i>Index:</i> zentral	hilär	0,76	0,54 – 1,07	0,122
	peripher	0,63	0,47 – 0,85	<b>0,003</b>
	Pancoast-Tumor	0,35	0,11 – 1,15	0,084
	multipel	1,38	0,66 – 2,85	0,390
	keine Angabe	0,62	0,42 – 0,91	<b>0,013</b>
<b>Grading</b>				<b>0,002</b>
<i>Index:</i> G1	G2	2,62	1,06 – 6,48	<b>0,038</b>
	G3 & G4	2,88	1,17 – 7,13	<b>0,022</b>
	keine Angabe	3,99	1,59 – 9,99	<b>0,003</b>
<b>Rhesus E-Kategorie</b>				
<i>Index:</i> Rh ee	Rh Ex	1,40	1,12 – 1,75	<b>0,004</b>

<sup>a</sup> HR: Hazard Ratio < 1 lässt auf ein besseres Überleben schließen

<sup>b</sup> 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

<sup>c</sup> p-Wert nach Likelihoodratio

**Variablen nicht in der Gleichung:**

- Stammdaten: Geschlecht, Rauchstatus
- Pathologie: Histologie, Metastasierung (nein/ ja)
- Blutgruppen: AB0, Rhesus C-Faktor, Rhesus D-Faktor
- Primarius: Tumorseite, Tumortalen

### 4.3. Ergebnisse der Subkollektive Rh ee und Rh Ex

#### 4.3.1. Vergleichende Analyse der Subkollektive Rh ee und Rh Ex

Der nachfolgende Abschnitt behandelt die vergleichende Gegenüberstellung (Signifikanztests entsprechend dem Messniveau der Zielvariablen bei zwei unabhängigen Stichproben) der Subkollektive Rh ee und Rh Ex. Zur Darstellung der Gesamtheit wird das Rhesuskollektiv (Rh<sub>gesamt</sub>) stets mit angeführt.

##### 4.3.1.1. Stammdaten

Tabelle 11: Stammdaten

	Rh ee (n = 387)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 130)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Diagnoseort<sup>1</sup></b>	p = 0,494					
- Mainz	286	73,90	92	70,77	378	73,11
- Münster	101	26,10	38	29,23	139	26,89
<b>Geschlecht<sup>1</sup></b>	p = 0,911					
- Männer	276	71,32	94	72,31	370	71,57
- Frauen	111	28,68	36	27,69	147	28,43
<b>Alter<sup>2</sup></b>	p = 0,836					
- in Jahren <sup>b</sup>	62,22 ± 10,54		62,01 ± 9,63		62,17 ± 10,31	
<b>Alter<sup>3</sup></b>	p = 0,952					
- < 50 Jahre	52	13,44	14	10,77	66	12,77
- 50 – 59 Jahre	91	23,51	30	23,08	121	23,40
- 60 – 69 Jahre	140	36,18	58	44,62	198	38,30
- ≥ 70 Jahre	104	26,87	28	21,54	132	25,53
<b>BMI<sup>c, 3</sup></b>	p = 0,444					
- in kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	24,93 ± 4,27		25,24 ± 3,95		25,01 ± 4,20	
<b>BMI<sup>c, 3</sup></b>	p = 0,331					
- BMI < 18,5	17	4,40	1	0,77	18	3,49
- BMI 18,5 – 25,0	199	51,55	68	52,31	267	51,74
- BMI 25,1 – 30,0	123	31,87	43	33,08	166	32,17
- BMI > 30,0	47	12,18	18	13,85	65	12,60

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test

<sup>2</sup> ungepaarter t-Test

<sup>3</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>c</sup> Body-Mass-Index (BMI)

Eine Unterteilung des Rhesuskollektivs in Subkollektive entsprechend dem Vorliegen des Rhesus-E-Faktors am RhCE-Protein wurde vorgenommen.

**Tabelle 11** stellt die Stammdaten des Kollektivs dar. Das Alter stellt das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Patienten dar. Der BMI ist prädiagnostisch mit der Aufnahmeanamnese erhoben worden.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Aufteilung der Rhesus-subkollektive Rh ee und Rh Ex im Bezug auf die Stammdaten Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht (repräsentiert durch den Body-Mass-Index).

#### 4.3.1.2. Rauchverhalten

Die Rauchdosis in Packungsjahren (py) wurde kategorisiert: 1. py unbekannt, 2. unter 20 py, 3. 20-40 py, 4. über 40 py. Aufgrund teils mangelnder Angaben zu den Packungsjahren („py unbekannt“) hat diese Kategorisierung keinen ordinalen Status und es wird zur Signifikanztestung der  $\chi^2$ -Test angewandt.

**Tabelle 12: Rauchverhalten**

	Rh ee <sup>b</sup> (n = 356)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex <sup>b</sup> (n = 122)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> <sup>b</sup> (n = 478)	in % <sup>a</sup>
<b>Rauchstatus<sup>1</sup></b>	p = 0,855					
- Nichtraucher	33	9,27	10	8,20	43	9,00
- Raucher	323	90,73	112	91,80	435	91,00
<b>Rauchdosis<sup>2</sup></b>	p = 0,899					
- py unbekannt	19	5,88	6	5,36	25	5,74
- < 20 py	27	8,36	12	10,71	39	8,97
- 20 – 40 py	145	44,89	49	43,75	194	44,60
- > 40 py	132	40,87	45	40,18	177	40,69

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test

<sup>2</sup>  $\chi^2$ -Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Anzahl der vorliegenden Datensätze

Bei 31 Fällen des Rh ee Kollektivs und in 8 Fällen des Rh Ex Kollektivs fanden sich primär keine Angabe zum Rauchstatus. In Bezug auf Rauchstatus und Rauchdosis müssen die Nullhypothesen angenommen werden. Es finden sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede der Kollektive.

#### 4.3.1.3. ECOG und Komorbiditäten

Zum Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsfähigkeitsstatus liegen im Rhesuskollektiv 473 Datensätze vor, davon 351 im Rh ee Subkollektiv und 122 im Rh Ex Subkollektiv.

**Tabelle 13: ECOG-Leistungsfähigkeitsstatus**

	Rh ee <sup>b</sup> (n = 351)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex <sup>b</sup> (n = 122)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> <sup>b</sup> (n = 473)	in % <sup>a</sup>
<b>ECOG<sup>1</sup></b>	p = 0,080					
- ECOG 0	109	31,05	46	37,70	155	32,77
- ECOG I	195	55,56	66	54,10	261	55,18
- ECOG II	41	11,68	10	8,20	51	10,78
- ECOG III	6	1,71	-	0,00	6	1,27

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Anzahl der vorliegenden Datensätze

Eine nicht signifikante Ungleichverteilung bezüglich höherer ECOG-Stadien im Rh ee Subkollektiv wird ersichtlich. Während im Rh Ex Kollektiv 91,8 % der Patienten nicht oder nur gering (ECOG 0 oder I) in der Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, sind es im Rh ee Kollektiv 86,6 %. Stark oder sehr stark eingeschränkt sind im Rh Ex Kollektiv 10 Patienten (8,2 %), im Rh ee Kollektiv hingegen 47 Patienten (13,4 %).

Die Verteilung der Komorbiditäten in den Kollektiven wird in **Tabelle 14** dargestellt. Von 517 Patienten im Gesamtkollektiv liegen zu 515 Patienten Daten bezüglich der Komorbiditäten vor. Diese zwei fehlenden Fälle finden sich je in einem der Kollektive wieder. 386 Patienten im Rh ee Subkollektiv sind belegt sowie 129 Patienten im Rh Ex Subkollektiv. Angeführt sind nur die komorbiden Fälle.

Signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex können nicht festgestellt werden. Im Kollektiv Rh Ex finden sich nicht-signifikant mehr Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) als im Rh ee-Kollektiv.



Tabelle 14: Komorbiditäten

	Rh ee <sup>b</sup> (n = 386)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex <sup>b</sup> (n = 129)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> <sup>b</sup> (n = 515)	in % <sup>a</sup>
<b>COPD<sup>1</sup></b>	p = 0,743					
- ja <sup>c</sup>	125	32,38	39	30,23	164	31,84
<b>Art. Hypertonie<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
- ja <sup>c</sup>	117	30,31	39	30,23	156	30,29
<b>KHK<sup>1</sup></b>	p = 0,115					
- ja <sup>c</sup>	103	26,68	44	34,11	147	28,54
<b>Diabetes mell.<sup>1</sup></b>	p = 0,564					
- ja <sup>c</sup>	54	13,99	21	16,28	75	14,56
<b>Cerebrovask. R.<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
- ja <sup>c</sup>	32	8,29	11	8,53	43	8,35
<b>Niereninsuff.<sup>1</sup></b>	p = 0,451					
- ja <sup>c</sup>	8	7,25	12	9,30	40	7,77
<b>andere Komorb.<sup>1</sup></b>	p = 0,502					
- ja <sup>c</sup>	271	70,21	95	73,64	366	71,07

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

<sup>b</sup> Anzahl der vorliegenden Datensätze

<sup>c</sup> Komorbiditäten können kombiniert auftreten

#### 4.3.1.4. Laborparameter und Tumormarker

Die Laborparameter und Tumormarker in den Kollektiven werden hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens pathologischer Werte miteinander verglichen, Rh ee und Rh Ex dabei via Fisher's exaktem Test miteinander korreliert, sowie eine Angabe bezüglich des Mittelwerts des Parameters mit Standardabweichung angegeben. Sind Mittelwert und Standardabweichung normalverteilt, wird ein ungepaarter t-Test angewendet. Stellt sich im Rhesuskollektiv eine nicht-normalverteilte Grundgesamtheit (Hämoglobingehalt und CRP-Subkategorien) dar, wird der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein Sonderfall stellt der CRP-Wert dar. In Münster wurde vom Labor standardmäßig ein Wert unter 5 mg/l nicht stetig ausgegeben sondern als nicht pathologischer Wert „< 0,5 mg/dl“ angeführt. Aus diesem Grund wurde für den CRP-Wert eine kategoriale Variable eingeführt: 1. < 5 mg/l, 2. 5-10 mg/l, 3. > 10 mg/l. Diese ordinalen Variablen werden mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen Rh ee und Rh Ex verglichen.

Tabelle 15: Allgemeine Laborparameter

p		Rh ee (n = 387)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 130)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Calcium</b> (2,15-2,6 mmol/l)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,318	37	10,66	17	14,41	54	11,61
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,424	2,40 ± 0,28		2,43 ± 0,39		2,41 ± 0,31	
<b>GOT</b> (w < 31//m < 50 U/l)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,849	31	8,61	9	7,44	40	8,32
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,510	25,63 ± 29,14		27,44 ± 24,93		26,09 ± 28,12	
<b>LDH</b> (< 250 U/l)							
- path. <sup>1</sup>	p = 1,000	169	66,02	59	66,29	228	66,09
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,482	233,57 ± 128,01		222,49 ± 123,09		230,66 ± 126,64	
<b>AP</b> (w 35-104//m 40-130 U/l)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,668	169	48,56	53	45,69	222	47,84
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,447	93,12 ± 46,93		98,57 ± 71,83		94,48 ± 54,20	
<b>Kreatinin</b> (≈ 0,5-1,5 mg/dl)							
- path. <sup>1</sup>	p = 1,000	94	25,41	31	25,00	125	25,30
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,445	0,98 ± 0,35		0,96 ± 0,29		0,98 ± 0,33	

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test<sup>2</sup> ungepaarter t-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung in Konzentrationsangabe des Messwertes

Ebenfalls zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit pathologischer Laborwerte, Tumormarker, Blutwerte und dem CRP sowie zwischen den Mittelwerten der einzelnen Parameter der Subkollektive Rh ee und Rh Ex.

Tabelle 16: Tumormarker, Blutwerte und CRP-Wert

p		Rh ee (n = 387)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 130)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>CEA</b> (< 5 ng/ml)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,197	115	38,72	33	31,43	148	36,82
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,584	28,96 ± 149,62		22,10 ± 91,64		27,17 ± 136,85	
<b>NSE</b> (< 17,5 ng/ml)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,502	67	22,26	27	25,71	94	23,15
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,794	14,03 ± 15,23		13,68 ± 10,19		13,94 ± 14,09	
<b>CYFRA 21-1</b> (< 3,3 ng/ml)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,591	80	36,36	27	32,53	107	35,31
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,131	7,92 ± 19,70		5,33 ± 9,68		7,21 ± 17,56	
<b>Hb</b> (w 12-16/m 13,5-17,5 g/dl)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,833	150	39,89	48	38,71	198	39,60
- Wert <sup>b, 3</sup>	p = 0,268	13,40 ± 1,90		13,71 ± 1,82		13,48 ± 1,88	
<b>Leukozyten</b> (4,8-10/nl)							
- path. <sup>1</sup>	p = 0,247	148	39,57	57	45,97	205	41,16
- Wert <sup>b, 2</sup>	p = 0,867	9,77 ± 4,06		9,84 ± 4,14		9,79 ± 4,07	
<b>CRP</b> (< 5 mg/l)							
< 5 mg/l <sup>3</sup>	p = 0,542	45	28,30	17	29,82	62	28,70
- Wert	-	<i>n. v.</i>		<i>n. v.</i>		<i>n. v.</i>	
5-10 mg/l	*	21	13,21	10	17,54	31	14,35
- Wert <sup>b, 3</sup>	p = 0,233	6,77 ± 1,38		7,46 ± 1,30		6,99 ± 1,37	
> 10 mg/l	*	93	58,49	30	52,63	123	56,94
- Wert <sup>b, 3</sup>	p = 0,530	60,38 ± 56,81		67,76 ± 64,35		62,18 ± 58,55	

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test<sup>2</sup> ungepaarter t-Test<sup>3</sup> Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung in Konzentrationsangabe des Messwertes

\* p-Wert von (&lt; 5 mg/l) als Wert über die Kreuztabelle des CRP-Wertes in ordinalen Kategorien

*n.v.* = nicht vorhanden

#### 4.3.1.5. Tumorstadium, -histologie und -grading

In diesem Abschnitt werden das Tumorstadium, die Histologie sowie der Grad der Entdifferenzierung der Tumoren zwischen den Kollektiven untereinander verglichen.

Zur Einteilung des Stadiums wurde eine Kategorie „adaptiertes Stadium nach der 7. Edition der TNM-Stadieneinteilung“ geschaffen, welche die relevanten Daten aus klinischem TNM (cTNM) und den Informationen des Pathologen (pTNM) möglichst lückenlos vereinigt. Das pathologische Stadium hatte stets Vorrang und wurde um das klinische Stadium ergänzt.

**Tabelle 17: Stadieneinteilung**

	Rh ee (n = 387)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 130)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Stadium<sup>1</sup></b>	p = 0,465					
- Stadium I	79	20,41	25	19,23	104	20,12
- Stadium II	65	16,80	23	17,69	88	17,02
- Stadium III	110	28,42	30	23,08	140	27,08
- Stadium IV	133	34,37	52	40,00	186	35,78

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

Die histologische Einteilung erfolgt, wie bereits in **Tabelle 2** und **Tabelle 4** durchgeführt in den vier histologischen Entitäten Plattenepithelkarzinom (Plattenepithel-CA), Adenokarzinom (Adeno-CA), großzelliges Karzinom (Großzelliges CA) und andere/ nicht klassifizierbare Lungenkarzinome (andere LuCA). Eine exaktere Einteilung letzterer Gruppe ist aufgrund der kleinen Fallzahlen der selteneren NSCLC nicht sinnvoll. Beim Grading, der Einteilung des Grades der Entdifferenzierung durch den Pathologen, hat sich die Einteilung G1 – hochdifferenziert, G2 – mittelgradig differenziert, G3 – niedriggradig differenziert, G4 – entdifferenziert bewährt. Besonders im angloamerikanischen Raum werden die Tumoren jedoch nur noch von G1 – G3 klassifiziert, sodass in den Auswertungen deshalb und aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Gruppe der G4 Grad stets zur Gruppe der G3-Tumoren gezählt wird. Im Subkollektiv Rh ee finden sich 298 Angaben zum Grading, bei Rh Ex 103 Angaben.

**Tabelle 18: Tumorhistologie und Grading**

	Rh ee (n = 387)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 130)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)	in % <sup>a</sup>
<b>Histologie<sup>1</sup></b>	p = 0,825					
- Plattenepithel-CA	144	37,21	51	39,23	195	37,72
- Adeno-CA	182	47,03	57	43,85	239	46,23
- Großzelliges CA	33	8,53	10	7,69	43	8,32
- andere LuCA	28 <sup>b</sup>	7,24	12 <sup>c</sup>	9,23	40	7,73
<b>Grading<sup>2</sup></b>	p = 0,863					
- G1	10	3,36	4	3,88	14	3,49
- G2	124	41,61	41	39,81	165	41,15
- G3 & G4	164	55,03	58	56,31	222	55,36

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>2</sup> Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> davon 7 adenosquamöse Karzinome, 4 Karzinoide, 4 atypische Karzinoide, 3 näher klassifizierte NSCLC Subtypen, 8 nicht näher klassifizierte NSCLC Subtypen, 3 nicht näher klassifizierte Lungenkarzinome<sup>c</sup> davon 4 adenosquamöse Karzinome, 1 Karzinoid, 1 atypisches Karzinoid, 2 näher klassifizierte NSCLC Subtypen, 3 nicht näher klassifizierte NSCLC Subtypen

Das insgesamt häufige Auftreten niedriger Tumorstadien (Stadium I und II) im Rhesuskollektiv teilt sich homogen auf die Subkollektive Rh ee und Rh Ex auf. Ebenfalls findet sich kumuliert eine nahezu identische Auftretenshäufigkeit der hohen Stadien (Stadium III und IV) in beiden Subkollektiven.

Auch die Verteilung der Tumorhistologien und des Tumorgradings unter den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex ist gleichmäßig und weist keine signifikanten Differenzen auf.

#### 4.3.1.6. Tumorlokalisierung

Die Tumorlokalisierung kann Auswirkungen auf das Metastasierungsverhalten oder die Invasion in Fremdgewebe haben. Aus diesem Grund ist die Seitenzuordnung, die Lappenzuordnung bei eindeutiger Seitenzuordnung (rechts/ links) und der Tumorausprung (zentral/ hilär/ peripher/ Pancoast/ multipel) zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex zu vergleichen.

Bezüglich der Lungenseite zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im  $\chi^2$ -Test für nominale Variablen bei unabhängigen Stichproben. Eine Tabelle findet sich im Anhang (**Tabelle 44**).

Bei eindeutiger Seitenzuordnung kann auch eine Lappenzuordnung getroffen werden. Für zentrale Tumoren sowie multiple Tumoren waren häufig uneinheitliche Daten erhoben worden. Die Verteilung der Lappen zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex erfolgte gleichmäßig ( $\chi^2$ -Test  $p = 0,891$ ) (vgl. Anhang, **Tabelle 45**).

Die homogene Trennung der Lappen spezifisch nach Lungenseite (linksseitig  $\chi^2$ -Test  $p = 0,563$ ; rechtsseitig  $\chi^2$ -Test  $p = 0,691$ ) findet sich im Anhang in **Tabelle 46** und **Abbildung 43**.

In 431 Fällen konnte eindeutig der Tumorursprung geklärt werden. Die kategoriale Variable Tumorursprung beinhaltete die Einteilung nach zentralem, hilärem oder peripherem Tumor sowie den Pancoast-Tumoren und den multiplen Tumoren. Auch bezüglich des Tumorursprungs zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Kollektiven ( $\chi^2$ -Test  $p = 0,687$ ) (vgl. Anhang, **Tabelle 47**).

#### **4.3.1.7. Metastasierungsverhalten fortgeschrittener Tumoren**

Nachfolgend soll das Metastasierungsverhalten (M1a und/ oder M1b) der Tumoren in den Kollektiven analysiert werden. Zur Signifikanztestung wird der Mann-Whitney-U-Test angewendet. In **Tabelle 19** sind zunächst die Metastasierungshäufigkeiten der einzelnen histologischen Entitäten über alle Stadien nach keiner, singulärer und multipler Metastase unter Einbezug von M1a und M1b metastasierten Tumoren dargestellt.

**Tabelle 19: Metastasierungsverhalten M1a und M1b (Stadium I-IV)**

	Rh ee	in % <sup>a</sup>	Rh Ex	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub>	in % <sup>a</sup>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>(n = 144)</b>		<b>(n = 51)</b>		<b>(n = 195)</b>	
<b>Metastasierung<sup>b,1</sup></b>	<b>p = 0,297</b>					
keine (Stadium I-III)	109	75,69	35	68,63	144	73,84
singulär	22	15,28	9	17,65	31	15,90
multipl	13	9,03	7	13,72	20	10,26
<b>Adenokarzinom</b>	<b>(n = 182)</b>		<b>(n = 57)</b>		<b>(n = 239)</b>	
<b>Metastasierung<sup>b,1</sup></b>	<b>p = 0,046</b>					
keine (Stadium I-III)	112	61,54	27	47,37	139	58,16
singulär	35	19,23	13	22,81	48	20,08
multipl	35	19,23	17	29,82	52	21,76
<b>Großzelliges Karzinom</b>	<b>(n = 33)</b>		<b>(n = 10)</b>		<b>(n = 43)</b>	
<b>Metastasierung<sup>b,1</sup></b>	<b>p = 0,921</b>					
keine (Stadium I-III)	17	51,52	5	50,00	22	51,16
singulär	7	21,21	3	30,00	10	23,26
multipl	9	27,27	2	20,00	11	25,58
<b>Gesamt</b>	<b>(n = 387)</b>		<b>(n = 130)</b>		<b>(n = 517)</b>	
<b>Metastasierung<sup>b,1</sup></b>	<b>p = 0,202</b>					
keine (Stadium I-III)	254	65,63	78	60,00	332	64,22
singulär	71	18,35	25	19,23	96	18,57
multipl	62	16,02	27	20,77	89	17,21

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte

<sup>b</sup> Einbezogen sind die Metastasenlokalisationen M1a: Perikard-/ Pleuraerguss und kontralaterale Lungenmetastase sowie M1b: Fernmetastasierung

In **Tabelle 20** wurden alle Metastasenlokalisationen im Sinne der M1a und M1b Kategorie der 7. Edition des TNM-Stagings nach der IASLC getrennt nach Rh E-Faktor bezüglich singulärerem und multiplm Auftreten von Metastasen dargestellt. Eine multiple Metastasierung wurde gewertet, wenn zusätzlich zu einer singulären Metastase im Sinne der M1a- oder M1b-Situation eine weitere Metastasierung hinzugetreten ist. Es wurden nur Fälle des Stadium IV in die Berechnung miteinbezogen. Eine nicht stattgehabte Metastasierung pro Untergruppe ist in der Tabelle nicht dargestellt, liegt der Berechnung der Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test jedoch zugrunde.

Tabelle 20: Metastasierung (M1a und M1b) im Stadium IV

	Rh ee (n = 133)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 52)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 185)	in % <sup>a</sup>
<b>Pleurakarzinose<sup>b,1</sup></b>	p = 0,610					
singulär	8	6,02	7	13,46	15	8,11
multipel	19	14,29	6	11,54	25	13,51
<b>Lunge kontralat.<sup>1</sup></b>	p = 0,876					
singulär	11	8,27	4	7,69	15	8,11
multipel	16	12,03	7	13,46	23	12,43
<b>LK<sup>c</sup> Axilla &amp; Hals<sup>1</sup></b>	p = 0,195					
singulär	2	1,50	-	0,00	2	1,08
multipel	8	6,02	7	13,46	15	8,11
<b>Knochen<sup>1</sup></b>	p = 0,979					
singulär	23	17,29	3	5,77	26	14,05
multipel	34	25,56	17	32,69	51	27,57
<b>Leber<sup>1</sup></b>	p = 0,977					
singulär	2	1,50	-	0,00	2	1,08
multipel	19	14,29	8	15,38	27	14,59
<b>Nieren<sup>1</sup></b>	p = 0,132					
singulär	1	0,75	-	0,00	1	0,54
multipel	-	0,00	2	3,85	2	1,08
<b>Nebennieren<sup>1</sup></b>	p = 0,720					
singulär	7	5,26	2	3,84	9	4,86
multipel	21	15,79	10	19,23	31	16,76
<b>Milz<sup>1</sup></b>	p = 0,274					
singulär	-	0,00	1	1,92	1	0,54
multipel	5	3,76	3	5,77	8	4,32
<b>LK<sup>c</sup> abd./inguin.<sup>1</sup></b>	p = 0,367					
singulär	1	0,75	-	0,00	1	0,54
multipel	9	6,77	2	3,85	11	5,95
<b>Abdomen sonst.<sup>1</sup></b>	p = 0,531					
singulär	1	0,75	-	0,00	1	0,54
multipel	4	3,01	1	1,92	5	2,70
<b>ZNS<sup>1</sup></b>	p = 0,006					
singulär	14	10,53	8	15,38	22	11,89
multipel	16	12,03	14	26,92	30	16,22
<b>Haut und Muskel<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
singulär/ multipel	-	0,00	-	0,00	-	0,00
<b>Andere<sup>1</sup></b>	p = 0,985					
singulär	1	0,75	-	0,00	1	0,54
multipel	7	5,26	3	5,77	10	5,41

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte in Stadium IV

<sup>b</sup> Pleurakarzinose und maligner Pleura- und Perikarderguss

<sup>c</sup> LK: Lymphknoten

Die in der entsprechenden Kategorie nicht metastasierte Fälle sind nicht dargestellt.



Bezüglich der Haut- und Muskelmetastasierung liegt im Rhesusgesamtkollektiv kein Fall vor.

Nur in der Subgruppe der ZNS-Metastasierung findet sich im Rh Ex-Kollektiv eine signifikant häufigere multiple Metastasierung (Mann-Whitney-U  $p = 0,006$ ).

In **Tabelle 20** ist eine Aufspaltung der Fernmetastasen nach der Histologie entsprechend der Rhesus E-Trägerschaft aufgezeigt. Eine Darstellung über das Gesamtkollektiv findet sich im Anhang in **Tabelle 48**. Von der signifikant erhöhten ZNS-Metastasierung vor allem bei Rh Ex-Trägern gegenüber Rh ee-Trägern findet sich der Effekt im Adenokarzinomkollektiv. Die Haut- und Muskelmetastasierung wurde wegen nicht vorliegender Fälle weggelassen. Eine Signifikanz im allgemeinen Mann-Whitney-U-Test der Nierenmetastasen beim großzelligen Karzinom wurde in Fisher's exaktem Test nicht bestätigt. Die signifikante Verteilung der axillären und nuchalen Lymphknoten in der Gruppe der anderen Lungenkarzinome muss unter Betrachtung der Fallzahl und Heterogenität kritisch gesehen werden.

**Tabelle 22** zeigt die ZNS-Metastasierung getrennt nach Histologie unter Einfluss des Grades der Entdifferenzierung. Nicht dargestellt sind die Gruppe der ‚anderen Lungenkarzinome‘, die bezüglich der Gruppe G1 & G2 und der Gruppe „keine Angabe“ ein  $p = 1,000$  nach Fisher's exaktem Test aufweisen. Für G3 & G4 kann aufgrund mangelnder ZNS-Metastasierung kein  $p$  ausgegeben werden.

Die „anderen Lungenkarzinome“ wurden ebenfalls aus der Darstellung ausgeschlossen.

Tabelle 21: Fernmetastasierung (M1b) getrennt nach Histologie

	Plattenepithelkarzinom		Adenokarzinom		Großzelliges Karzinom		Anderes Lungenkarzin.	
	Rh ee (n = 30)	Rh Ex (n = 12)	Rh ee (n = 57)	Rh Ex (n = 24)	Rh ee (n = 16)	Rh Ex (n = 4)	Rh ee (n = 9)	Rh Ex (n = 1)
<b>LK<sup>a</sup> axillär/nuchal<sup>1</sup></b>	p = 0,299		p = 0,415		p = 0,617		<b>p = 0,025</b>	
keine	28	10	51	20	15	4	8	0
singulär	1	0	3	1	0	0	1	0
multipel	1	2	3	3	1	0	0	1
<b>Knochen<sup>1</sup></b>	p = 0,673		p = 0,216		p = 0,737		p = 0,264	
keine	14	6	28	11	10	3	3	1
singulär	8	4	18	2	2	0	2	0
multipel	8	2	11	11	4	1	4	0
<b>Leber<sup>1</sup></b>	p = 0,966		p = 0,988		p = 0,542		p = 0,617	
keine	25	10	45	19	14	3	7	1
singulär	1	0	1	0	0	0	0	0
multipel	4	2	11	5	2	1	2	0
<b>Nieren<sup>1</sup></b>	p = 0,527		p = 0,123		p = 0,046 <sup>b</sup>		p = 1,000	
keine	29	12	57	23	16	3	9	1
singulär	1	0	0	0	0	0	0	0
multipel	0	0	0	1	0	1	0	0
<b>Nebennieren<sup>1</sup></b>	p = 0,928		p = 0,637		p = 0,746		p = 0,127	
keine	22	9	45	18	10	2	7	0
singulär	3	1	2	0	2	1	0	0
multipel	5	2	10	6	4	1	2	1
<b>Milz<sup>1</sup></b>	p = 0,497		p = 0,378		p = 0,276		p = 0,739	
keine	29	11	55	22	15	3	8	1
singulär	0	0	0	1	0	0	0	0
multipel	1	1	2	1	1	1	1	0
<b>LK<sup>a</sup> abd./inguinal<sup>1</sup></b>	p = 0,674		p = 0,637		p = 0,468		p = 1,000	
keine	26	11	53	23	14	4	9	1
singulär	1	0	1	0	0	0	0	0
multipel	3	1	3	1	2	0	0	0
<b>Abdomen sonstige<sup>1</sup></b>	p = 0,365		p = 0,123		p = 0,468		p = 0,739	
keine	28	12	57	23	14	4	8	1
singulär	1	0	0	0	0	0	0	0
multipel	1	0	0	1	2	0	1	0
<b>ZNS<sup>1</sup></b>	p = 0,267		<b>p = 0,001</b>		p = 0,366		p = 0,617	
keine	25	8	43	9	7	1	7	1
singulär	3	3	6	4	5	1	2	0
multipel	2	1	8	11	4	2	0	0
<b>Andere<sup>1</sup></b>	p = 0,527		p = 0,986		p = 1,000		p = 1,000	
keine	29	12	50	21	16	4	9	1
singulär	1	0	2	1	0	0	0	0
multipel	0	0	5	2	0	0	0	0

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>a</sup> LK: Lymphknoten

**grau hinterlegt:** signifikante Unterschiede in der absoluten Verteilungshäufigkeit

<sup>b</sup> Fisher's exakter Test (da keine singuläre Metastase vorhanden) p = 0,200

Die Kategorie Haut & Muskel wurde aufgrund fehlender Metastasierung nicht einbezogen

Tabelle 22: Einfluss des Gradings auf die ZNS-Metastasierungshäufigkeit

	Rh ee	in % <sup>a</sup>	Rh Ex	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub>	in % <sup>a</sup>
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>(n = 144)</b>		<b>(n = 51)</b>		<b>(n = 195)</b>	
<b>G1 &amp; G2<sup>1</sup></b>	p = 0,478					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	49	98,0	18	94,7	67	97,1
ZNS-Metastase	1	2,0	1	5,3	2	2,9
<b>G3 &amp; G4<sup>1</sup></b>	p = 0,120					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	60	96,8	20	87,0	80	94,1
ZNS-Metastase	2	3,2	3	13,0	5	5,9
<b>keine Angabe<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	30	93,8	9	100,0	39	95,1
ZNS-Metastase	2	6,3	-	0,0	2	4,9
<b>Adenokarzinom</b>	<b>(n = 182)</b>		<b>(n = 57)</b>		<b>(n = 239)</b>	
<b>G1 &amp; G2<sup>1</sup></b>	p = 0,059					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	65	91,5	15	75,0	80	87,9
ZNS-Metastase	6	8,5	5	25,0	11	12,1
<b>G3 &amp; G4<sup>1</sup></b>	p = 0,005					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	66	93,0	18	69,2	84	86,6
ZNS-Metastase	5	7,0	8	30,8	13	13,4
<b>keine Angabe<sup>1</sup></b>	p = 0,292					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	37	92,5	9	81,8	46	90,2
ZNS-Metastase	3	7,5	2	18,2	5	9,8
<b>Großzelliges Karzinom</b>	<b>(n = 33)</b>		<b>(n = 10)</b>		<b>(n = 43)</b>	
<b>G1 &amp; G2<sup>1</sup></b>	p = -					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	1	100,0	1	100,0	2	100,0
ZNS-Metastase	-	0,0	-	0,0	-	0,0
<b>G3 &amp; G4<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	16	80,0	4	80,0	20	80,0
ZNS-Metastase	4	20,0	1	20,0	5	20,0
<b>keine Angabe<sup>1</sup></b>	p = 1,000					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	7	58,3	2	50,0	9	56,3
ZNS-Metastase	5	41,7	2	50,0	7	43,8
<b>Gesamt</b>	<b>(n = 387)</b>		<b>(n = 130)</b>		<b>(n = 517)</b>	
<b>G1 &amp; G2<sup>1</sup></b>	p = 0,120					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	126	94,0	39	86,7	165	92,2
ZNS-Metastase	8	6,0	6	13,3	14	7,8
<b>G3 &amp; G4<sup>1</sup></b>	p = 0,005					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	153	93,3	46	79,3	199	89,6
ZNS-Metastase	11	6,7	12	20,7	23	10,4
<b>keine Angabe<sup>1</sup></b>	p = 0,748					
keine ZNS-Met. <sup>b</sup>	78	87,6	23	85,2	101	87,1
ZNS-Metastase	11	12,4	4	14,8	15	12,9

<sup>1</sup> Fisher's exakter Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte<sup>b</sup> Met.: Metastase

#### 4.3.1.8. Blutgruppenverteilung

Bezüglich des AB0- und des Kell-Systems zeigen sich in den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex keine signifikanten Unterschiede.

Bei einem  $p = 1,000$  teilt sich das Kell-System exakt homogen auf. Im AB0-System wird ersichtlich, dass in der Rh Ex Gruppe anteilig weniger Blutgruppe 0-, AB- und B-Träger vorhanden sind bei gleichzeitiger Anhäufung der Patienten mit Blutgruppe A (53,08 %) im Gegensatz zur Rh ee Gruppe (Blutgruppe A: 45,08 %). Die Rh ee Gruppe entspricht weitgehend der allgemeinen Verteilung, die Wagner et al. 1995 in Baden-Württemberg für ein deutsches Kollektiv feststellten [213].

**Tabelle 23: Blutgruppenverteilung**

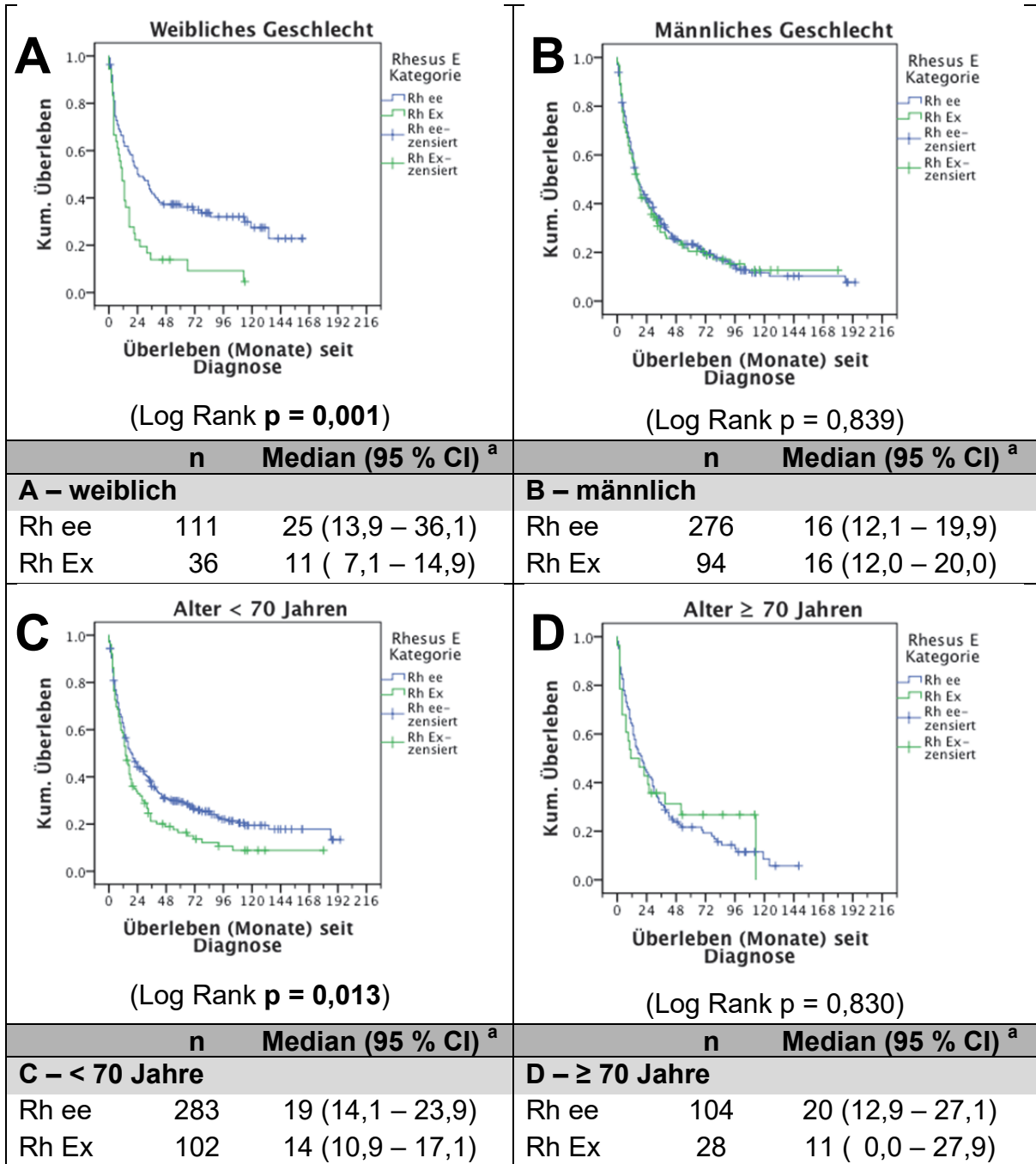
	Rh ee (n = 387)		Rh Ex (n = 130)		Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)		Wagner et al., 1995 in %
	abs.	in % <sup>a</sup>	abs.	in % <sup>a</sup>	abs.	in % <sup>a</sup>	
<b>AB0-System<sup>1</sup></b>	p = 0,330						
0	149	38,60	46	35,38	195	37,79	41,21
A	174	45,08	69	53,08	243	47,09	43,26
AB	18	4,66	3	2,31	21	4,07	4,82
B	45	11,66	12	9,23	57	11,05	10,71
<b>Kell-System<sup>2</sup></b>	p = 1,000						
positiv (KK/Kk)	14	9,79	5	9,43	19	9,69	7,82
negativ (kk)	129	90,21	48	90,57	177	90,31	92,18

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test  
<sup>2</sup> Fisher's exakter Test  
<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

#### 4.3.2. Univariate Überlebensanalysen der Subkollektive Rh ee und Rh Ex

Die Signifikanztestung des Überlebens der Subkollektive Rh ee und Rh Ex erfolgt mittels Log Rank-Test für zensierte Daten in der Kaplan-Meier-Überlebensstatistik. Ausgegeben werden die Mediane des Überlebens samt 95 % Konfidenzintervall sowie die Kaplan-Meier-Kurven jeweils getrennt nach den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex.

4.3.2.1. Stammdaten, Rauchstatus und -dosis



**Abbildung 15: Überlebensanalyse getrennt nach Geschlecht und Alter**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

In **Abbildung 15** und **Tabelle 24** wird ersichtlich, dass bezüglich einiger Faktoren der Stammdaten signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Subgruppierungen Rh ee und Rh Ex bestehen, deren relative Gleichverteilung jedoch zuvor dargestellt wurde. **Abbildung 15** stellt die Parameter Geschlecht und Alter

(getrennt zwischen dem 70. Lebensjahr) dar, **Tabelle 24** die Parameter Rauchstatus sowie Rauchdosis. Die Kaplan-Meier-Kurven der Daten aus selbiger Tabelle finden sich im Anhang in **Abbildung 48** bis **Abbildung 49**. Ebenso findet sich in **Abbildung 47** eine Darstellung des Body-Mass-Index.

**Tabelle 24: Überlebensanalyse von Rauchstatus und -dosis**

	Log Rank	Rh ee (n = 387) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 130) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>Rauchstatus<sup>1</sup></b>				
nein	p = 0,725	33 (14,4 – 51,6)	19 ( 3,5 – 34,5)	29 (12,4 – 45,6)
ja	p = 0,100	18 (13,9 – 22,1)	14 (10,6 – 17,4)	16 (13,1 – 18,9)
<b>Rauchdosis<sup>1</sup></b>				
py k.A. <sup>c</sup>	p = 0,252	16 ( 7,6 – 24,4)	35 ( 0,0 – 76,9)	16 (12,9 – 19,1)
< 20 py	p = 0,855	30 ( 7,9 – 52,1)	17 ( 8,5 – 25,5)	22 ( 2,4 – 41,6)
20–40 py	<b>p = 0,028</b>	23 (14,3 – 31,7)	10 ( 6,2 – 13,8)	16 ( 9,9 – 22,1)
> 40 py	p = 0,603	14 (10,3 – 17,7)	17 (11,8 – 22,2)	15 (11,9 – 18,1)

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>a</sup> Anteilige Angaben bei Fällen mit vorhandenen Daten

<sup>b</sup> Angabe in kg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Raucher: py k.A.: keine Angabe zur Rauchdosis

#### 4.3.2.2. ECOG und Komorbiditäten

**Tabelle 25** zeigt für die ECOG Stadien 0-II keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex. Bei Gruppierung in niedrige und hohe ECOG Stadien findet sich in der Kategorie ECOG 0 und I (n = 416) ein gerade nicht mehr signifikanter Unterschied (Log Rank p = 0,0503) zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex. In der Kategorie ECOG II und III (n = 57) findet sich kein signifikanter Überlebensvorteil (Log Rank p = 0,813) für eines der Subkollektive (vgl. Anhang, **Abbildung 50**).

Anschließend finden sich in **Tabelle 26** die Überlebensunterschiede von Patienten mit vorbestehenden Komorbiditäten zwischen den Rhesussubkollektiven. Während Patienten ohne Komorbidität stets den beschriebenen Überlebensunterschied zwischen Rh ee und Rh Ex erkennen lassen (nicht

dargestellt), findet sich unter Patienten mit Komorbidität kein signifikanter Überlebensvorteil für eine Rh E Ausprägung.

**Tabelle 25: Überlebensanalyse nach ECOG-Status**

	Log Rank	Rh ee (n = 351) Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 122) Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 473) Median (95 % CI)
<b>ECOG<sup>1</sup></b>				
0	p = 0,149	26 (14,3 – 37,7)	17 (13,3 – 20,7)	22 (14,6 – 29,4)
I	p = 0,123	16 (10,9 – 21,1)	11 ( 5,7 – 16,3)	15 (11,4 – 18,6)
II	p = 0,685	9 ( 3,8 – 14,2)	4 ( 0,0 – 8,6)	9 ( 4,1 – 13,9)
III	-	2 ( 0,0 – 6,8)	-	2 ( 0,0 – 6,8)
IV	-	-	-	-

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

**Tabelle 26: Überlebensanalyse bezüglich vorhandener Komorbiditäten**

	Log Rank	Rh ee (n = 386) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 129) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 515) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>Koronare Herzkrankheit<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,885	24 (13,4 – 34,6)	18 (10,5 – 25,5)	22 (15,5 – 28,5)
<b>Arterielle Hypertonie<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,585	29 (17,6 – 40,4)	18 ( 4,0 – 32,0)	24 (15,6 – 32,4)
<b>Cerebrovaskuläre Risikofaktoren<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,970	36 (22,2 – 49,8)	21 ( 0,0 – 44,5)	33 (18,1 – 47,9)
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,446	24 (14,7 – 33,3)	18 ( 2,1 – 33,9)	21 (12,7 – 29,3)
<b>Niereninsuffizienz<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,752	24 ( 2,2 – 45,8)	13 ( 0,0 – 38,5)	24 (4,4 – 43,6)
<b>Diabetes mellitus<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,953	15 (10,9 – 19,1)	13 ( 7,0 – 19,0)	15 (11,6 – 18,4)
<b>weitere Komorbiditäten<sup>1</sup></b>				
- ja	p = 0,155	20 (15,2 – 24,8)	16 (11,3 – 20,7)	17 (13,2 – 20,8)

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>a</sup> Anteilige Angaben der Patienten mit Komorbidität

#### 4.3.2.3. Laborparameter und Tumormarker

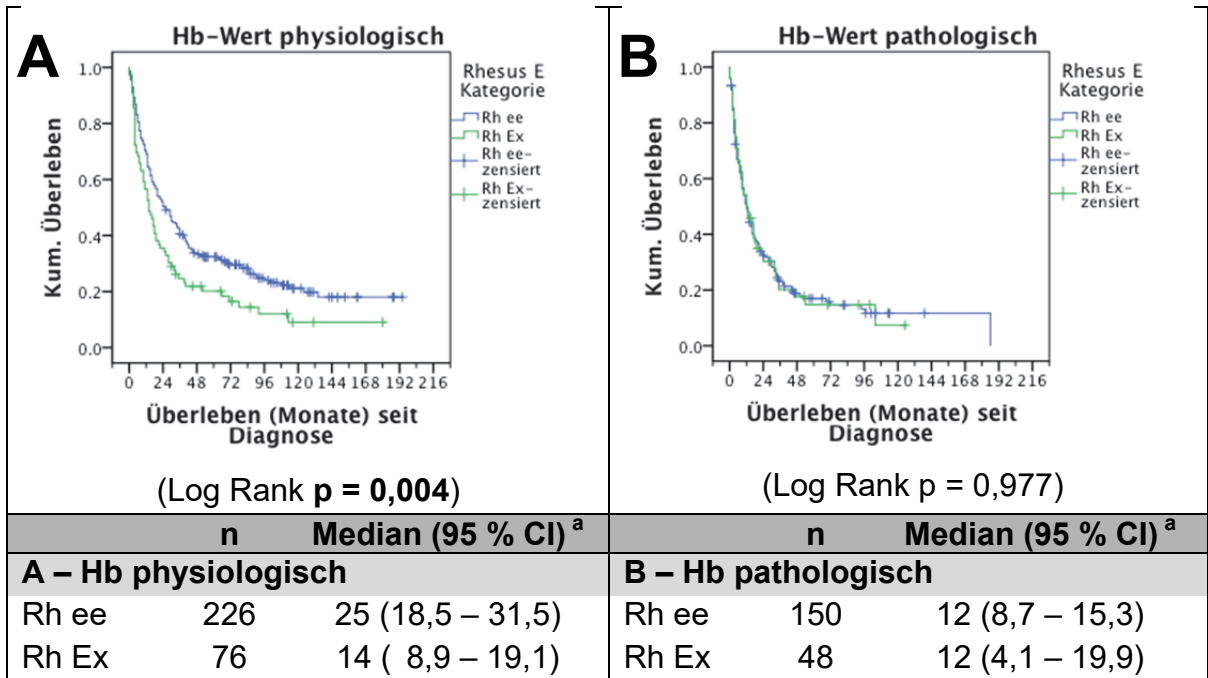
Es seien in **Tabelle 27** die physiologischen als auch pathologischen Laborparameter zwischen den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex via Log Rank Test gegen das mediane Überleben miteinander verglichen.

Der Hämoglobin-Wert und der Wert für das C-reaktive Protein werden in **Abbildung 16** und **Abbildung 17** genauer betrachtet. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven finden sich im Anhang in **Abbildung 51** und **Abbildung 52**.

Der einzige weitere Laborwert, der im pathologischen Bereich zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex signifikant unterschiedliche Überlebenskurven aufweist, ist das C-reaktive Protein (CRP) ( $p = 0,005742$ ).

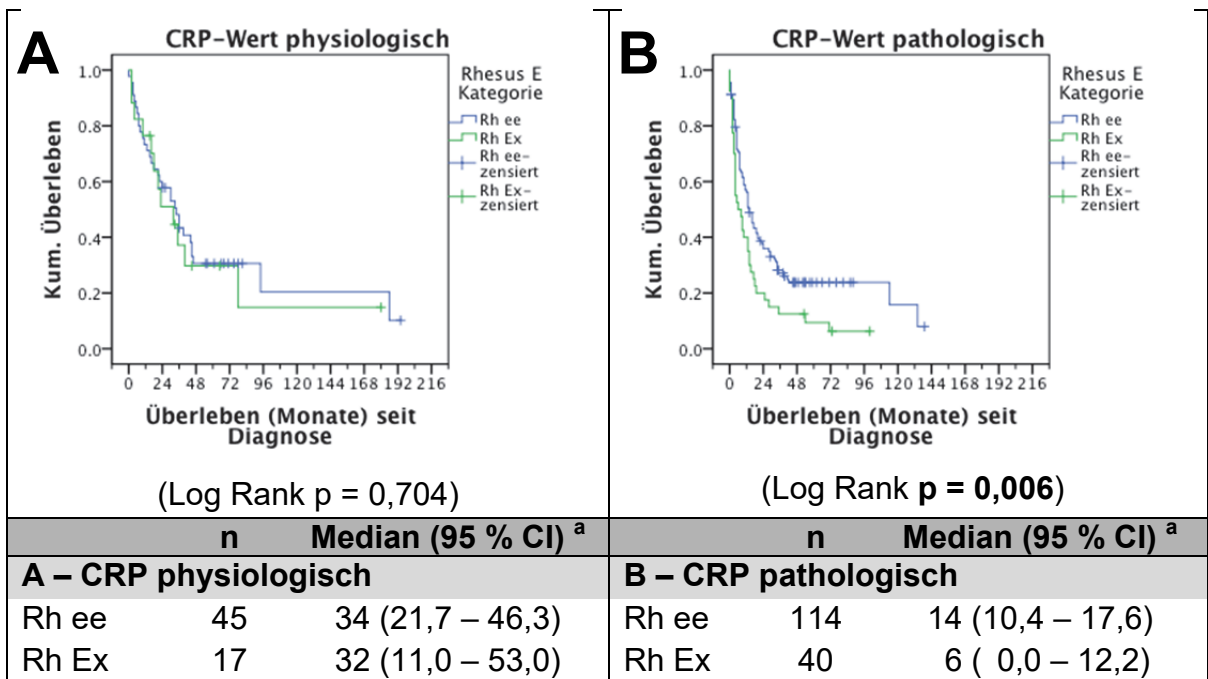
Unter den Tumormarkern findet sich das Carcinoembryonale Antigen, welches im pathologischen Bereich signifikant im Überleben zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex trennt ( $p = 0,038992$ ).





**Abbildung 16: Überlebensanalyse nach Hb-Wert**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 17: Überlebensanalyse nach CRP-Wert**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

**Tabelle 27: Überlebensanalyse bezüglich Laborparametern und Tumormarkern**

<i>gesamt n</i>	Log Rank	Rh ee (n = 387) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 130) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>Calcium<sup>1</sup></b>				
□ n = 411	p = 0,051	17 (12,0 – 22,0)	14 ( 9,1 – 18,9)	16 (13,1 – 18,9)
□ n = 54	p = 0,242	24 ( 6,5 – 41,5)	11 ( 0,9 – 21,1)	17 (11,0 – 23,0)
<b>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase<sup>1</sup></b>				
□ n = 441	p = 0,103	19 (14,5 – 23,5)	14 ( 9,9 – 18,1)	17 (13,7 – 20,3)
□ n = 40	p = 0,052	17 ( 0,0 – 45,9)	13 ( 0,0 – 30,5)	15 (10,0 – 20,0)
<b>Laktatdehydrogenase<sup>1</sup></b>				
□ n = 117	p = 0,249	30 (20,3 – 39,7)	17 ( 6,9 – 27,1)	24 (16,8 – 31,2)
□ n = 228	p = 0,396	13 ( 9,9 – 16,1)	12 ( 6,6 – 17,4)	13 (10,3 – 15,7)
<b>Alkalische Phosphatase<sup>1</sup></b>				
□ n = 242	p = 0,177	24 (17,6 – 30,4)	17 (13,2 – 20,8)	21 (15,7 – 26,3)
□ n = 222	p = 0,127	15 ( 9,9 – 20,1)	11 ( 4,8 – 17,2)	14 (10,4 – 17,7)
<b>Kreatinin<sup>1</sup></b>				
□ n = 369	<b>p = 0,001</b>	20 (15,4 – 24,6)	13 ( 8,7 – 17,3)	17 (13,9 – 20,1)
□ n = 125	p = 0,386	16 ( 6,5 – 25,5)	19 ( 0,0 – 45,0)	17 ( 8,2 – 25,8)
<b>Carcinoembryonales Antigen<sup>1</sup></b>				
□ n = 254	<b>p = 0,027</b>	31 (22,6 – 39,4)	14 ( 9,0 – 19,0)	25 (17,1 – 32,9)
□ n = 148	<b>p = 0,039</b>	13 ( 9,5 – 16,5)	11 ( 6,3 – 15,7)	13 (10,0 – 16,0)
<b>Neuronenspezifische Enolase<sup>1</sup></b>				
□ n = 312	<b>p = 0,034</b>	24 (17,4 – 30,6)	17 (12,7 – 21,3)	20 (14,9 – 25,1)
□ n = 94	p = 0,112	11 ( 6,1 – 15,9)	6 ( 0,0 – 12,8)	10 ( 5,7 – 14,3)
<b>CYFRA 21-1<sup>1</sup></b>				
□ n = 196	<b>p = 0,040</b>	35 (27,6 – 42,4)	22 (13,0 – 31,0)	33 (27,3 – 38,7)
□ n = 107	p = 0,061	7 ( 4,8 – 9,2)	4 ( 2,5 – 5,5)	7 ( 5,3 – 8,7)
<b>Leukozyten<sup>1</sup></b>				
□ n = 293	p = 0,112	25 (18,7 – 31,3)	17 (12,1 – 21,9)	22 (16,2 – 27,8)
□ n = 205	p = 0,153	12 ( 8,0 – 16,0)	10 ( 5,8 – 14,2)	11 ( 7,9 – 14,1)

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

□ physiologischer Wertebereich mit *Angabe der Gesamtanzahl n im entspr. Bereich*

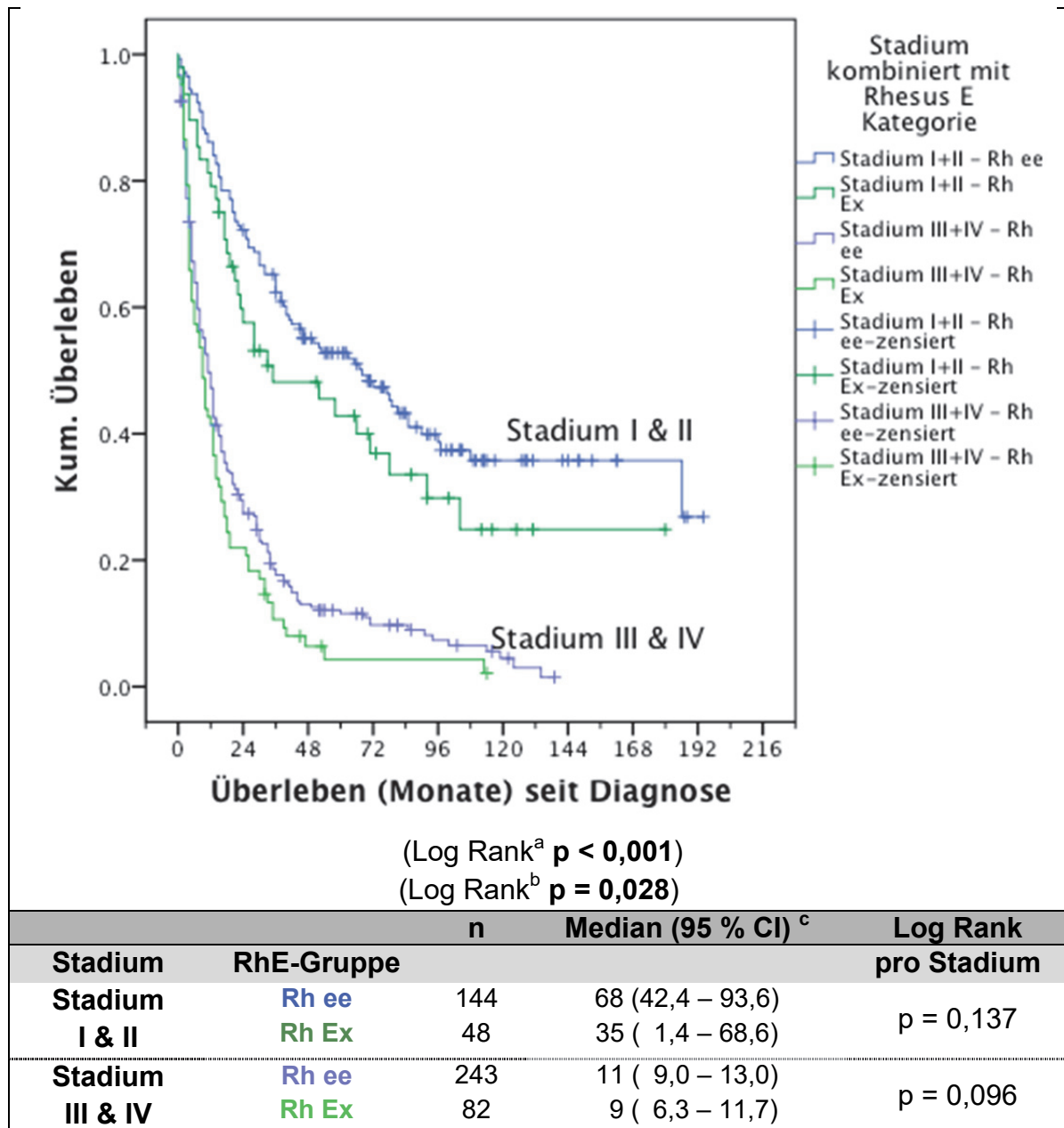
□ pathologischer Wertebereich mit *Angabe der Gesamtanzahl n im entspr. Bereich*

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>a</sup> Anteilige Angaben bei Fällen mit vorhandenen Daten

#### 4.3.2.4. Tumorstadium, -histologie und -grading

Der Vergleich der Rhesussubkollektive gegen die IASLC-Stadienkategorien Stadium I und II sowie Stadium III und IV ergibt keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Subkollektive (vgl. auch Anhang, **Abbildung 53**)



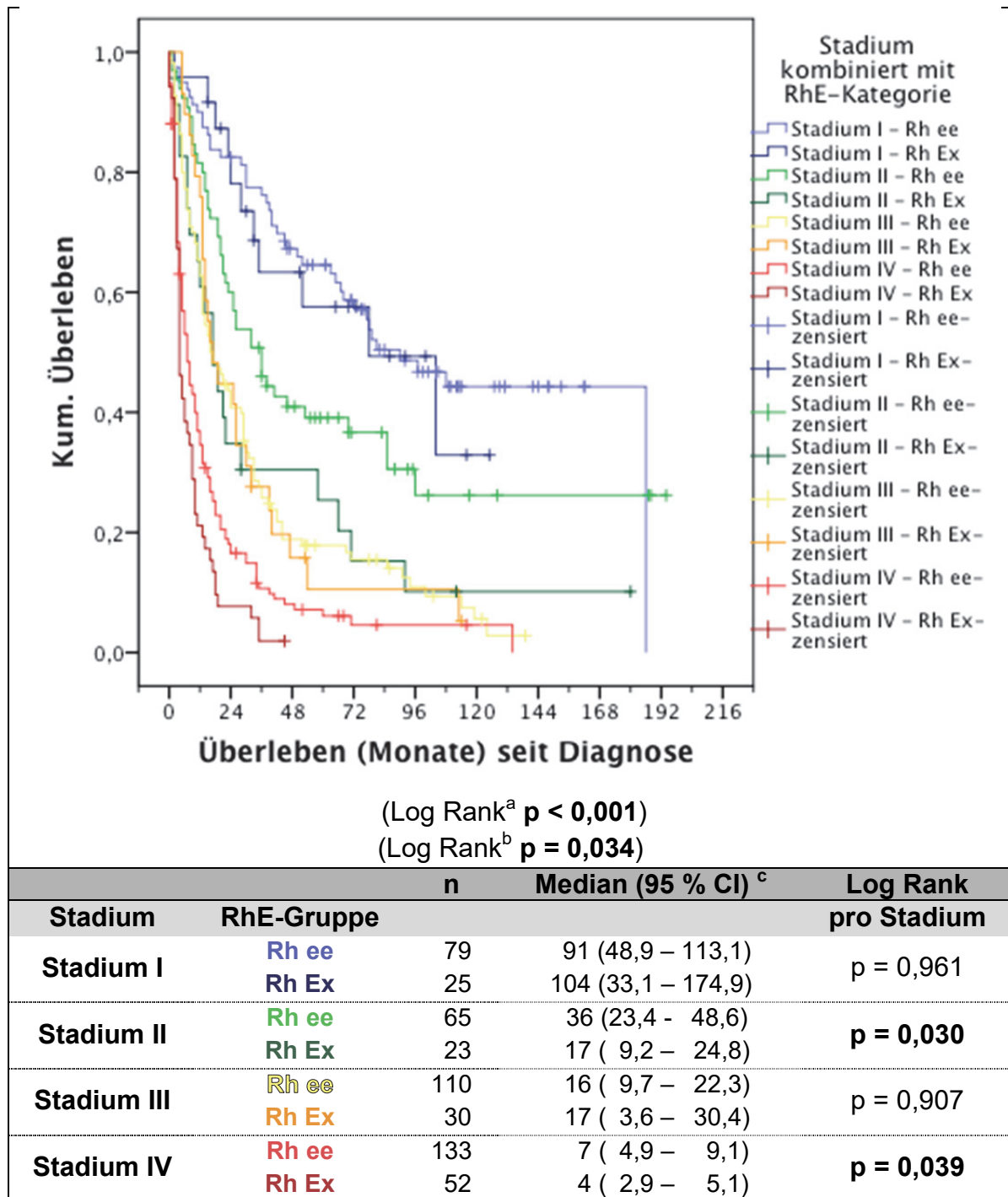
**Abbildung 18: Überlebensanalyse getrennt nach hohen gegen niedrige Stadien der IASLC (7. Edition TNM)**

<sup>a</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten der Gesamtanalyse

<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über Subkategorien der Stadien

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Eine exakte Trennung der Stadien deutet signifikante Unterschiede vorallem in Stadium II und IV an.



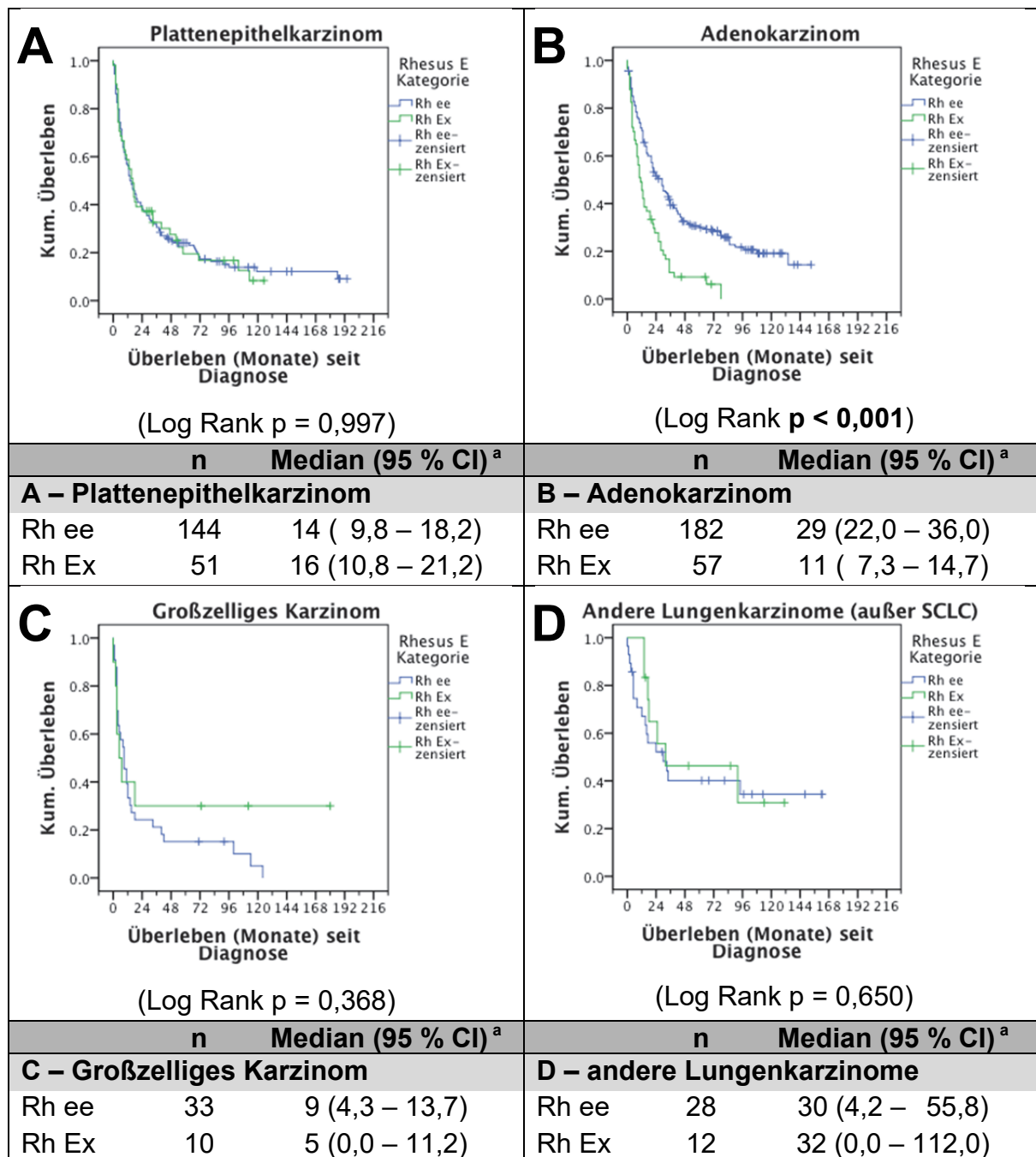
**Abbildung 19: Überlebensanalyse im exakten Tumorstadium nach IASLC (7. Edition TNM)**

<sup>a</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten der Gesamtanalyse

<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über die vier Stadienkategorien

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

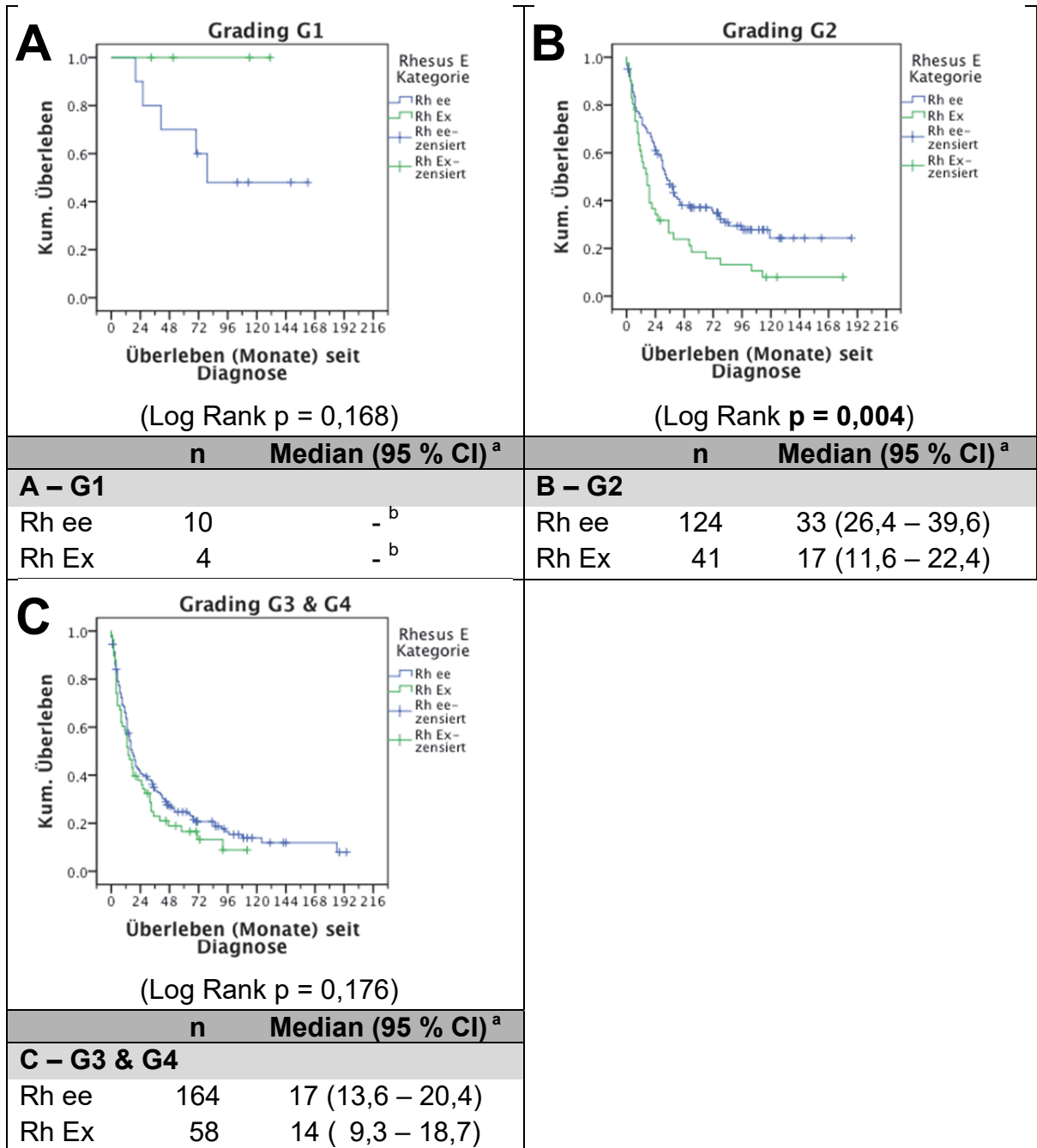
Bei der Untersuchung der Überlebensunterschiede von Rh ee zu Rh Ex zwischen den histologischen Entitäten fällt auf, dass der dargestellte Überlebensvorteil von Rh ee sich nur beim Adenokarzinom darstellt ( $p = 0,000003$ ). Insbesondere beim Plattenepithelkarzinom finden sich hingegen nahezu parallel verlaufende Kaplan-Meier-Überlebenskurven.



**Abbildung 20: Überlebensanalyse nach Histologie**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Rhesussubkollektiven finden sich im Hinblick auf den Grad der Entdifferenzierung des Tumors nur in der G2-klassifizierten Tumorgruppe ( $p = 0,0036$ ).



**Abbildung 21: Überlebensanalyse nach Grading**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> keine Angabe, da bei Rh ee nur in 5 Fällen (50 %) Ereignisse aufgetreten sind und bei Rh Ex alle Fälle zensiert sind.

#### 4.3.2.5. Tumorlokalisation

In **Abschnitt 4.3.1.6.** konnte gezeigt werden, dass zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex eine homogene Aufteilung bezüglich der Primariuslokalisation erfolgte. Die im Folgenden zu klärende Frage bezieht sich darauf, ob die Lokalisation Einfluss auf das Überleben zwischen den Rhesussubkollektiven hat. Bei getrennter Betrachtung der Lungenhälften findet sich lediglich in der linken Lungen einen signifikanten Überlebensunterschied der Subgruppen Rh ee zu Rh Ex. Alle anderen Überlebenstestungen weisen keine signifikanten Ergebnisse aus. (vgl. Anhang, **Abbildung 54**).

Die Untersuchung des Einflusses des Lappenbefalls auf die Überlebensprognose in den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex im nächsten Schritt zeigte lediglich im großen Unterlappen-Kollektiv eine signifikante Trennung des medianen Überlebens bei Aufteilung Rh ee gegen Rh Ex (Log Rank  $p = 0,036489$ ) (vgl. Anhang, **Abbildung 55** und **Abbildung 56**).

**Tabelle 28: Überlebensanalyse nach Tumorursprung**

	Log Rank	Rh ee (n = 387) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 130) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>Tumor- ursprung</b>	<b>p = 0,027<sup>2</sup></b>			
zentral	p = 0,160 <sup>1</sup>	10 ( 6,6 – 13,4)	4 ( 2,6 – 5,4)	8 ( 4,8 – 11,2)
hilär	p = 0,377 <sup>1</sup>	15 ( 9,6 – 20,4)	13 ( 9,5 – 16,5)	14 (10,0 – 18,0)
peripher	p = 0,155 <sup>1</sup>	22 (13,4 – 30,6)	17 (12,8 – 21,2)	19 (14,6 – 23,4)
Pancoast	p = 0,302 <sup>1</sup>	- <sup>b</sup>	4 (-) <sup>c</sup>	40 ( 1,0 – 79,0)
multipel	p = 0,775 <sup>1</sup>	3 ( 2,1 – 3,9)	3 (-) <sup>d</sup>	3 ( 2,3 – 3,7)

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>2</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten, zusammengefasst über alle Schichten

<sup>a</sup> Anteilige Angaben bei Fällen mit vorhandenen Daten

<sup>b</sup> Pancoast-Tumoren Rh ee: 1 Ereignis bei 3 Fällen (2 zensiert)

<sup>c</sup> Pancoast-Tumoren Rh Ex: 2 Ereignisse bei 2 Fällen

<sup>d</sup> multiple Tumoren Rh Ex: 1 Ereignis bei 1 Fall

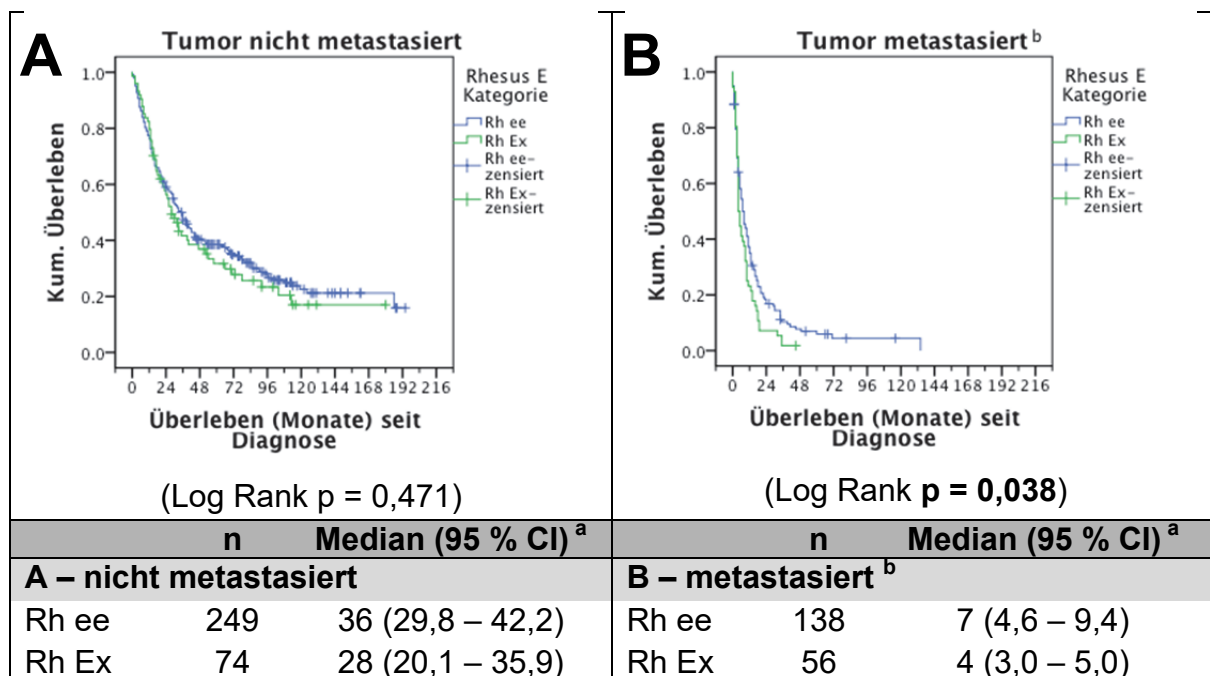
Bei der Betrachtung der Auswirkung des Tumorursprungs auf die Überlebensprognosen der Rhesussubkollektive (vgl. auch Anhang, **Abbildung 57** und

**Abbildung 58)** zeigte sich in keiner Kategorie ein signifikanter Unterschied zwischen Rh ee und Rh Ex. Zusammengefasst über alle Schichten findet sich ein ähnlich vorbekanntes  $p$  im Log Rank Test des Rhesusgesamtkollektivs, modifiziert durch die wegfallenden 86 Fälle bei fehlender Angabe.

#### 4.3.2.6. Metastasierungsverhalten

Wie in der vergleichenden Analyse ersichtlich, trat die ZNS-Metastase im Rh Ex Kollektiv signifikant häufiger als im Rh ee Kollektiv auf (vgl. **Tabelle 20**). In **Abbildung 22** ist der Einfluss der Metastasierung auf das Überleben der Subkollektive untersucht.

Während die nicht metastasierten Tumoren zwischen den Subkollektiven keine signifikante Überlebensdifferenz aufweisen ( $p = 0,471$ ), findet sich in metastasierter Situation ein signifikanter Überlebensvorteil auf Seite des Rh ee Kollektivs ( $p = 0,037847$ ). Patienten mit dem Blutgruppenmerkmal Rhesus ee lebten im Median 7 Monate nach Diagnosestellung, Patienten des Blutgruppenmerkmals Rhesus Ee oder EE hingegen lediglich 4 Monate.



**Abbildung 22: Überlebensanalyse gegen das Vorliegen von Metastasen**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> M1a/b-Situation oder ipsilaterale Lungenmetastasen (T3/ T4)



In **Tabelle 29** werden die metastasierten Fälle entsprechend ihrer Metastasenlokalisation bezüglich ihres medianen Überlebens zwischen den Rhesus-subkollektiven dargestellt.

**Tabelle 29: Überlebensanalyse nach Metastasenlokalisation**

	Log Rank	Rh ee (n = 387) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 130) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>Metastase<sup>1</sup></b>				
Pleur.E. <sup>b</sup>	p = 0,213	7 ( 3,6 – 10,4)	4 ( 3,5 – 4,5)	5 ( 3,3 – 6,7)
ipsi. L. <sup>c</sup>	p = 0,881	7 ( 3,1 – 10,9)	5 ( 3,2 – 6,8)	6 ( 3,3 – 8,7)
kontr. L. <sup>d</sup>	p = 0,364	11 ( 3,4 – 18,6)	5 ( 1,8 – 8,2)	7 ( 3,4 – 10,6)
LK axill. <sup>e</sup>	p = 0,437	16 ( 0,0 – 39,4)	10 ( 0,0 – 25,4)	10 ( 0,0 – 21,8)
LK ingu. <sup>f</sup>	p = 0,791	8 ( 0,0 – 20,4)	3 ( -)	8 ( 0,0 – 21,6)
Knochen <sup>g</sup>	p = 0,276	5 ( 3,0 – 7,0)	4 ( 1,8 – 6,2)	5 ( 3,5 – 6,5)
Leber <sup>h</sup>	p = 0,331	8 ( 0,0 – 18,0)	5 ( 0,0 – 14,7)	8 ( 0,3 – 15,7)
Nieren <sup>i</sup>	p = 0,225	8 ( -)	3 ( -)	4 ( 2,4 – 5,6)
Adrenal <sup>j</sup>	p = 0,217	3 ( 1,8 – 4,2)	4 ( 3,2 – 4,8)	3 ( 2,1 – 3,9)
Milz <sup>k</sup>	<b>p = 0,019</b>	9 ( 0,4 – 17,6)	3 ( 2,2 – 3,8)	4 ( 1,1 – 6,9)
Abd. s. <sup>l</sup>	p = 0,682	3 ( 2,1 – 3,9)	4 ( -)	3 ( 1,9 – 4,1)
ZNS <sup>m</sup>	p = 0,165	6 ( 1,7 – 10,3)	4 ( 3,4 – 4,6)	4 ( 2,9 – 5,1)
Andere <sup>n</sup>	p = 0,055	16 (10,9 – 21,1)	4 ( 2,4 – 5,6)	14 (11,0 – 17,0)

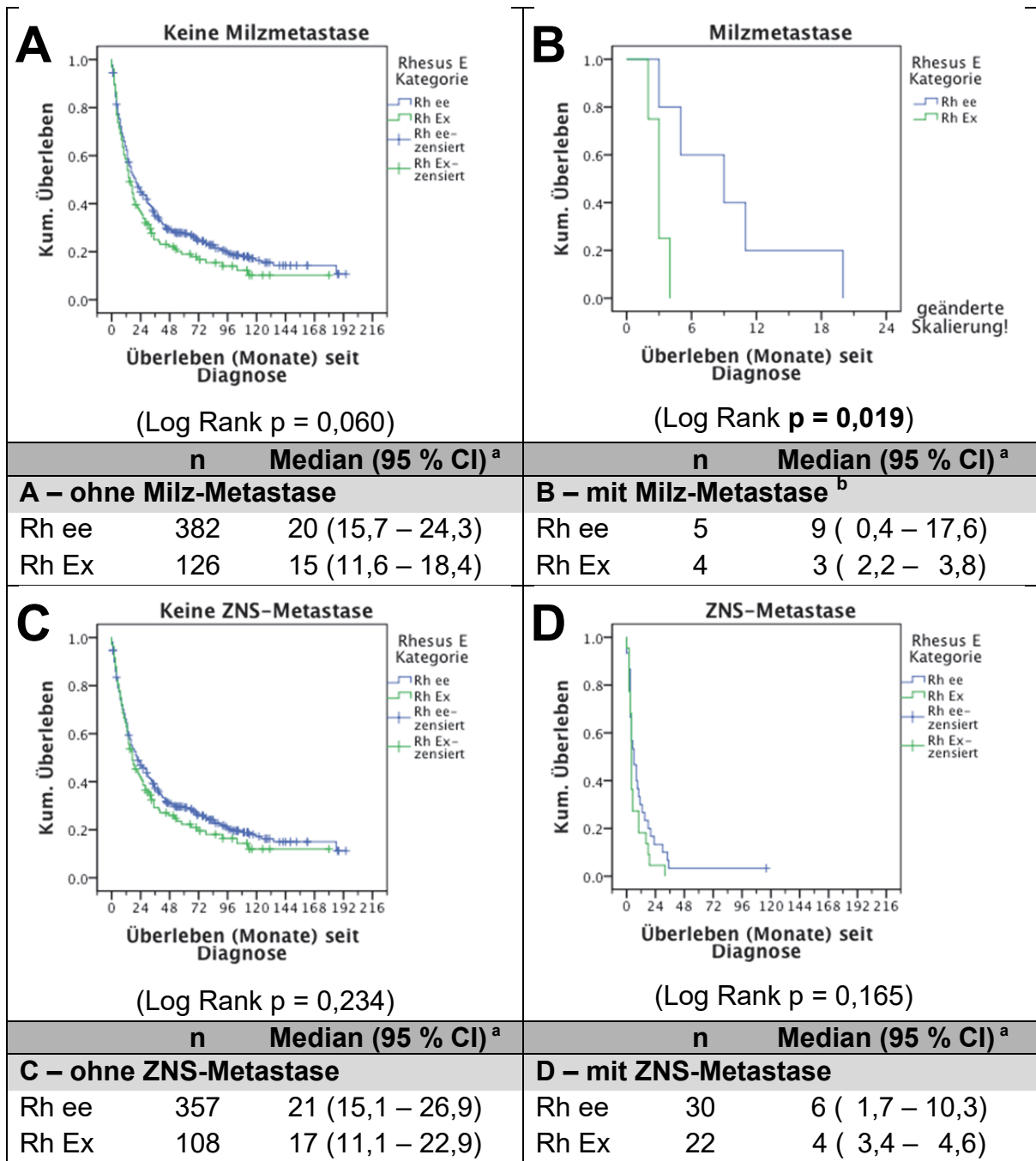
Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

<sup>a</sup> Anteilige Angaben bei Fällen mit vorhandenen Daten

<sup>b</sup> maligner Pleuraerguss/ Pleurakarzinose, <sup>c</sup> ipsilateraler Lungenbefall, <sup>d</sup> kontralateraler Lungenbefall, <sup>e</sup> Lymphknoten axillär und nuchal, <sup>f</sup> Lymphknoten abdominell und inguinal, <sup>g</sup> Knochen-, <sup>h</sup> Leber-, <sup>i</sup> Nieren-, <sup>j</sup> Nebennieren-, <sup>k</sup> Milz-, <sup>l</sup> Abdomen sonstige Metastasen, <sup>m</sup> Hirnmetastasen, <sup>n</sup> Andere Metastasen

Einzig die Milzmetastase, die im Rhesus ee Kollektiv fünf Fälle und im Rhesus Ex Kollektiv vier Fälle ausmacht, zeigt signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Kollektiven. **Abbildung 23** zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Milz- und ZNS-Metastasen.



**Abbildung 23: Überlebensanalyse nach Metastasenlokalisierung für Milz- und ZNS-Metastasen**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> Abbildung mit geänderter Skalierung

#### 4.3.2.7. Blutgruppen

Bezüglich der Blutgruppen findet sich im AB0-System in der Blutgruppe AB ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Subkollektiven. Bei einer Fallverteilung von  $n = 18$  im Rh ee Kollektiv zu  $n = 3$  im Rh Ex Kollektiv (vgl. **Tabelle 23**) muss dies zunächst relativiert werden. Weitere Assoziationen können nicht getroffen werden. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven finden sich im Anhang in **Abbildung 59** und **Abbildung 60**.

**Tabelle 30: Überlebensanalyse nach AB0- und Kell-Blutgruppensystem**

	Log Rank	Rh ee (n = 387) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh Ex (n = 130) <sup>a</sup> Median (95 % CI)	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517) <sup>a</sup> Median (95 % CI)
<b>AB0-System</b>				
O <sup>1</sup>	p = 0,103	16 (11,8 – 20,2)	14 ( 8,2 – 19,8)	16 (13,3 – 18,7)
A <sup>1</sup>	p = 0,574	21 (14,0 – 28,0)	16 (11,5 – 20,5)	19 (13,4 – 24,6)
AB <sup>1</sup>	<b>p = 0,035</b>	23 ( 0,0 – 119,4)	4 ( - )	18 ( 0,0 – 40,4)
B <sup>1</sup>	p = 0,199	26 ( 6,8 – 45,2)	13 ( 0,0 – 30,0)	23 ( 6,9 – 39,1)
<b>Kell-System</b>				
kk <sup>1</sup>	p = 0,172	22 (13,9 – 30,1)	15 ( 9,3 – 20,7)	21 (15,7 – 26,3)
Kk/ KK <sup>1</sup>	p = 0,534	30 ( 2,1 – 57,9)	16 ( 0,0 – 37,5)	30 ( 0,0 – 61,6)

Angabe des medianen Überlebens seit Diagnose in Monaten mit 95 % Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten

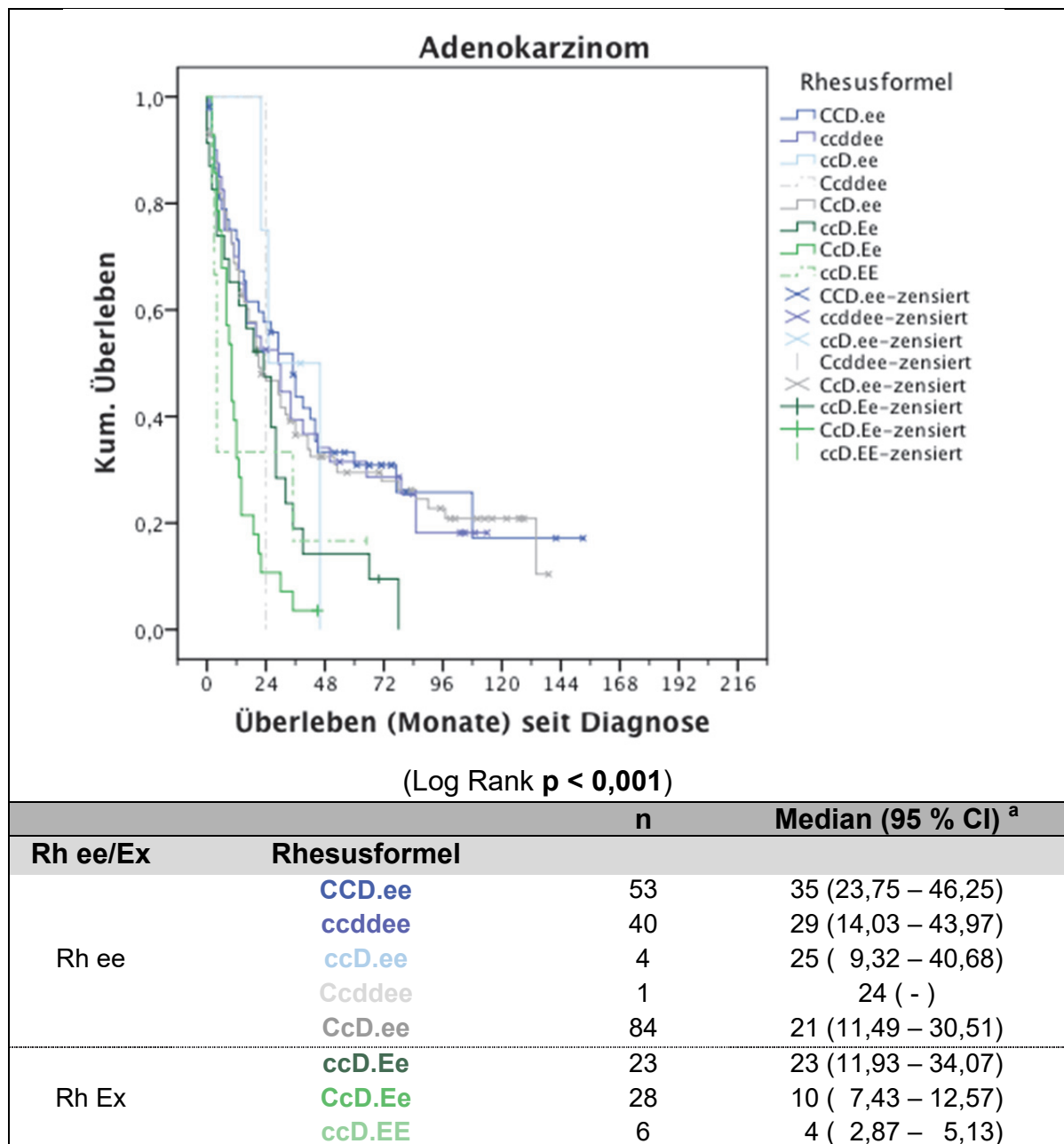
<sup>a</sup> Anteilige Angaben bei Fällen mit vorhandenen Daten

#### 4.3.3. Kombinierte univariate Überlebensanalysen

##### 4.3.3.1. Analysen am Adenokarzinom unter Berücksichtigung des RhC-Faktors

In Bezug auf **Abbildung 20 B** kann angenommen werden, dass die festgestellten Überlebensunterschiede der Subkollektive Rh ee und Rh Ex vornehmlich beim Adenokarzinom anzutreffen sind. Umso wichtiger sind nun weitergehende kombinierte univariate Überlebensanalysen mit Eingrenzung des Kollektivs auf die Rhesusblutgruppeneigenschaft und die histologische Entität Adenokarzinom.

Da die Faktoren Rhesus E und Rhesus C ein gemeinsames RhCE-Protein im tetrameren Oberflächenkomplex aus zwei RhAG-Proteinen, einem RhD-Protein und einem RhCE-Protein bilden [13, 72, 207], sei zunächst am Adenokarzinom-kollektiv untersucht, inwiefern der Rhesus C Faktor einen möglichen additiven Einfluss auf das Überleben der Patienten ausübt.

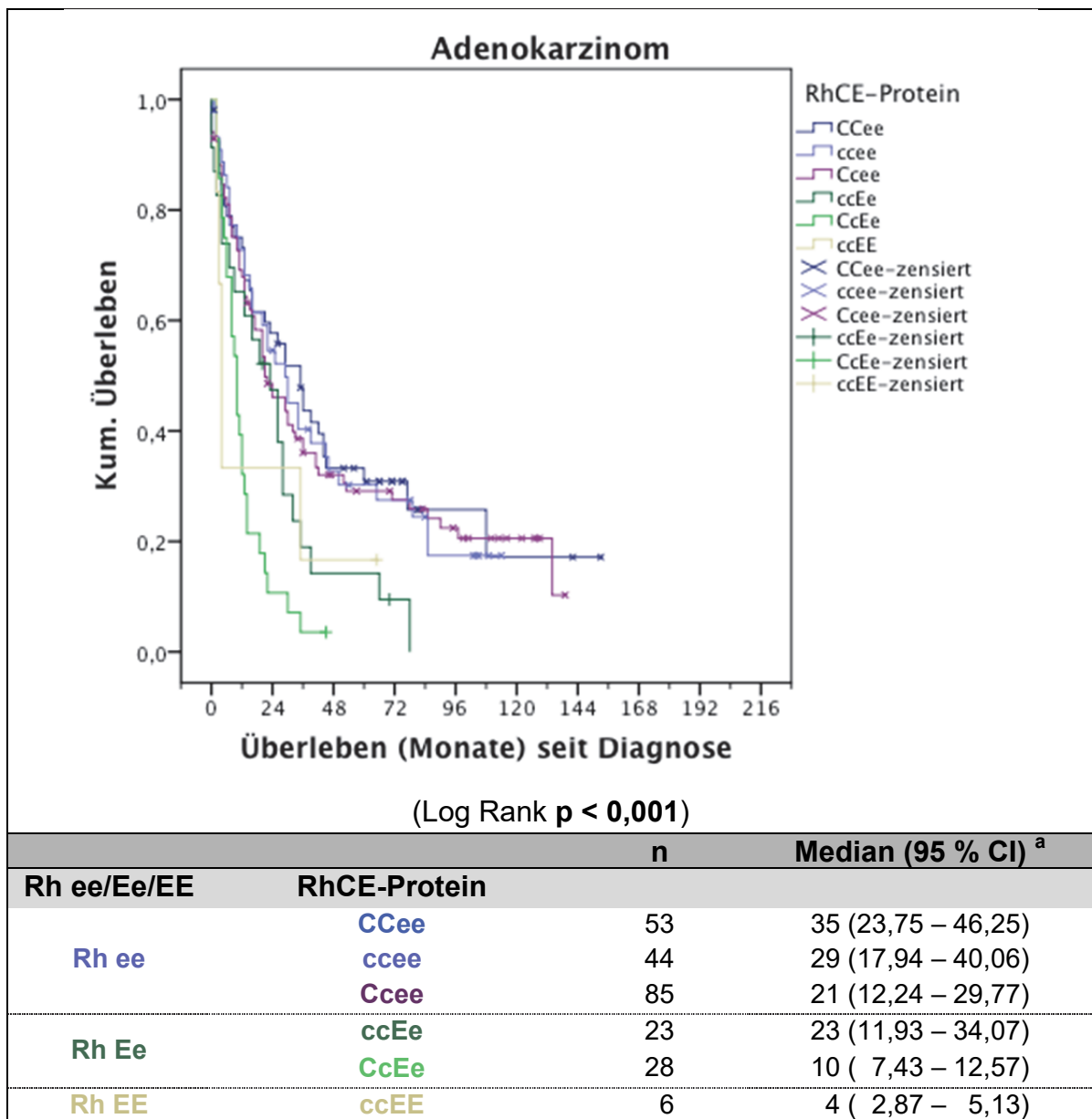


**Abbildung 24: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach Rhesusformel**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Augenscheinlich laufen die Rhesusformeln des Kollektivs Rh ee bezüglich des medianen Überlebens sehr nah beieinander. Hingegen differieren die Rhesusformeln des Rh Ex bezüglich des C-Faktors. Während ccD.Ee ein medianes Überleben von 23 Monaten vorweist, sind es bei CcD.Ee nur 10 Monate.

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde die Rhesusformel vereinfacht. Da das RhD-Protein bisher keinen Einfluss auf das Kollektiv zeigte (vgl. **Abbildung 13 B**) und die Untersuchung des RhCE-Proteins spezifischer geschehen sollte, wurde der Faktor Rhesus D im Folgenden außer Acht gelassen.



**Abbildung 25: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Proteinkonformation**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Eine gleichartige Darstellung des Überlebens über alle histologischen Entitäten getrennt nach dem RhCE-Protein findet sich in **Abbildung 61** im Anhang.

Bei Trennung des Adenokarzinomkollektivs nach Stadium ergeben sich die in **Tabelle 31** angeführten medianen Überlebenszeiten.

**Tabelle 31: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach Stadium bezüglich der RhCE-Proteinkonformation**

	RhCE-Konformation	n	Median (95 % CI) <sup>a</sup>	Log Rank <sup>1</sup>
<b>Stadium I &amp; II</b> (n = 85)	CCee	21	77 (16,6 – 137,4)	<b>p = 0,014</b>
	ccee	17	79 (57,0 – 101,0)	
	Ccee	31	78 (11,4 – 144,7)	
	ccEe	8	28 (21,7 – 34,3)	
	CcEe	7	19 ( 6,2 – 31,8)	
	ccEE	1	- <sup>b</sup>	
<b>Stadium III &amp; IV</b> (n = 154)	CCee	32	15 (6,3 – 23,2)	<b>p = 0,010</b>
	ccee	27	13 (6,2 – 19,8)	
	Ccee	54	16 (9,1 – 22,9)	
	ccEe	15	13 (0,0 – 28,1)	
	CcEe	21	8 (3,5 – 12,5)	
	ccEE	5	4 (3,1 – 4,9)	

<sup>1</sup> Log Rank-Test für zensierte Fälle

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

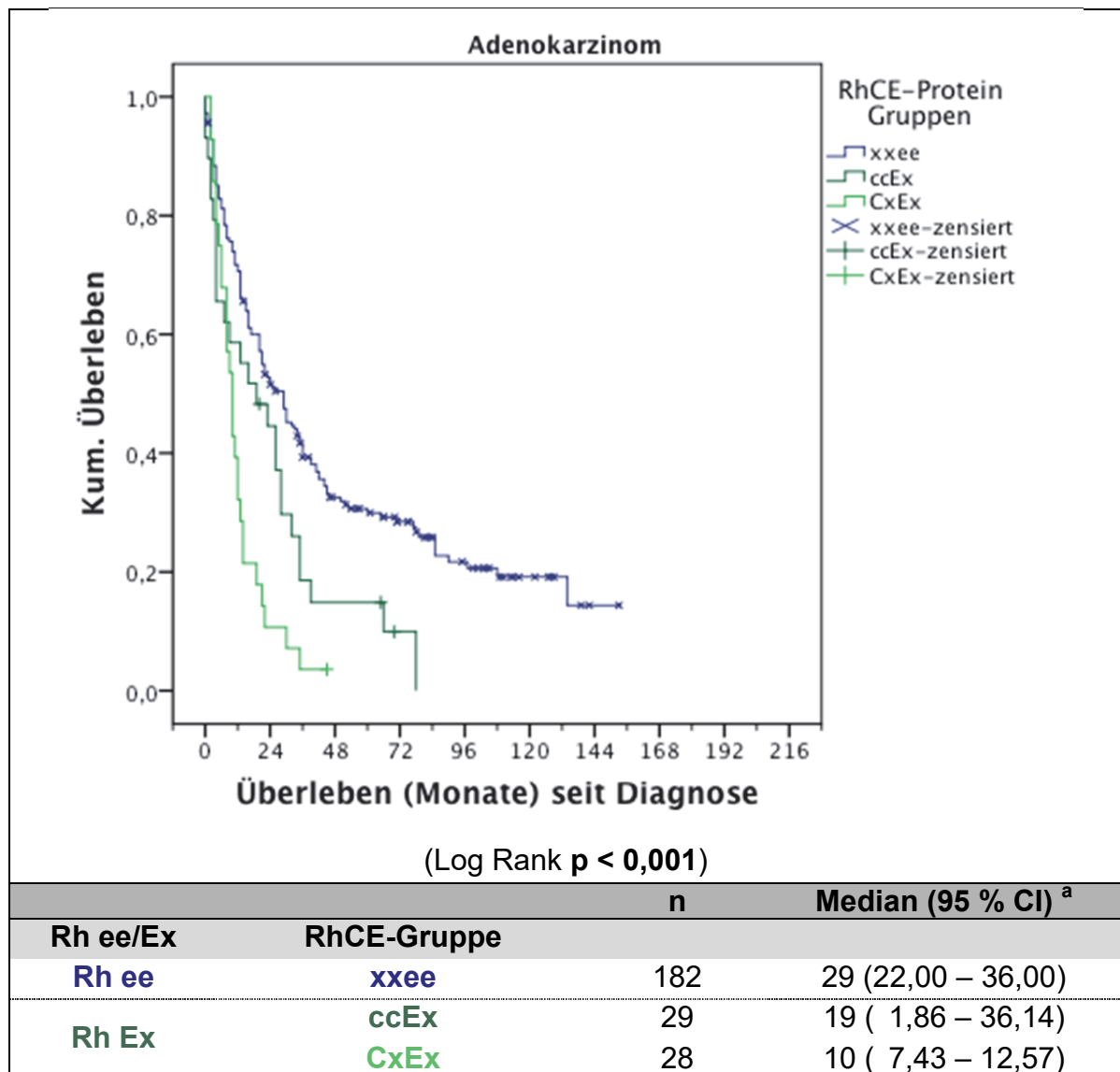
<sup>b</sup> für ccEE in Stadium I & II liegt nur 1 zensierter Fall vor

Vereinfacht man das Überlebensmodell der RhCE-Proteinkonformationen in **Abbildung 25** und **Tabelle 31**, ergeben sich drei Überlebensgruppen:

1. Die xxee Gruppe mit variabler Konfiguration der C/c-Allele,
2. Die ccEx Gruppe mit homologen c-Allelen und mindestens einem E-Allel sowie einem variablen e/E-Allel,
3. Die CxEx Gruppe mit mindestens einem C-Allel und einem variablen c/C-Allel, sowie mindestens einem E-Allel und einem variablen e/E-Allel.

Für diese Gruppen ergibt sich in der gepoolten Analyse über alle Histologien eine signifikante Trennung mit  $p = 0,023$  im Log Rank-Test. Die Signifikanz beruht bei getrennter Betrachtung der Histologien allein auf dem Adenokarzinom mit einem  $p < 0,001$ . Für das Plattenepithelkarzinom ( $p = 0,817$ ), das großzellige Karzinom ( $p = 0,662$ ) und heterogene Gruppe der anderen Lungenkarzinome ( $p = 0,902$ )

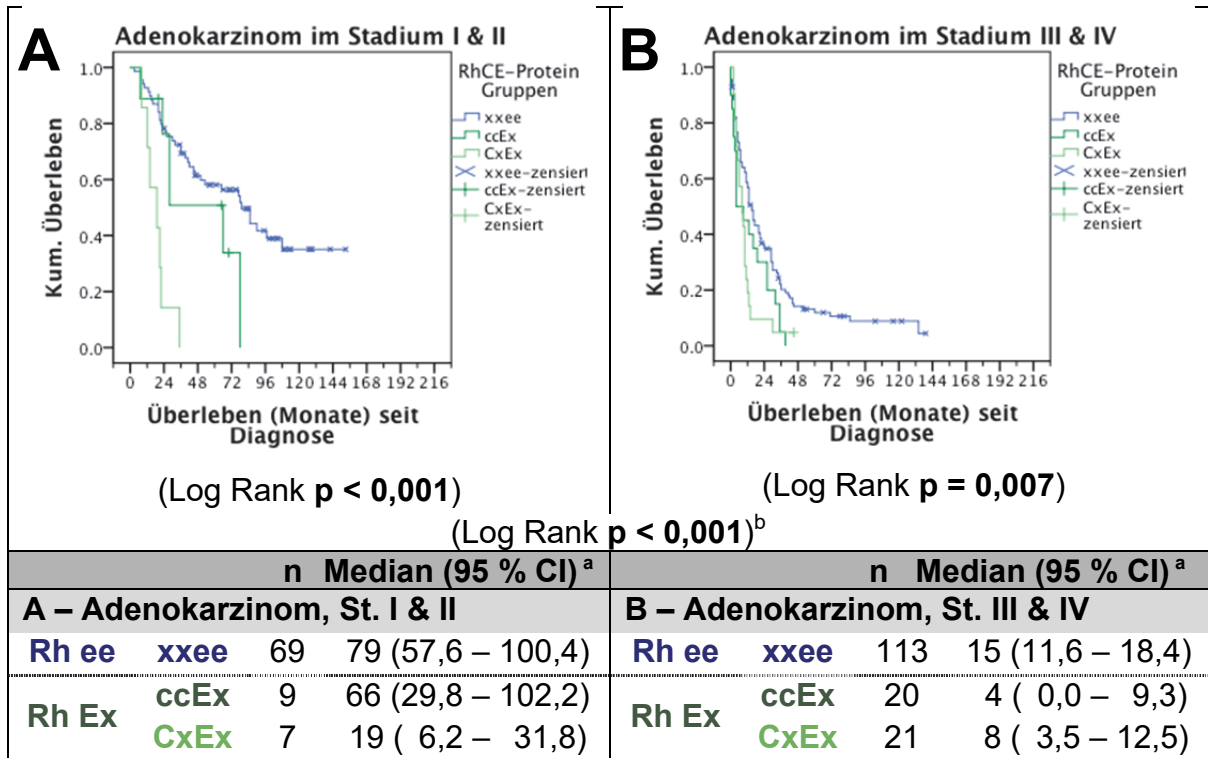
ergibt sich kein signifikanter Überlebensunterschied durch die Einteilung der Patienten in die RhCE-Protein Gruppen. Eine Darstellung der nachfolgenden Abbildung für das Gesamtkollektiv ( $p = 0,059$ ) sowie die Histologien Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom und andere Lungenkarzinome (außer SCLC) findet sich im Anhang in **Abbildung 62**.



**Abbildung 26: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Protein Gruppen getrennt**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Diese neu geschaffene Unterteilung im Adenokarzinomkollektiv soll nachfolgend nach hohen und niedrigen Stadien gemäß der 7. Edition der TNM-Klassifikation nach der IASLC dargestellt werden.



**Abbildung 27: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle nach RhCE-Protein Gruppen und Stadien getrennt**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

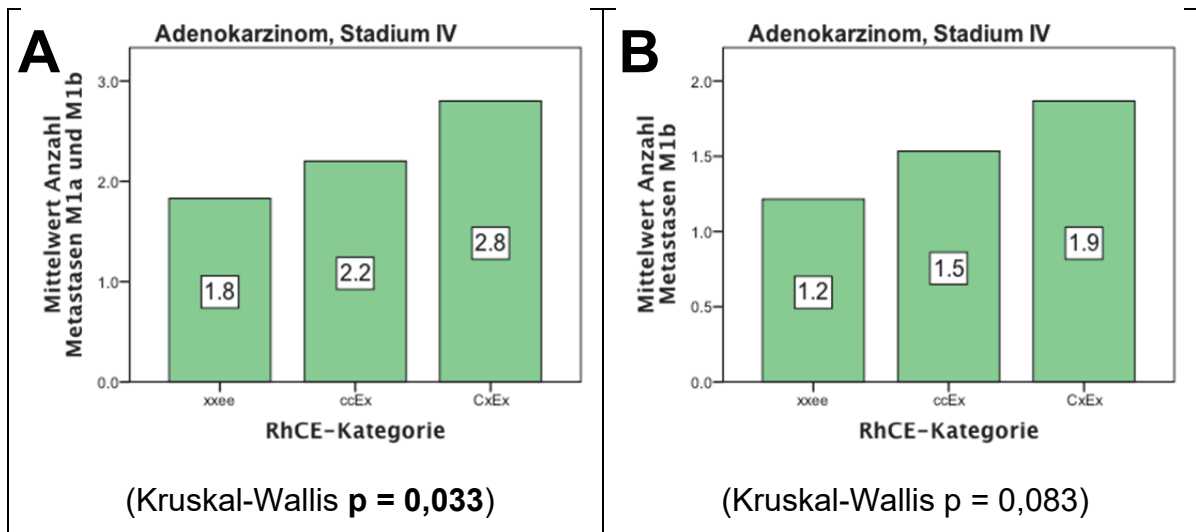
<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über Subkategorien der Stadien

Es zeigt sich eine in niedrigen als auch hohen Stadien signifikante Divergenz der Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom der RhCE-Proteinkonformation.

Wie schon zuvor betrachtet, findet sich im Adenokarzinom-Kollektiv eine Häufung von ZNS-Metastasen (vgl. **Tabelle 21**). Um zu eruieren, ob sich unter vorgegebenen RhCE-Merkmalen eine allgemeine Tendenz zur Häufung von Metastasen ergibt, wurde der Kruskal-Wallis-Test im Stadium IV gegen die Anzahl der Metastasen unter Berücksichtigung von M1a und M1b kombiniert sowie M1b allein bestimmt. **Abbildung 28** zeigt die Mittelwerte der Metastasenanzahl.

Während unter Mitberücksichtigung der M1a-Lokalisationen eine Signifikanz erreicht wird (Kruskal-Wallis  $p = 0,033$ ), lässt sich in alleiniger M1b-Situation lediglich ein nicht signifikanter Trend ausmachen.





**Abbildung 28: Metastasenanzahl bei Adenokarzinomen im Stadium IV nach RhCE-Protein Gruppen getrennt**

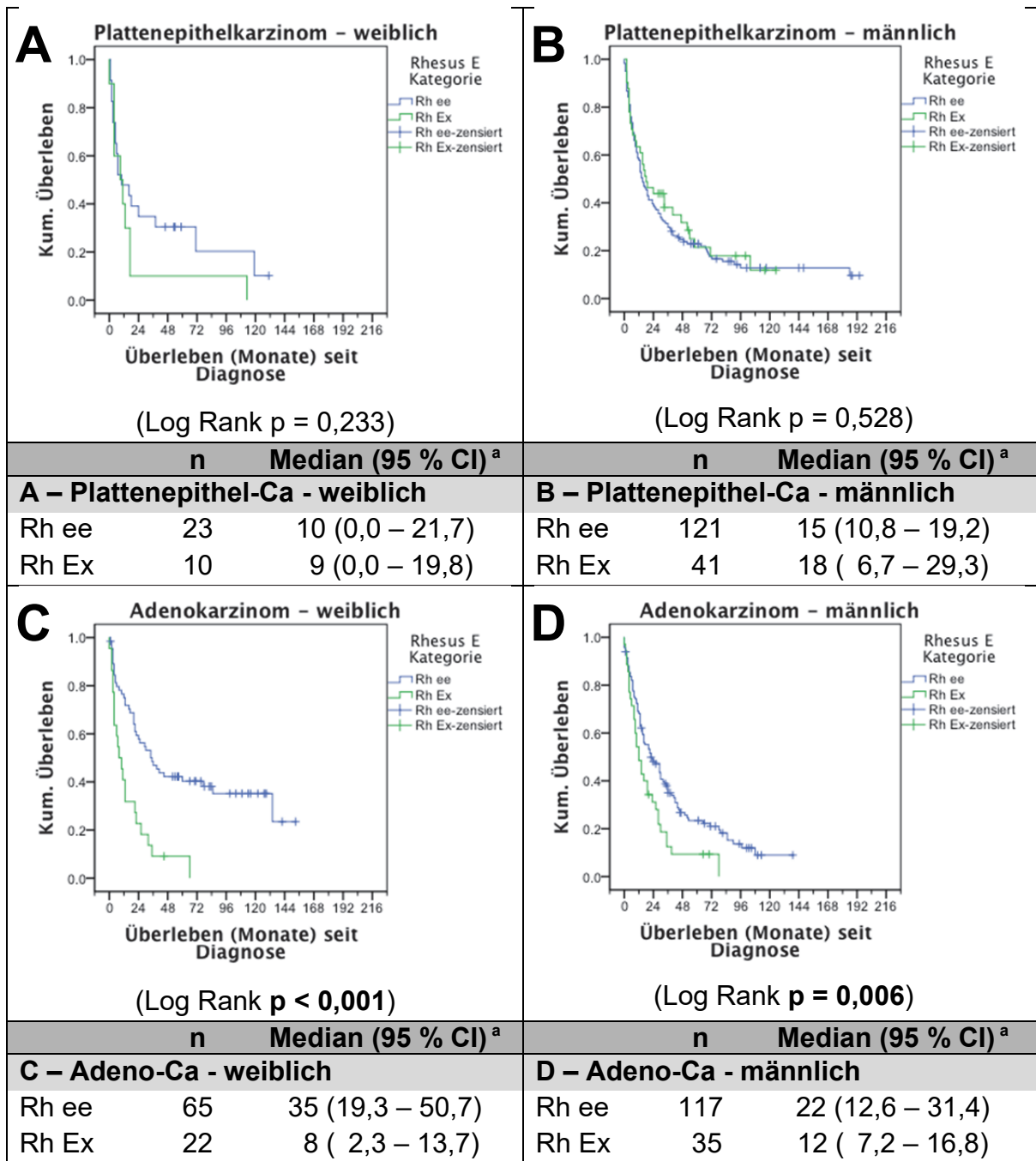
(A) Mittelwerte bei Berücksichtigung von M1a und M1b-Situation

(B) Mittelwerte bei Berücksichtigung von ausschließlicher Fernmetastasierung (M1b)

#### 4.3.3.2. Analysen unter Berücksichtigung des Geschlechts

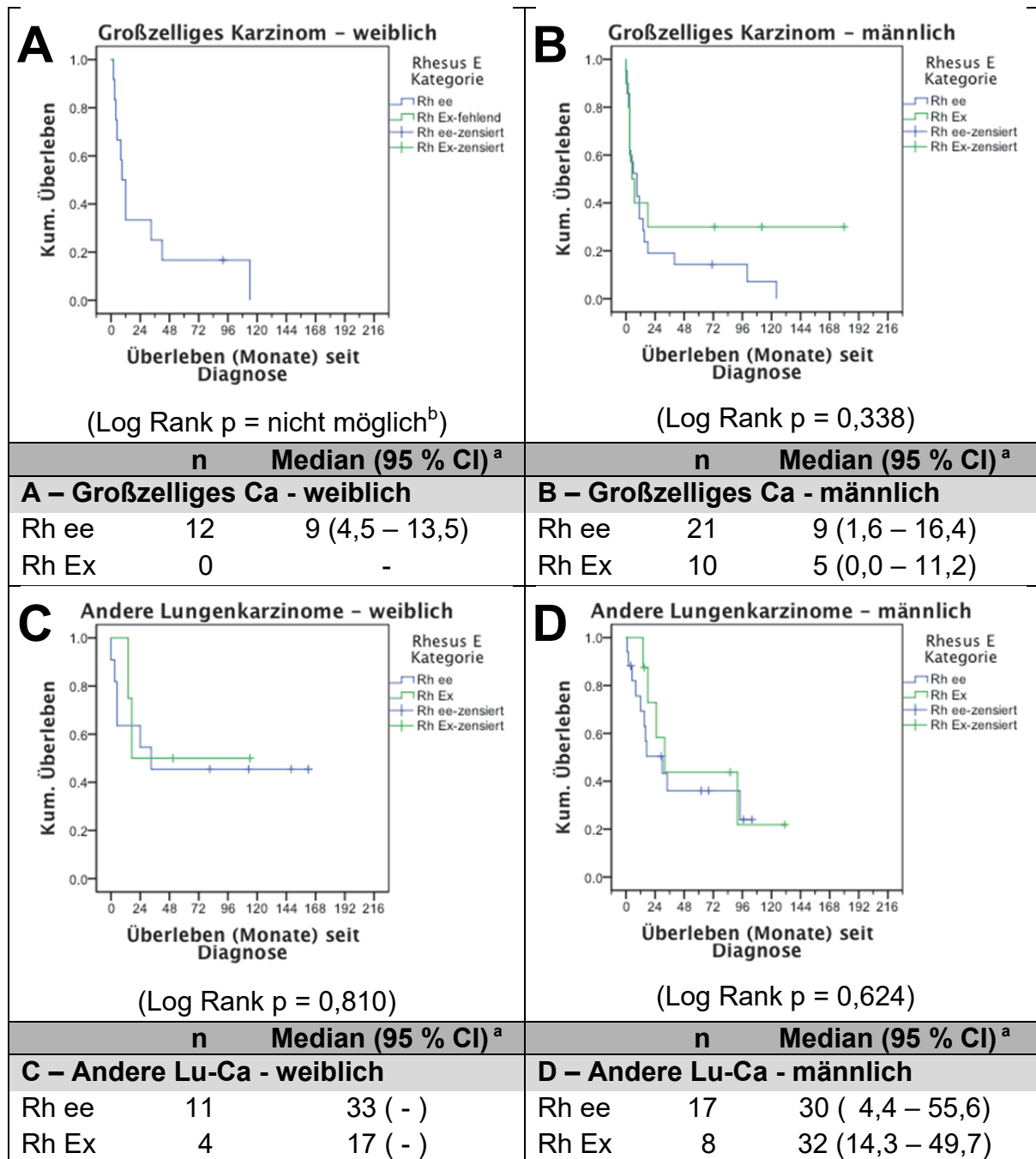
Wie in **Abschnitt 4.3.2.1.** ersichtlich, konnte das weibliche Geschlecht als Faktor die Trennung der Subgruppen Rh ee und Rh Ex untereinander wesentlich verstärken (Log Rank  $p < 0,001$ ) während das männliche Geschlecht eine verminderte Trennschärfe der Überlebenskurven (Log Rank  $p = 0,839$ ) mit nahezu parallelem Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven (vgl. **Abbildung 15**) der zu vergleichenden Kollektive ausgab.

Eine Betrachtung nach den Histologien ergibt, dass im weiblichen Geschlecht neben dem Adenokarzinom (Log Rank  $p < 0,001$ ) insbesondere auch beim Plattenepithelkarzinom (Log Rank  $p = 0,233$ ) der Kurvenverlauf einen nicht signifikanten Trend für eine Trennung nach der RhCE-Proteinkonformation ergibt, im männlichen Geschlecht jedoch lediglich eine signifikante Trennung bei der histologischen Subgruppierung Adenokarzinom (Log Rank  $p = 0,006$ ) ersichtlich wird. **Abbildung 29** und **30** trennen nach der Rhesus E Kategorie auf. Im Anhang in den **Abbildung 63** und **65** findet sich eine Auftrennung nach der RhCE-Protein Gruppe.



**Abbildung 29: Überlebensanalyse getrennt nach Histologie & Geschlecht (I)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

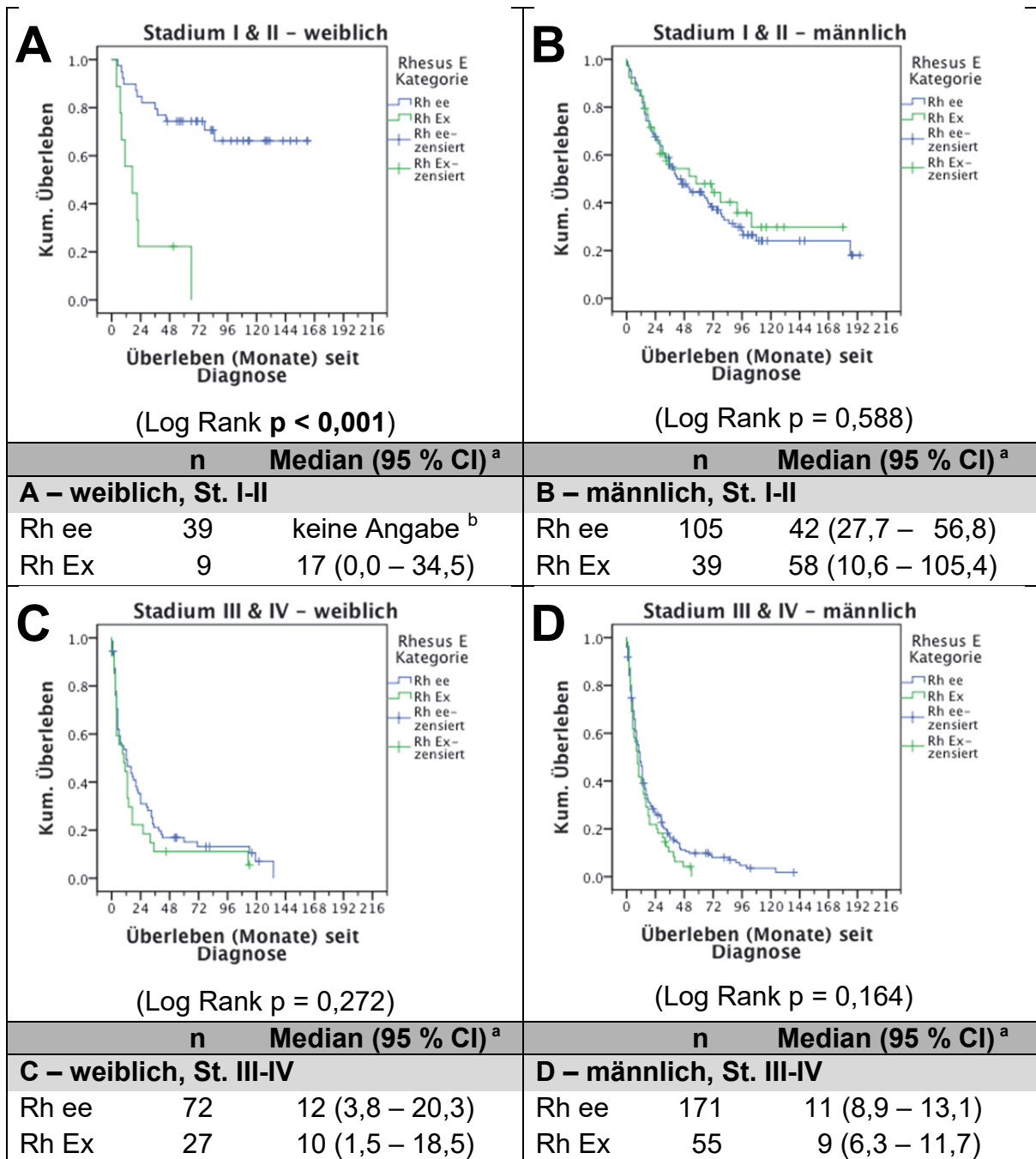


**Abbildung 30: Überlebensanalyse getrennt nach Histologie & Geschlecht (II)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> Im weibl. Geschlecht liegen bei den großzelligen Karzinomen nur Fälle mit Rh ee vor

Eine nach Stadien getrennte Analyse weist vor, dass dieser Effekt vor allem in den niedrigen Stadien I und II auftritt, während die höheren Stadien keinen signifikanten Überlebensunterschied aufweisen.

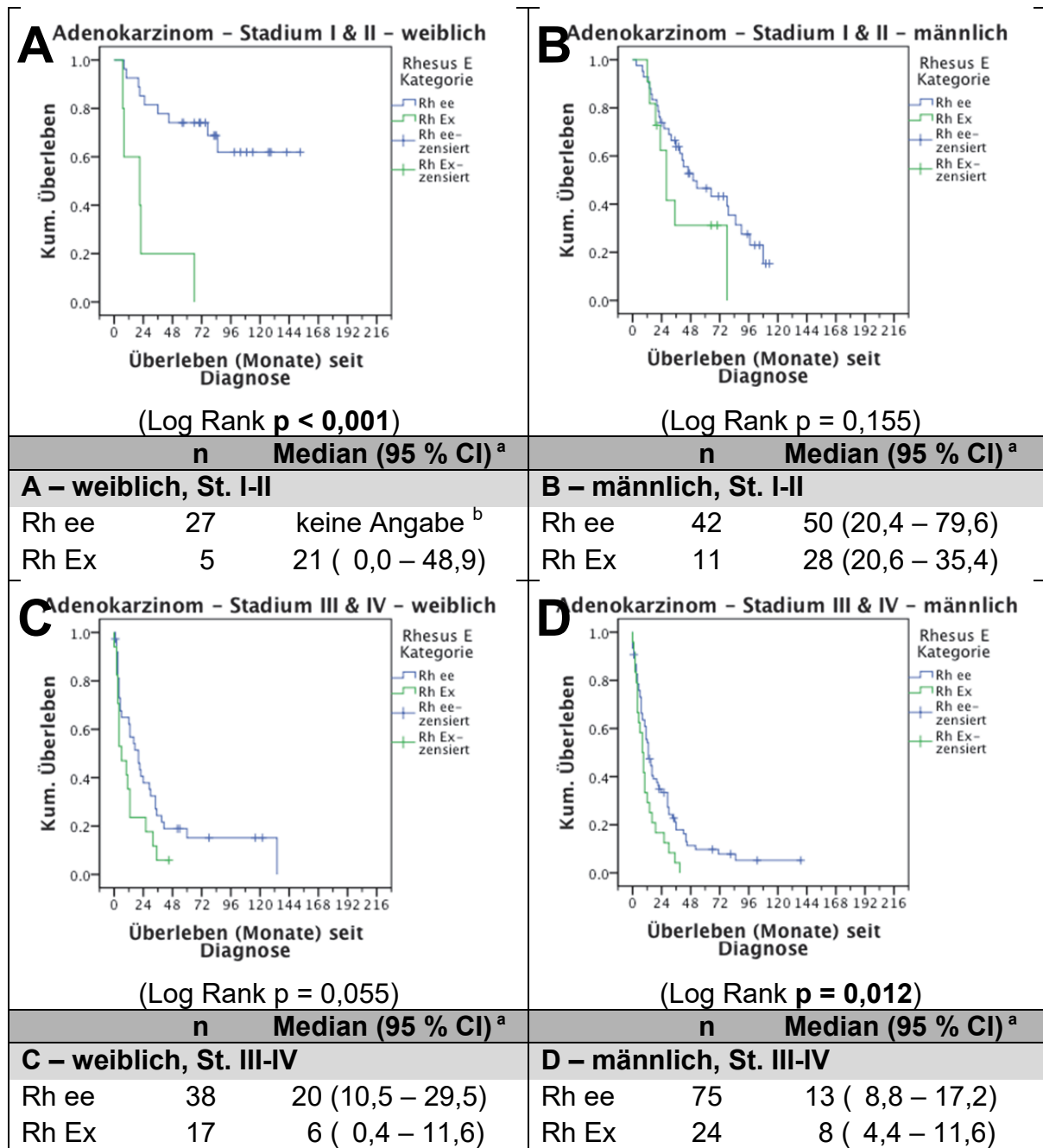


**Abbildung 31: Überlebensanalysen getrennt nach Stadium und Geschlecht**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> keine Angabe, da 27 Fälle der 39 Fälle zensiert

**Abbildung 32** zeigt selbige Aufteilung allein für das Adenokarzinom. Hier ist auffällig, dass sich zwar der allgemeine Trend der hochsignifikanten Trennung zwischen Rh ee und Rh Ex bei Frauen in Stadium I und II fortsetzt, gleichzeitig aber auch das Überleben von Männern in den Stadien III und IV signifikant trennt.



**Abbildung 32: Überlebensanalyse der Adenokarzinomfälle getrennt nach Stadium und Geschlecht**

(n = 239)

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> keine Angabe, da 18 Fälle der 27 Fälle zensiert

#### 4.3.3.2. Analysen unter Berücksichtigung des Hämoglobin-Wertes

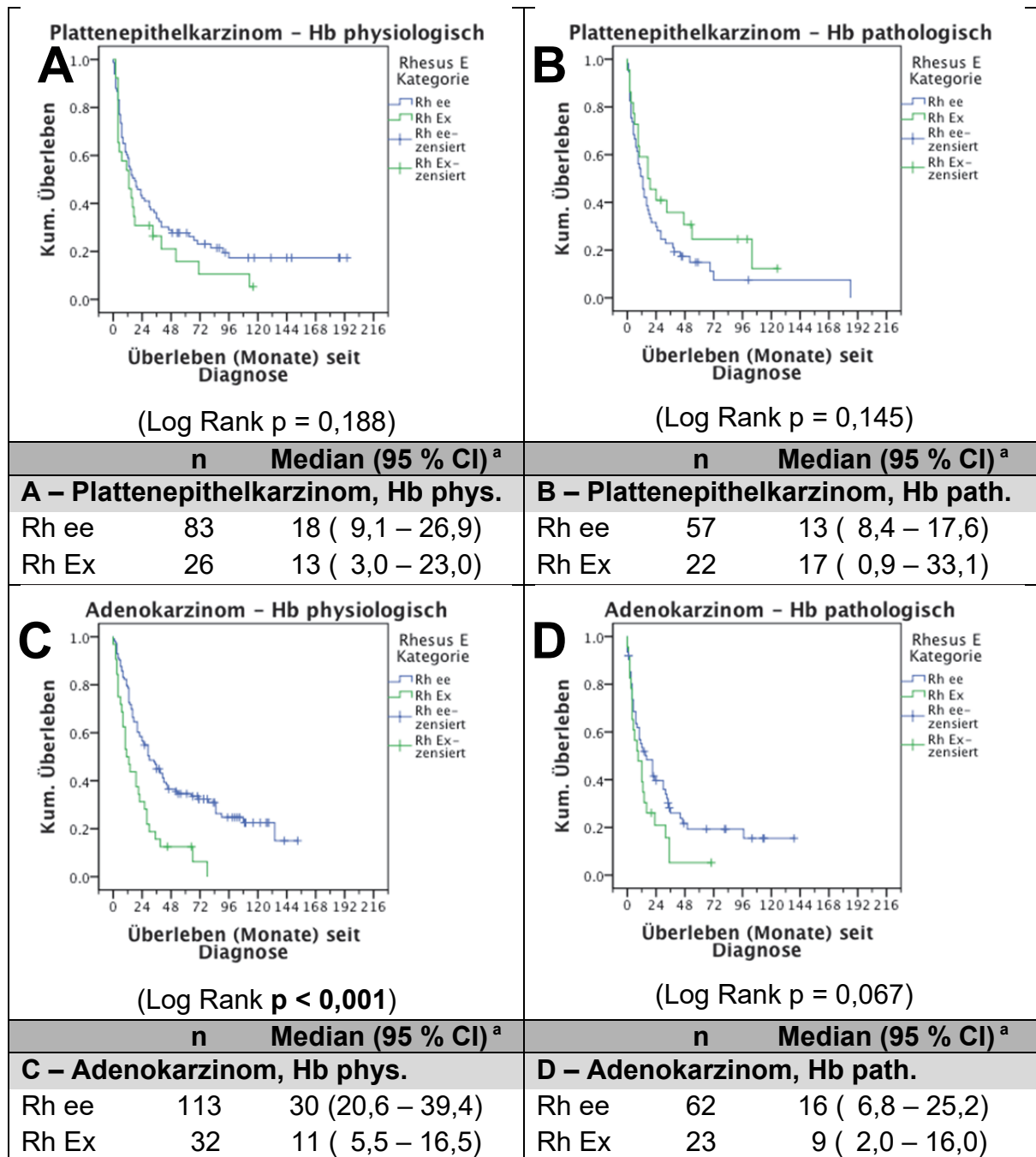
In der Analyse in **Abbildung 16, Abschnitt 4.3.2.3.** findet sich das Ergebnis, dass im Rhesusgesamtkollektiv ein Überlebensunterschied zwischen Rh ee und Rh Ex nur bei physiologischen Hämoglobin-Werten besteht (Log Rank  $p = 0,004$ ). Bei pathologischen Hb-Werten hingegen liegen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Rh ee und Rh Ex übereinander (Log Rank  $p = 0,977$ ). Es ist von Interesse, auf welche histologischen Entitäten sich dieser korrigierende Hb-Wert Faktor auswirkt.

Im Rhesusgesamtkollektiv fehlen in 17 Fällen Angaben zum Hb-Wert. Deswegen beziehen sich die Analysen im Folgenden auf 500 Fälle.

In **Abbildung 33** sind die großen histologischen Entitäten Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom dargestellt. Das großzellige Karzinom, sowie die heterogene Mischgruppe der anderen Lungenkarzinome sind im Anhang in **Abbildung 65** dargestellt.

Auffällig ist der (nicht signifikante) Trend des Plattenepithelkarzinoms bei physiologischem Hb-Wert erstmals zwei divergierende Kaplan-Meier-Kurven vorzuweisen, in der theoretisch die Rh ee Subgruppe besser verläuft, als die Rh Ex Subgruppe. Gleichzeitig findet sich bei dieser histologischen Entität aber ein gedrehtes Bild bei pathologischem Hb-Wert. Dort weist die Rhesus ee Gruppe ein nicht signifikant schlechteres Überleben als die Rhesus Ex Gruppe auf.

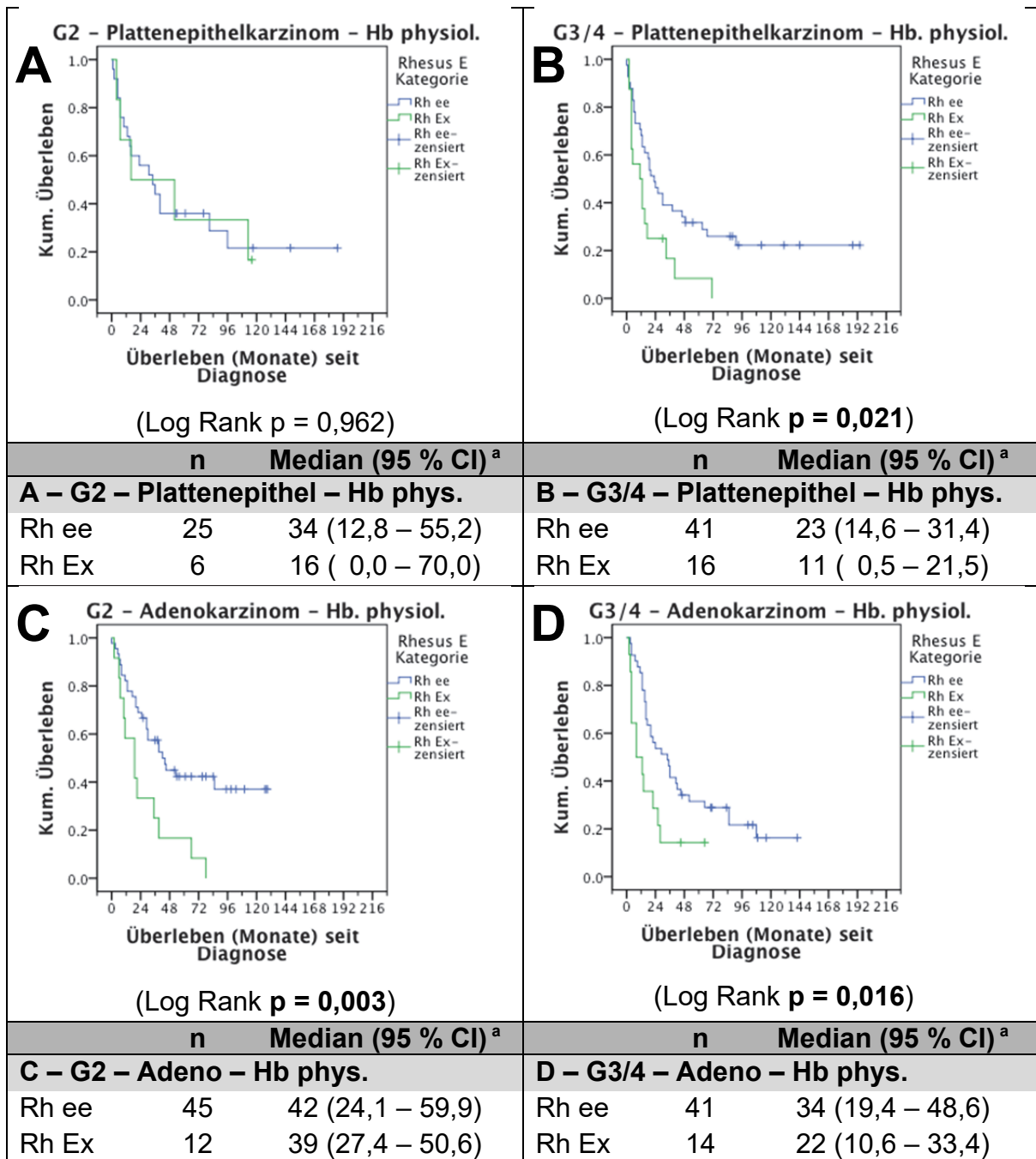
Beim Adenokarzinom zeigt die Gruppe mit physiologischen Hb-Werten in der Rh ee Gruppe ein signifikant besseres Überleben als in der Rh Ex Gruppe (Log Rank  $p = 0,000049$ ). Dem hingegen findet sich keine signifikante Trennung bei pathologischem Hb-Wert mehr (Log Rank  $p = 0,067$ ).



**Abbildung 33: Überlebensanalyse nach Hb-Wert getrennt nach Histologie (I)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Wie in **Abschnitt 4.3.2.4.**, **Abbildung 21** festgestellt, sind die Effekte der Überlebensunterschiede der Rhesussubkollektive auch vom Entdifferenzierungsgrad der Tumorarchitektur abhängig. Bei Selektion nach physiologischem Hb-Wert und Schichtung nach dem Grad der Entdifferenzierung zeigen sich im Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom folgende Überlebenskurven.



**Abbildung 34: Überlebensanalyse über die Entdifferenzierungsgrade G2 und G3/4 im physiologischen Hb-Wert-Spektrum**

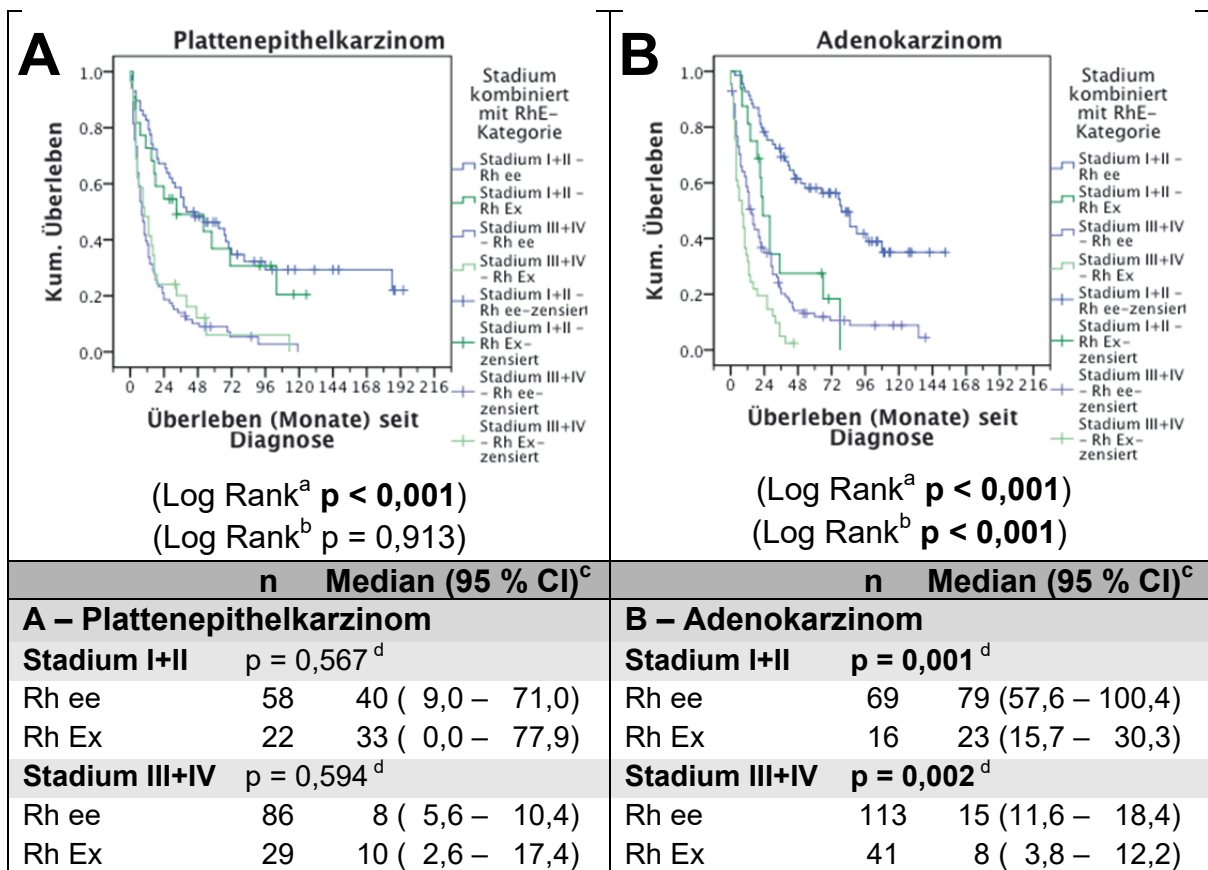
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Es zeigt sich erstmals ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Rh ee und Rh Ex auch im Plattenepithelkarzinom (Log Rank p = 0,02087) bei Entdifferenzierung.



**4.3.3.3. Analysen der Rhesussubkollektive in den Tumorstadien getrennt nach Histologie**

In **Abbildung 19** wird ersichtlich, dass das RhCE-Protein einen modifizierenden Einfluss auf die stadienabhängige Prognose bei Patienten mit NSCLC hat. Im Folgenden sei eine Unterteilung nach den Histologien Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom dargestellt.



**Abbildung 35: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der RhE-Kategorie getrennt nach Histologie (I)**

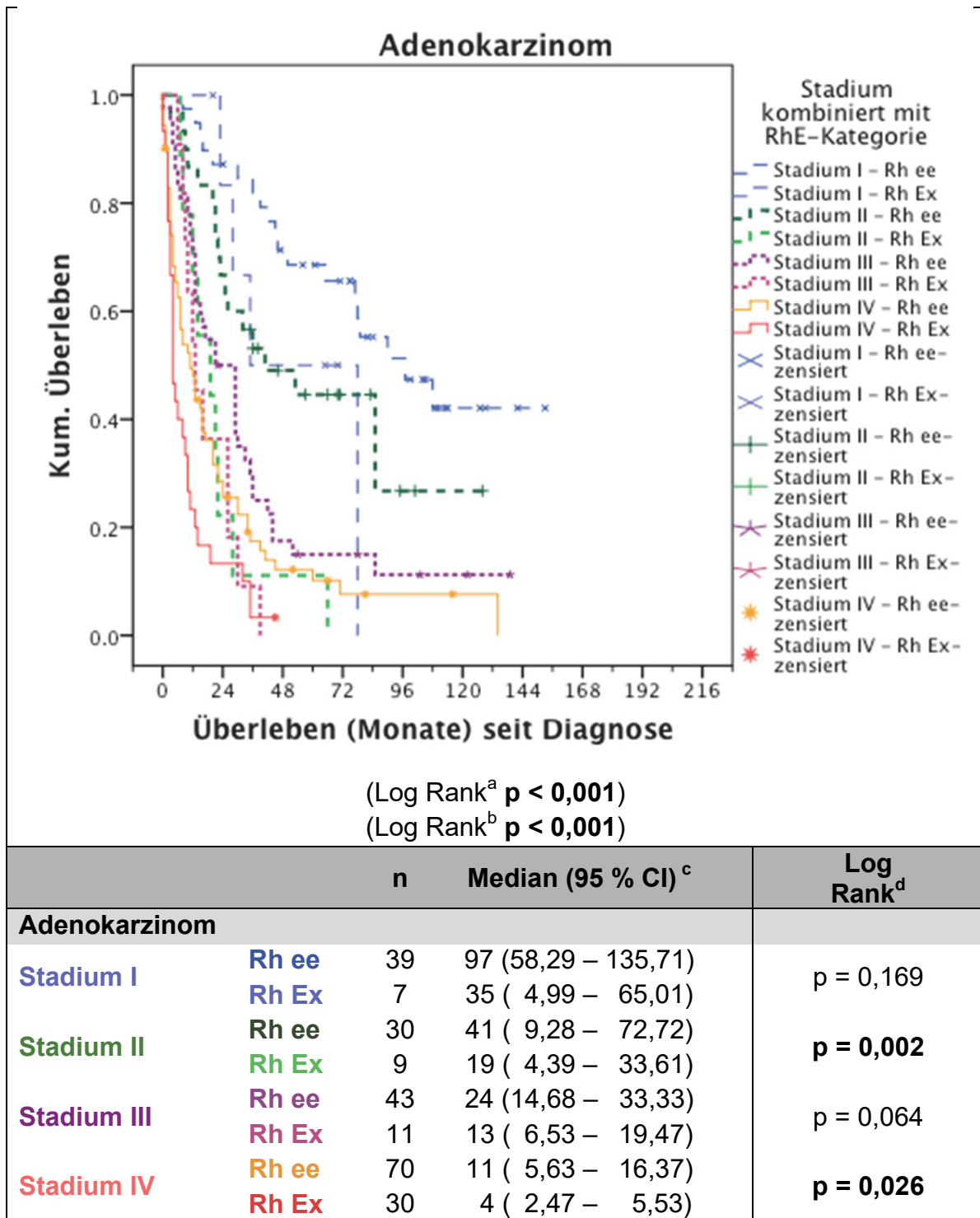
<sup>a</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten der Gesamtanalyse

<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über die beiden Stadienkategorien

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>d</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten für die jeweilige Stadienkategorie I+II oder III+IV

Die nicht signifikanten Ergebnisse für das großzellige Karzinom und die heterogene Gruppe der anderen Lungenkarzinome finden sich im Anhang (vgl. **Abbildung 66**). Nachfolgend ist die exakte Aufteilung nach den Stadien für das Adenokarzinom dargestellt.



**Abbildung 36: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der Rh E-Kategorie für das Adenokarzinom**

<sup>a</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten der Gesamtanalyse

<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über die vier Stadienkategorien

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>d</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten für das jeweilige Stadium

#### 4.3.4. Multivariate Überlebensanalysen

Zur multivariaten Analyse des Überlebens (Zeitraum der Diagnose bis zum Ereignis oder zur Zensur) wurde eine Cox-Regression in der vorwärtigen Rechenmethode gegen die Likelihoodratio durchgeführt. In der schrittweisen Analyse galt ein  $p \leq 0,05$  als Aufnahmekriterium, ein  $p \geq 0,10$  als Ausschlusskriterium. Die Hazard-Ratio wurde mit den 95 % Konfidenzintervall (CI) ausgegeben. In den in **Tabelle 32** dargestellten Modellen wurde einmal unverbunden und einmal verbunden im jeweils elften Schritt gerechnet. Die verwendeten und entfernten Variablen finden sich im Tabellenindex.

Die Index-Variable ist vorangestellt und unterstrichen.

Bezüglich der signifikant auffälligen Hazard Ratio der Fälle mit fehlender Angabe zum Grading findet sich im Anhang eine Kreuztabelle (vgl. **Tabelle 49**).

In Analogie zu obiger Tabelle findet sich im Anhang in **Tabelle 50** die multivariate Cox-Regression für die RhCE-Kategorie.

**Tabelle 33** stellt die multivariate Cox Regression nach oben beschriebenem Schema über alle Histologien dar. Auffällig ist die RhCE-Kategorie beim Adenokarzinom.

Tabelle 32: Multivariate Cox-Regression RhE bei verbundener Rechnung

Index	unverbunden			verbunden		
	HR <sup>a</sup>	95 % CI <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>a</sup>	95 % CI <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Alter</b>			<b>0,031</b>			<b>0,024</b>
< 70 Jahre	≥ 70 Jahre	1,28	1,02 – 1,61	1,30	1,04 – 1,64	
<b>Geschlecht</b>			<b>0,012</b>			<b>0,027</b>
weiblich	männlich	1,36	1,07 – 1,73	1,31	1,03 – 1,67	
<b>Rauchen</b>			<b>0,023</b>			<b>0,019</b>
Nichtraucher	Raucher	1,73	1,13 – 2,64	1,76	1,16 – 2,69	<b>0,009</b>
	k. A.	1,30	0,71 – 2,38	1,35	0,74 – 2,46	0,331
<b>ECOG</b>			<b>0,003</b>			<b>0,005</b>
	ECOG I	1,19	0,94 – 1,50	1,19	0,94 – 1,51	0,151
ECOG 0	ECOG II-IV	1,97	1,38 – 2,81	1,88	1,32 – 2,66	<b>&lt; 0,001</b>
	k. A.	1,16	0,73 – 1,82	1,04	0,66 – 1,65	0,858
<b>Tumor Ursprung</b>			<b>0,013</b>			<b>0,022</b>
	hilär	1,17	0,90 – 1,52	1,19	0,91 – 1,55	0,205
	zentral	1,43	1,05 – 1,93	1,44	1,06 – 1,95	<b>0,019</b>
peripher	Pancoast	0,43	0,14 – 1,40	0,46	0,14 – 1,48	0,195
	multipel	2,72	1,35 – 5,50	2,49	1,23 – 5,05	<b>0,011</b>
	k. A.	1,04	0,77 – 1,40	1,05	0,78 – 1,42	0,751
<b>Fernmetastasen (M1b)</b>			<b>0,002</b>			<b>0,003</b>
keine Fernm.	singulär	1,46	0,93 – 2,30	1,48	0,93 – 2,35	0,095
	multipel	2,18	1,38 – 3,44	2,15	1,36 – 3,40	<b>0,001</b>
<b>Grading</b>			<b>0,004</b>			<b>0,002</b>
	G2	2,49	1,00 – 6,21	2,36	0,95 – 5,87	0,065
G1	G3 & G4	2,69	1,08 – 6,70	2,57	1,03 – 6,37	<b>0,042</b>
	k. A.	3,69	1,47 – 9,26	3,63	1,45 – 9,10	<b>0,006</b>
<b>Stadium (7. Ed. TNM)</b>			<b>&lt; 0,001</b>			<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium II	2,26	1,54 – 3,30	2,21	1,51 – 3,24	<b>&lt; 0,001</b>
Stadium I	Stadium III	3,36	2,38 – 4,73	3,26	2,31 – 4,60	<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium IV	4,80	2,93 – 7,84	4,25	2,60 – 6,97	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Alkalische Phosphatase</b>			<b>0,017</b>			
physiolog.	patholog.	1,37	1,10 – 1,69			
	k. A.	1,18	0,78 – 1,78	/	/	/
<b>Laktatdehydrogenase</b>						<b>0,045</b>
physiolog.	patholog.	/	/	1,39	1,07 – 1,81	<b>0,014</b>
	k. A.	/	/	1,20	0,90 – 1,59	0,222
<b>Hämoglobin-Wert</b>			<b>0,036</b>			<b>0,011</b>
physiolog.	patholog.	1,30	1,04 – 1,62	1,39	1,11 – 1,73	<b>0,004</b>
	k. A.	0,77	0,39 – 1,53	0,86	0,47 – 1,58	0,629
<b>Rhesus E-Kategorie</b>			<b>0,005</b>			<b>0,001</b>
Rh ee	Rh Ex	1,39	1,10 – 1,74	/	/	/
Non-Adeno X Rh ee	Adeno X Rh Ex	/	/	1,70	1,25 – 2,30	

<sup>a</sup> HR: Hazard Ratio < 1 steht für ein besseres Überleben

<sup>b</sup> 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

<sup>c</sup> p-Wert nach Likelihoodratio

**Variablen nicht in der Gleichung:**  
 -Primarius: Tumorseite, Tumorlappen  
 -Labor: AB0, CRP, Leukozyten, CYFRA21.1, NSE, CEA, GOT, Calcium

Tabelle 33: Multivariate Cox-Regression RhCE über die Histologien

Index	Plattenepithelkarzinom HR <sup>a</sup> 95 % CI <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Adenokarzinom HR <sup>a</sup> 95 % CI <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Großzelliges Karzinom HR <sup>a</sup> 95 % CI <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Andere Lungenkarzinome HR <sup>a</sup> 95 % CI <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
<b>Rauchstatus</b>	<b>0,027</b>			
<u>Nichte- raucher</u>	0,32 0,1 – 0,7 0,009			
<u>Nichte- raucher</u>	0,41 0,1 – 1,2 0,105			
<b>Rauchdosis</b>		< 0,001		
? py		6,45 2,8 – 14,9 < 0,001		
< 20 py		2,94 1,4 – 6,3 0,005		
20-40 py		2,46 1,4 – 4,5 0,003		
> 40 py		3,93 2,2 – 7,2 < 0,001		
k. A.		1,15 0,5 – 2,6 0,733		
<b>ECOG-PS</b>			<b>0,004</b>	
I			5,59 1,9 – 16,7 0,002	
II-IV			10,30 2,8 – 37,4 < 0,001	
k. A.			4,28 1,0 – 18,0 0,047	
<b>7. Ed. TNM</b>		< 0,001		<b>0,002</b>
St. II	1,66 1,0 – 2,9 0,068	2,18 1,2 – 3,9 0,009		7,66 1,2 – 47,7 0,029
St. III	2,35 1,4 – 4,1 0,001	5,12 3,0 – 8,8 < 0,001		6,67 1,4 – 32,1 0,018
St. IV	6,23 3,4 – 11,1 < 0,001	4,42 2,2 – 8,9 < 0,001		20,00 4,1 – 98,0 < 0,001
<b>Grading</b>		< 0,001		
G2	1,54 0,2 – 11,5 0,676			
G3/ G4	1,52 0,2 – 11,3 0,681			
k. A.	3,40 0,4 – 25,8 0,237			
<b>Fernmetastasen</b>				
<u>keine</u>				
singulär				
multipel				
<b>Cyfra21-1</b>		<b>0,022</b>		
pathol.	1,76 1,1 – 2,8 0,018	2,00 1,3 – 3,2 0,003		
phys.	0,97 0,7 – 1,4 0,890	1,97 1,4 – 2,8 < 0,001		
<b>Alkal. Phosphatase</b>		<b>0,015</b>		
pathol.		1,59 1,1 – 2,2 0,007		
phys.		0,84 0,4 – 1,6 0,588		
k. A.				
<b>Hämoglobin</b>		<b>0,001</b>		
pathol.		1,84 1,3 – 2,5 < 0,001		
phys.		1,49 0,6 – 3,9 0,413		
k. A.				
<b>Rh CE Kategorie</b>		< 0,001		
xxEx		2,06 1,3 – 3,3 0,003		
CxEx		2,39 1,5 – 3,8 < 0,001		

<sup>a</sup> HR: Hazard Ratio < 1 steht für ein besseres Überleben <sup>b</sup> 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall <sup>c</sup> p-Wert nach Likelihoodratio

k. A. = keine Angabe, phys. = physiologisch, pathol. = pathologisch;

Variablen nicht in Gleichung: Geschlecht, Alter (<70/ ≥ 70 Jahre), Calcium, GOT, LDH, Kreatinin, CEA, NSE, Leukozyten, CRP, AB0-Blutgruppe

## 5. Diskussion

### 5.1. Prognostische Faktoren bezüglich des Überlebens von Patienten mit NSCLC

In der klinischen Praxis ist es von besonderer Bedeutung, Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom bezüglich des Ausmaßes der Erkrankung und der damit verbundenen Überlebensprognose einzuteilen, um anschließend adäquat therapieren zu können.

Eine sehr exakte Trennung des Krankheitsausmaßes und der Überlebensprognosen und erfolgt über die Einteilung der Erkrankung nach der siebten Edition der Tumor-, Nodalstatus-, Metastasen-Klassifikation (TNM-Klassifikation), die seit 2009 nach Datenlage der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) in der klinischen Anwendung empfohlen wird [162, 67].

Neben den klinischen Befunden (Verdacht auf Malignom, Verdacht auf Metastasen) und der entsprechenden Bildgebung (Computertomographie des Thorax, weiterführende Untersuchungen), die sich im cTNM-Stadium zusammenfügen, findet sich zur Einteilung nach Operation oder bioptischem Eingriff ebenfalls die pathologische Begutachtung und Auswertung im pTNM-Stadium [202].

Ferner wird vom Pathologen eine Auskunft über die Tumorarchitektur, sprich die Histologie und das Wachstumsmuster [176] als auch über molekulare Marker wie den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGFR) [51] oder die Ras-Onkogene wie das K-RAS [136] erwartet. Daraus lässt sich eine tumoradjustierte Therapie, möglicherweise sogar zielgerichtete, personalisierte Therapie entwickeln [51]. Bei zielgerichteten Therapien konnte in einigen Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei jedoch umstrittener Verlängerung des Gesamtüberlebens, nachgewiesen werden [8].

Obwohl die siebte Edition der TNM-Klassifikation das „Grading“ nicht explizit mit einschließt [200], da im Vergleich zu anderen Tumorentitäten wie z.B. dem Mammakarzinom [37] die Studienlage für das Lungenkarzinom nicht einheitlich ist [200], ist es regelhaft von den Mainzer und Münsteraner Pathologen mit ange-

geben worden. Für Untergruppen des Adenokarzinoms in niedrigen Stadien im Hinblick auf den Grad der Entdifferenzierung und die Tumorarchitektur finden sich signifikante Unterschiede auch bezüglich des prognostischen Krankheitsverlaufes [176, 178].

Ferner ist in vielen Studien belegt, dass der prädiagnostische Leistungsfähigkeitsstatus (z.B. der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Leistungsfähigkeitsstatus) als auch die prätherapeutischen CRP- und Albumin-Spiegel im Serum (Glasgow Prognostic Score: GPS) signifikante Einflüsse auf das Überleben bieten [55, 56, 17]. Eine Erhebung des prädiagnostischen Serum-Albumins erfolgte im zugrunde liegenden Kollektiv nicht.

Neben den Stadieneinteilungen und Score-Systemen findet sich auch der Aspekt der Rauchanamnese (Nichtraucher zeigen ein besseres Überleben als Raucher) als Einflussfaktor auf das Überleben [17].

Nakamura et al. führten 2011 eine Metaanalyse über 39 Studien durch, die ergab, dass das weibliche Geschlecht ein protektiver Faktor im Überleben bei Patienten mit NSCLC ist. In den drei gebildeten Subgruppen bewegte sich die kombinierte Hazard Ratio des weiblichen Geschlechts zwischen 0,77 und 0,84 [146].

Eine Assoziation zwischen einer Anämie (im Rahmen der laborchemischen Bestimmung des Hämoglobin-Wertes  $< 10,5$  g/dl /  $< 11$  g/dl) und einer schlechteren Prognose beim NSCLC wird vor allem bei sonst guter Leistungsfähigkeit angenommen [125, 38, 3].

Die oben genannten prognostischen Einflüsse wurden im Rhesusgesamtkollektiv der vorliegenden Studie (n = 517 Patienten) univariat in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit Log Rank-Test (vgl. **Abschnitt 4.2.2.** und **Abschnitt 4.3.2.**) als auch multivariat in der Cox Regression mit vorwärtigem Likelihoodratio-Test bestätigt (vgl. **Tabelle 10** und **Tabelle 32**) und werden im folgenden genauer erläutert. Als additiver Faktor zu den oben genannten fügt sich nach der vorliegenden explorativen Datenanalyse hypothetisch die individuelle Ausprägung

des RhCE-Proteins auf der Oberfläche von Erythrozyten im Bezug auf das Gesamtüberleben von Patienten mit NSCLC, insbesondere bei Vorliegen des histologischen Subtyps Adenokarzinom.

## 5.2. Diskussion des Rhesuskollektives

### 5.2.1. Verteilung der Patienten des Gesamtkollektives

Die Patienten der vorliegenden retrospektiven, explorativen Datenanalyse wurden in zwei Zentren, dem Universitätsklinikum Mainz im Zeitraum von 1991 bis 2007 sowie dem Universitätsklinikum Münster im Zeitraum von 2000 bis 2011 diagnostiziert und therapiert.

Von der Gesamtzahl überwiegen die Patienten aus Mainz ( $n = 836$ ) gegenüber den Patienten aus Münster ( $n = 176$ ). Während Daten über die Rhesusblutgruppe in Münster in 139 Fällen (78,98 %) vorlagen, waren in Mainz nur 378 Fälle mit Rhesusblutgruppeneigenschaft hinterlegt (45,22 %). Aus diesen Daten erklärt sich die Ungleichverteilung der Patienten der entsprechenden Zentren des Rhesusgesamtkollektives gegenüber den Patienten ohne Angabe der Rhesusblutgruppe (sog. Non-Rhesuskollektiv) in **Tabelle 4**.

Bezüglich der Häufigkeit des Geschlechtes, des mittleren Alters, des Body-Mass-Index und des Rauchstatus sowie der Rauchdosis finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Kollektiven.

Problematisch ist die Trennung der Patienten bezüglich des Tumorstadiums ( $p < 0,001$ ). Während das Rhesuskollektiv 37,14 % der Patienten im Stadium I und II vorweist, sind es im Non-Rhesuskollektiv 6,67 %. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten durch die Therapieoption Operation in den niedrigen Tumorstadien erklären [164]. Im Rahmen einer Operation bedarf es der Kenntnis der Blutgruppe zum prophylaktischen Vorhalt von Blutkonserven bei intraoperativer Problematik. Entsprechend dieses Bias kumulieren im Rhesuskollektiv Patienten mit niedrigen Stadien und primärer Operabilität (z.B. besserer ECOG-Leistungsfähigkeitsstatus im Rhesuskollektiv,  $p < 0,001$ ). Verdeutlicht wird dieser Fakt durch die Auswertung der Kategorie Primariustherapie Operation (vgl. **Tabelle 4**), welche alle primären Therapiekonzepte mit Operation des Lungenkarzinoms den restlichen Therapie-



konzepten gegenüber stellt. Während im Non-Rhesuskollektiv (Nicht-Vorliegen von Blutgruppen-Daten) nur 10,95 % der Patienten primär operiert wurden, sind es im Rhesuskollektiv 53,65 % ( $p < 0,001$ ).

Entsprechend dieses Bias findet sich in den beiden Kollektiven, Non-Rhesus und Rhesus, eine veränderte Zeit bis zum ersten Progress ( $p < 0,001$ ) und eine veränderte Überlebenszeit ab Diagnose ( $p < 0,001$ ). Trennt man nun die Überlebenszeit nach IASLC-Stadien finden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien mehr. Die Tendenzen zur geringeren Lebenserwartung des Non-Rhesuskollektives stehen unter dem Verdacht der allgemein multimorbideren Patienten mit verminderter Operabilität. Ferner muss berücksichtigt werden, dass das Gros der Patienten des Non-Rhesuskollektives in Mainz therapiert wurde und diese Therapie zeitlich (1991 – 2007) vor den registrierten Patienten aus Münster (2000 – 2011) stattfand. Somit zeigt auch die fortlaufende medizinische Entwicklung einen Effekt auf das Gesamtüberleben. Lee et al. konnten diesen demographischen Prognosewandel resektabler NSCLC zwischen 1990 und 2009 darstellen [118].

Sonstige Tumormerkmale wie die Histologie ( $p = 0,102$ ), der Grad der Entdifferenzierung des Tumors ( $p = 0,985$ ) und die Lage des Primarius in der Lunge ( $p = 0,311$ ) zeigen zwischen den Kollektiven keine signifikanten Unterschiede in der Aufteilungshäufigkeit.

Die signifikante Ungleichverteilung der Komorbidität „koronare Herzkrankheit“ ( $p = 0,011$ ) und die nahezu signifikant ungleichverteilten Komorbiditäten „Diabetes mellitus“ ( $p = 0,073$ ) und „cerebrovaskuläre Risikofaktoren“ ( $p = 0,082$ ) zwischen den Kollektiven mit jeweils geringeren relativen Inzidenzen im Non-Rhesuskollektiv widersprechen zunächst der These der Selektion nach Operabilität. Eine Erklärung könnte das vermehrte Auftreten von transfusionspflichtigen Blutungskomplikationen unter thrombozytenaggregationshemmender oder gar antikoagulatorischer Therapie vor allem in den Gruppen „koronare Herzkrankheit“ und „cerebrovaskuläre Risikofaktoren“ sein. Eine Kontrolle dieser These konnte aufgrund mangelnder Erfassung der Standardmedikation des Patienten nicht erfolgen. Ein anderes Erklärungskonzept könnte die engere Einbindung der Patienten mit Komorbiditäten in routinemäßige medizinische Kontrollunter-

suchungen sein, die auch zu einer früheren Diagnose des Lungenkarzinoms führen könnten, was wiederum ein früheres Stadium mit der höheren Wahrscheinlichkeit für primäre Operabilität des Tumors verspricht. Ahn et al. wiesen den Zusammenhang von Komorbiditäten und einer Diagnose des NSCLC in frühen Stadien, jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben, nach [1].

Die Blutgruppenverteilung entspricht bezüglich des AB0-, des Rhesus- und des Kell-Systems in der vorliegenden Patientenpopulation den Häufigkeiten, die von Wagner et al. 1995 an einem ca. 600.000 Fällen großen, baden-württembergischen Blutspenderkollektiv erfasst wurden [213] (vgl. **Tabelle 7** und **Tabelle 43** im Anhang).

### 5.2.2. Prognostische Einflussfaktoren im Rhesuskollektiv

Bezüglich der Stammdaten finden sich im Rhesuskollektiv signifikante Überlebensvorteile für einen hohen Body-Mass-Index ( $p < 0,001$ ). Dies konnten Friedel et al. in ihrer Studie an primär operierten Lungenkarzinom-Patienten ebenfalls nachweisen [57].

Auch wenn eine klare Tendenz des Geschlechtes als prognostischer Marker besteht, konnte der in der Metaanalyse von Nakamura et al. festgestellte Überlebensvorteil beim NSCLC von Frauen gegenüber Männern [146] im vorliegenden Rhesusgesamtkollektiv lediglich nicht signifikant angedeutet werden ( $p = 0,079$ ) (vgl. **Abbildung 5 A**).

Ein Überlebensvorteil für Patienten unter oder über/ gleich 70 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose konnte nicht nachgewiesen werden.

Der Rauchstatus Nichtraucher gegen Raucher (inkl. ehemaligen Rauchern) zeigte sich wie bei Bauml et al. [17] als signifikanter Trenner für das Überleben von Patienten mit NSCLC ( $p = 0,004$ ).

Der Leistungsfähigkeitsstatus nach Einteilung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zeigt sich als ähnlich signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patienten ( $p < 0,001$ ) wie in den Studien von Bauml et al. 2013, Forrest et al. 2005 und Albain et al. 1991 [17, 55, 3].

Keine der erfassten Komorbiditäten zeigt signifikanten Einfluss auf das Überleben (vgl. **Tabelle 9**). Die dargestellten moderaten Überlebensvorteile für Patienten mit

der entsprechenden Komorbidität gegenüber Patienten ohne diese Komorbidität mag der These von Ahn et al. entsprechen, dass Patienten mit Komorbiditäten (univariat) häufiger in niedrigeren Tumorstadien diagnostiziert werden [1]. Einzig für die Kategorie Diabetes mellitus zeigt sich eine alternierende Tendenz. Univariat deutet sich ein nicht signifikanter Überlebensunterschied ( $p = 0,079$ ) von im Median 15 Monaten bei 75 Patienten mit Diabetes mellitus ( $n = 75$ ) gegenüber 18 Monaten bei Patienten ohne Diabetes mellitus ( $n = 440$ ). Multivariat hingegen findet sich eine signifikante ( $p = 0,030$ ) Risikoerhöhung von 1,46 (95 % CI 1,04 – 2,06) bei Diabetespatienten. Dies könnte der von Lee et al., 2012 dargestellten Assoziation von Diabetes mellitus mit Leber-, Kolon-, Lungen- und Prostatakarzinom an einer taiwanesischen Population [119] als auch der Metaanalyse zu Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen von Lee et al., 2013 [117] entsprechen.

In Bezug auf das Tumorstadium nach der siebten Edition der TNM-Klassifikation zeigt sich eine hochsignifikante Aufspaltung von vier Überlebensgruppen.

Verglichen mit den Hazard Ratios der Studie von Friedel et al. [57] ergeben sich multivariat sehr ähnliche Werte im vorliegenden Kollektiv (vgl. **Tabelle 10**).

Dem Stadium I als Index ist eine Hazard Ratio von 1 zugeordnet. Stadium II zeigte im vorliegenden Kollektiv eine Hazard Ratio von 1,99 (95 % CI 1,36 – 2,90), in der Studie von Friedel et al. [57] war es eine Hazard Ratio von 1,75 (95 % CI 1,19 – 2,57). Stadium III hatte im Rhesusgesamtkollektiv eine Hazard Ratio von 3,05 (95 % CI 2,17 – 4,30) und im Vergleich dazu bei Friedel et al. eine Hazard Ratio von 2,97 (95 % CI 2,15 – 4,10). Die Stadium IV-Patienten des untersuchten Rhesuskollektivs wiesen eine Hazard Ratio von 6,67 (95 % CI 4,72 – 9,42) auf [57]. Hier kann aufgrund des Studiendesigns von Friedel et al. durch den Ausschluss von Stadium IV-Patienten kein Vergleich getroffen werden.

Die Histologie ist im Rhesusgesamtkollektiv kein prognostisch relevanter Faktor ( $p = 0,059$ ), was unter anderem in der ASCO-Richtlinie 1997 so bestätigt wurde [9]. Vergleichsweise Daten wurden der Studie von Ahn et al., 2013 [1] über NSCLC der Stadien I-III nach der 7. Edition der TNM-Stadieneinteilung nach IASLC [67] entnommen.

**Tabelle 34: Überlebensanalyse bezüglich der Histologie**

	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)		Ahn et al. (n = 467)	
	n	Median (95 % CI) <sup>b</sup>	n	Median (95 % CI) <sup>a</sup>
<b>Stadium I – III</b>				
Adenokarzinom	138	35 (28,2 – 41,8)	230	34,32 (25,32 – 52,68)
Plattenepithelkarzinom	144	24 (14,9 – 33,1)	160	17,88 (12,84 – 26,76)
Andere	49	42 ( 0,0 – 114,9)	77	11,76 ( 7,84 – 21,96)
<b>Stadium IV</b>				
Adenokarzinom	101	8 ( 4,5 – 11,5)		-
Plattenepithelkarzinom	51	5 ( 3,5 – 6,5)		-
Andere	34	5 ( 2,3 – 7,7)		-

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) umgerechnet aus Ahn et al., 2013 von medianem Überleben in Jahren zu medianem Überleben in Monaten via Faktor 12 (Monate)

<sup>b</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Es wird ersichtlich, dass das mediane Überleben des vorliegenden Kollektives in den Tumorstadien I bis III bezüglich der Adeno- und Plattenepithelkarzinome etwa dem medianen Überleben eines anderen repräsentativen Kollektives entspricht. Aus der Arbeit von Ahn et al. geht die Zusammensetzung der Kategorie „Andere“ nicht hervor [1]. Möglicherweise liegen dort größere Anteile des im vorliegenden Kollektiv prognostisch ungünstigen großzelligen Karzinoms vor (vgl. **Abbildung 10** und **Abbildung 20**).

Auch wenn das Grading eines Lungenkarzinoms von umstrittener Relevanz ist [200], konnte im Rhesusgesamtkollektiv eine signifikante prognostische Unterscheidung zwischen den Gruppen G1, G2 und G3 + G4 ( $p < 0,001$ ) getroffen werden (vgl. **Abbildung 9 B**).

Beiläufig sei an dieser Stelle aufgezeigt, dass auch die Primärtumorlokalisation über ihre drei Qualitäten Seite ( $p = 0,001$ ), Lappen ( $p = 0,008$ ) und Ursprung ( $p = 0,015$ ) signifikante Überlebensunterschiede vorwies. Exaktere Untersuchungen diesbezüglich wurden nicht durchgeführt.

Bezüglich der Blutgruppensysteme AB0 ( $p = 0,573$ ) und Kell ( $p = 0,546$ ) können univariat und multivariat keine signifikanten Überlebensunterschiede der entsprechenden Subgruppen im Rhesuskollektiv dargestellt werden (vgl. **Abbildung 11**).

Für das Rhesussystem stellt sich nach Aufteilung entsprechend der Rhesusformel ein signifikanter Überlebensunterschiede ( $p = 0,031$ ) heraus (vgl. **Abbildung 12**).

Zur Deduktion der Ergebnisse sind die einzelnen Unterpunkte der Rhesusformel analysiert worden. Beim Vergleich von „Rh cc“ gegen „Rh Cc“ und „Rh CC“ zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied ( $p = 0,769$ ).

Auch der Vergleich von „Rh D.“ gegen „Rh dd“ weist lediglich einen nicht signifikanten Trend ( $p = 0,214$ ) für ein günstigeres Überleben der dd-Gruppe aus.

Die Untersuchung des Rhesus-Faktors E ergibt hingegen einen noch nicht signifikanten Trend bezüglich Überlebensvorteile des Subkollektivs „Rh ee“ ( $n = 387$ ) gegenüber den Kollektiven „Rh Ee“ ( $n = 118$ ) und „Rh EE“ ( $n = 12$ ) ( $p = 0,093$ ). Nach Zusammenfassung letzterer beider Allelkombinationen zur Gruppe „Rh Ex“ finden sich signifikante Überlebensunterschiede von „Rh ee“ mit einem medianen Überleben von 20 Monate (95 % CI 16,0 – 24,0) im Vergleich zu „Rh Ex“ mit einem medianen Überleben von 14 Monaten (95 % CI 10,5 – 17,5) im Log Rank-Test ( $p = 0,038$ ).

Da der Faktor „Rh Ex“ auch multivariat in der Cox-Regression mit einer Hazard Ratio von 1,40 (95 % CI 1,12 – 1,75) im vorwärtigen Likelihoodratio Test gegenüber der Indexgruppe „Rh ee“ signifikant ( $p = 0,004$ ) bestehen bleibt (vgl. **Tabelle 10**), erfolgt eine genauere Betrachtung dieser Subkollektive.

### **5.3. Diskussion der Subkollektive Rh ee und Rh Ex**

#### **5.3.1. Verteilung der Patienten zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex**

Um ein Bias auszuschließen wurden die Subkollektive im **Abschnitt 4.3.1.** systematisch verglichen. Es stellt sich heraus, dass die relative Verteilung von Faktoren über die Gruppen Rh ee und Rh Ex in fast allen Bereichen keine signifikanten Abweichungen vorweisen.

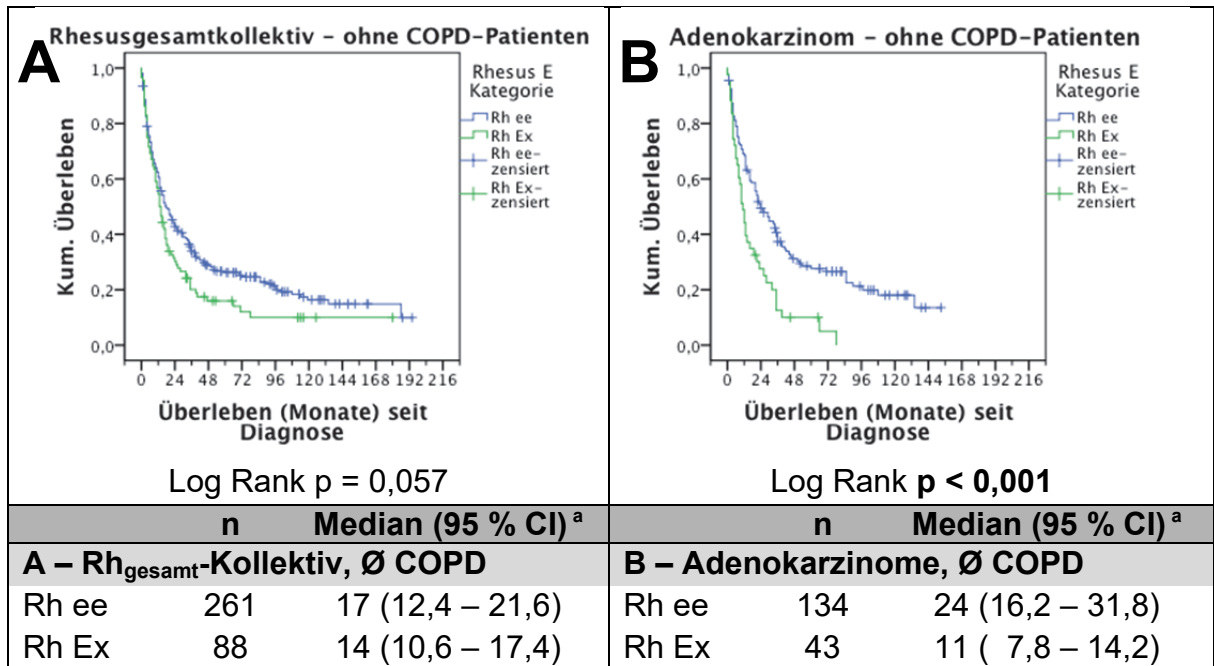
Bezüglich des Diagnoseortes ( $p = 0,494$ ), des Geschlechts ( $p = 0,911$ ), des mittleren Alters ( $p = 0,836$ ) und des mittleren Body-Mass-Index ( $p = 0,444$ ) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Ebenfalls ist auch das Rauchverhalten (Rauchstatus:  $p = 0,855$ ; Rauchdosis:  $p = 0,899$ ) nahezu gleich verteilt.

Der Leistungsfähigkeitsstatus nach Eastern Cooperative Oncology Group zeigt eine nicht signifikante, jedoch im Trend erkennbare, Ungleichverteilung ( $p = 0,080$ ) zu Ungunsten der prognostisch günstigeren Gruppe Rh ee. Gleichzeitig muss jedoch gesagt werden, dass – stets ohne signifikante Unterschiede – die Rh Ex Gruppe bezüglich der Komorbiditäten, ausgenommen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, stets eine Häufung der Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, cerebrovaskuläre Risikofaktoren, Niereninsuffizienz und weitere Komorbiditäten) zeigt, was nach Ahn et al. zumindest univariat zu einer früheren Diagnose des Lungenkarzinoms führt [1]. Wird argumentiert, dass jedoch gerade die COPD (nicht signifikanter Unterschied der Gruppen Rh ee und Rh Ex mit  $p = 0,743$ ) stark mit dem Lungenkarzinom assoziiert ist [172, 216] und dadurch eine frühere Diagnose wahrscheinlicher erscheint, so kann dennoch die Kaplan-Meier-Analyse unter Ausschluss der COPD-Patienten einen nicht signifikanten Trend im Rhesusgesamtkollektiv (Log Rank  $p = 0,057$ ) sowie ein signifikantes Trennen zwischen Rh ee und Rh Ex im Adenokarzinomkollektiv (Log Rank  $p = 0,000197$ ) vorweisen (**Abbildung 37**).

Auch über die Laborparameter, Tumormarker, Blutwerte und den CRP-Wert zeigen sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex (vgl. .

Stadium ( $p = 0,465$ ), Histologie ( $p = 0,825$ ) und Grad der Entdifferenzierung des Tumors ( $p = 0,863$ ) sind ebenso zwischen den Subkollektiven gleichverteilt wie die Lokalisation des Primarius bezüglich der Lungenseite ( $p = 0,329$ ), der befallenen Lappen ( $p = 0,891$ ) und des Tumorursprungs ( $p = 0,687$ ) (vgl. **Tabelle 44** bis **Tabelle 47**).



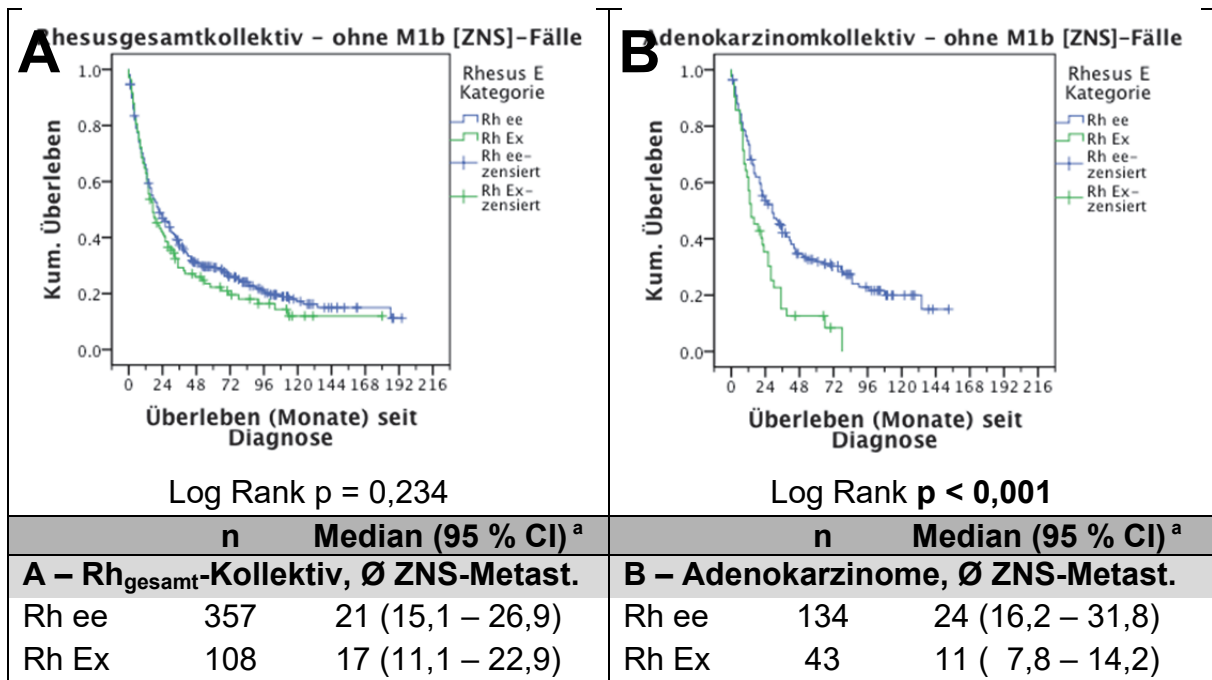
**Abbildung 37: Überlebensanalyse der Rhesussubkollektive ohne COPD-Patienten gesamt und im Adenokarzinom**

<sup>a</sup>Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Bezüglich der Blutgruppensysteme finden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subkollektiven. Während das Kell-System exakt gleich verteilt ist ( $p = 1,000$ ) zeigt das AB0-System ( $p = 0,330$ ) Tendenzen zur Häufung der Blutgruppe A im Rh Ex-Kollektiv. In **Tabelle 30** ist hingegen ersichtlich, dass für die Blutgruppe A kein signifikanter Überlebensvorteil für das Rh ee-Kollektiv besteht ( $p = 0,574$ ).

Im Metastasierungsverhalten der Tumoren der Rhesussubkollektive zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,202$ ) in der Verteilung der Patienten. Während jedoch im Rh ee-Kollektiv 18,4 % singular und 16,0 % multipel metastasiert sind, zeigt sich im Rh Ex-Kollektiv eine Häufigkeit von 19,2 % singularer und 20,8 % multipler Metastasierung. Bezüglich der Metastasenlokalisierung findet sich nur bei der ZNS-Metastase eine signifikante Trennung. Hier tritt im Rh Ex-Kollektiv die multiple Metastasierung in 26,9 % aller Stadium IV Patienten auf, in der Rh ee-Gruppe sind es nur 12,0 % ( $p = 0,006$ ) (vgl. **Tabelle 19** und **Tabelle 20**).

Die nachfolgende Abbildung soll darstellen, welchen Anteil die ZNS-Metastasierung an der Überlebensdifferenz zwischen Rh ee- und Rh Ex-Patienten hat.



**Abbildung 38: Überlebensanalyse der Rhesussubkollektive ohne Patienten mit ZNS-Metastase**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Während die Signifikanz der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex im Rhesusgesamtkollektiv unter Ausschluss der Patienten mit ZNS-Metastasen verloren geht ( $p = 0,234$ ) bleibt sie im Adenokarzinom-Kollektiv bestehen ( $p < 0,001$ ). Im Sinne einer Gültigkeit des Konzepts spielt im Rhesusgesamtkollektiv die ZNS-Metastasierung eine wesentliche Rolle, beim Adenokarzinom kann eine signifikante Überlebensdifferenz aber auch ohne diese Fälle aufgezeigt werden. Betrachtet man die Fälle mit singulären ZNS-Metastasen, lässt sich die Studie von Blankenburg et al. 2010 vergleichen [19].

**Tabelle 35: Vergleich des medianen Überlebens von Patienten mit singulärer ZNS-Metastase zwischen der Studienpopulation von Blankenburg et al., 2010 und dem Rhesuskollektiv**

	n	Median (95 % CI) <sup>a</sup>	Log Rank
<b>singuläre ZNS-Metastase</b>			
Blankenburg et al., 2010	25	6,1 (0,4 – 11,8)	
Rh <sub>gesamt</sub>	22	6,0 (0,0 – 12,9)	
- Rh ee	14	6,0 (0,0 – 13,3)	p = 0,684
- Rh Ex	8	5,0 (0,0 – 13,3)	

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit in Monaten



Die mediane Überlebenszeit des Rhesusgesamtkollektives stimmt mit der von Blankenburg et al. überein, es findet sich jedoch in diesem Kollektiv kein signifikanter Überlebensunterschied mehr zwischen den Rhesussubkollektiven.

Aus der vorangegangenen statistischen Analyse lässt sich festhalten, dass ZNS-Metastasen im Rh Ex-Kollektiv signifikant häufiger auftreten (vgl. **Tabelle 20**). Im Adenokarzinomkollektiv beruht der prognostische Vorteil von Rh ee- gegenüber Rh Ex-Trägern jedoch nicht nur in einer verminderten Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer (multiplen) ZNS-Metastasierung.

### 5.3.2. Prognostische Einflussfaktoren auf die Rhesussubkollektive

In Bezug auf die Stammdaten konnten univariat signifikante Unterschiede der Rhesussubkollektive im weiblichen Geschlecht ( $p < 0,001$ ) festgestellt werden. Auch die multivariate Cox-Regression mit Rh Ex als unverbundenem Faktor in **Tabelle 32** hielt an der prognostischen Trennung nach Geschlecht fest. Dem männlichen Geschlecht wurde multivariat signifikant ( $p = 0,012$ ) eine Hazard Ratio von 1,36 (95 % CI 1,07 – 1,73) zugeschrieben.

Damit bestätigt das vorliegende Rhesuskollektiv multivariat die Untersuchungen der Metaanalyse von Nakamura et al. [146].

Weitere Faktoren der Stammdaten, die eine signifikante Trennung zwischen den Subkollektiven Rh ee und Rh Ex zuließen, waren ein Alter von unter 70 Jahren ( $p = 0,013$ ), ein Body-Mass-Index zwischen 20 und 30 kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,004$ ) und eine Rauchdosis zwischen 20 und 40 Packungsjahren ( $p = 0,028$ ).

In Bezug auf das Alter konnten Ginsberg et al., 1983 [64] nachweisen, dass über 70-Jährige eine 7,1 % perioperative Mortalität vorweisen gegenüber 60-69-Jährigen mit 1,3 % perioperativer Mortalität und unter 60-Jährigen mit 0,4 % perioperativer Mortalität. Trotz seit 1983 verbesserter Methoden, wie der Videoassistierten Thorakotomie (VATS) [65] und dadurch verminderter perioperativer Morbidität ohne schlechteres Gesamtüberleben der VATS gegenüber dem offenen Vorgehen [120], wurde auch im Jahr 2005 von Mery et al. festgestellt, dass bei Patienten über 71 Jahren vermehrt atypische, limitierte Resektionen gegenüber der radikalen, kurativen Operation angewandt wurden [139]. Es stellte sich zudem in der Studie von Weinmann et al., 2003 als auch in

der Studie von Hsu et al., 2012 heraus, dass in höherem Alter die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen gegenüber Adenokarzinomen höher ist [218, 86]. Dieser (nicht signifikante) Trend kann im vorliegenden Kollektiv anhand der **Tabelle 36** bestätigt werden. Hierzu muss festgehalten werden, dass die Trennung der Rhesussubkollektive beim Plattenepithelkarzinom nicht signifikant ist (vgl. **Abbildung 20 A**).

**Tabelle 36: Verteilungen der Histologien über die Altersgruppen**

	< 70 Jahren (n = 385)		≥ 70 Jahren (n = 132)		Rh <sub>gesamt</sub> (n = 517)		
		in % <sup>a</sup>		in % <sup>a</sup>		in % <sup>a</sup>	
<b>Histologie<sup>1</sup></b>	p = 0,224						
Plattenepithel-CA	136	35,32	59	44,70	195	37,72	
Adeno-CA	182	47,27	57	43,18	239	46,23	
Großzelliges CA	35	9,09	8	6,06	43	8,32	
andere LuCA	32	8,31	8	6,06	40	7,74	

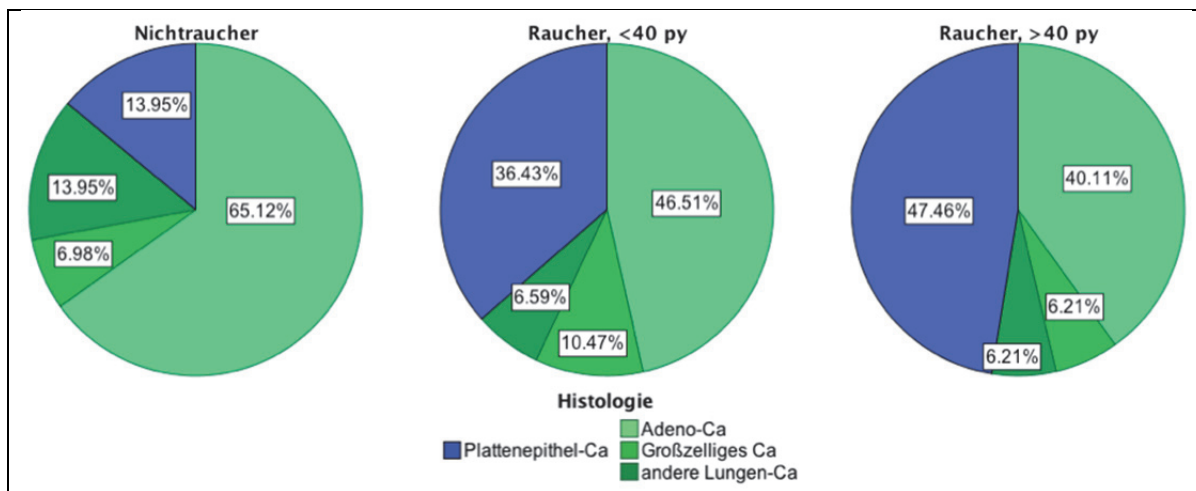
<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte

Wie schon angeführt, wurde durch Friedel et al. 2013 gezeigt, dass ein niedriger BMI postoperativ beim NSCLC ein schlechteres Gesamtüberleben vorweist [57]. Yang et al. wiesen ferner nach, dass Übergewicht ein protektiver Faktor im Hinblick auf das Überleben unabhängig vom Tumorstadium ist und Gewichtsverlust gegenteilig ein schlechteres Überleben für den Patienten bedeutet [224]. Unter diesen Aspekten ist es vorstellbar, dass im Kollektiv ein Vergleich signifikant ausfällt, wenn er weder den lebensverkürzenden Faktor Untergewicht, noch den beim NSCLC vorhandenen protektiven Faktor Übergewicht trägt (vgl. **Abbildung 47**). Bezüglich des signifikanten Überlebensunterschiedes der Rhesussubkollektive zeigt sich der Effekt im medianen Überleben seit Diagnose nur in der übergewichtigen Gruppe (BMI 25,1 – 30,0 kg/m<sup>2</sup>). Dies hat sicherlich mit der Fallzahl, jedoch höchstwahrscheinlich auch mit dem vorbekannten Einfluss des BMI auf das Überleben zutun. Ein geringer BMI führt unabhängig von der Rhesus E-Expression zur Lebensverkürzung ebenso wie ein erhöhter BMI lebensverlängernd wirkt.

Bezüglich des Rauchens gibt es Hinweise, dass verstärktes inhalatives Zigarettenrauchen vermehrt mit Veränderungen (z.B. einem Verlust vom Chromosomen-Abschnitt 3p21) einher geht, die stärker mit dem Plattenepithelkarzinom assoziiert sind, als mit dem Adenokarzinom [143, 81].

**Abbildung 39** zeigt die Korrelation der Rauchdosis mit der Häufigkeit der histologischen Entität. Zur Vereinfachung wurden lediglich die Kategorien Nichtraucher sowie Raucher mit weniger/ mehr als 40 Packungsjahren angeführt.



**Abbildung 39: Verteilung der Histologien in Abhängigkeit von der Rauchdosis**

Die Verteilung innerhalb der histologischen Entität stellt sich in **Tabelle 37** für Adeno- und Plattenepithelkarzinome dar. Der  $\chi^2$ -Test über alle Histologien ergibt eine Signifikanz von  $p = 0,002657$  (Daten nicht dargestellt).

**Tabelle 37: Verteilungen der Histologien über die Rauchdosis**

Rauchdosis <sup>1</sup>	Plattenepithel-CA (n = 184)		Adeno-CA (n = 219)	
		in % <sup>a</sup>		in % <sup>a</sup>
<b>p = 0,003</b>				
Nichtraucher	6	3,26	28	12,78
Raucher, py unbekannt	8	4,35	12	5,48
Raucher, < 20 py	12	6,52	18	8,22
Raucher, 20-40 py	74	40,22	90	41,10
Raucher, > 40 py	84	45,65	71	32,42

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte

Es wird offensichtlich, dass Plattenepithelkarzinome häufiger bei Patienten mit höherer Rauchdosis (> 40 py) vorliegen, wohingegen Adenokarzinome vermehrt bei Nichtrauchern und geringerer Rauchdosis vorkommen. Bei der Überlebensanalyse der restlichen Kategorien (Nichtraucher, Packungsjahre unbekannt und unter 20 Packungsjahren) sei auch auf die geringe Fallzahl verwiesen (vgl. **Tabelle 12**).

Während das Vorhandensein von Komorbiditäten als auch ein schlechter Leistungsfähigkeitsstatus nach ECOG (ECOG II bis IV) die signifikante Trennung der Kollektive Rh ee und Rh Ex nach dem Überleben deutlich mindert ( $p = 0,813$ ), findet sich in den ECOG-Stadien 0 und I lediglich ein gerade nicht mehr signifikanter Überlebensunterschied ( $p = 0,0503$ ).

Wie schon in **Abschnitt 5.2.2.** diskutiert, zeigt sich der Leistungsfähigkeitsstatus als in vielen Studien bestimmter Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten [194, 55, 17, 3]. Es wird apparent, dass sich bei den ECOG-Stadien II und III generell ein schlechtes Gesamtüberleben einstellt. Mit Blick auf das Ergebnis **Abbildung 50** zeigt sich jedoch, dass wiederum auch hier ein Großteil der Fälle in die ECOG 0-I Kategorie fällt ( $n = 416$ ) und nur 57 Patienten einen schlechteren prädiagnostischen Leistungsfähigkeitsstatus aufweisen.

Trotz mangelnder Signifikanz zwischen den Rhesussubkollektiven im Hinblick auf die jeweiligen Komorbiditäten zeigt ich in **Tabelle 26** ein stetiger moderater Überlebensvorteil für das Rh ee-Kollektiv gegenüber dem Rh Ex-Kollektiv.

Bezüglich des Tumormarkers Carcinoembryonales Antigen finden sich häufiger höhere Laborwerte bei der histologischen Entität Adenokarzinom [153]. Ebenso wirken sich pathologische CEA-Werte eher auf das Überleben von Patienten mit Adenokarzinom aus [197]. Möglicherweise würde die signifikante Trennung nach dem Überleben im pathologischen CEA-Spektrum ( $p = 0,039$ ) der Subkollektive Rh ee und Rh Ex bei anderen Grenzwerten (2,5 ng/ml) noch signifikanter ausfallen [103].

Der Hämoglobin-Wert stand unter genauerer Betrachtung der vorliegenden Studie, da das RhD-Protein als auch das RhCE-Protein nur auf der Oberfläche von Erythrozyten exprimiert wird [13, 207]. Ferner wurde in vielen Studien belegt, dass eine prätherapeutische Anämie ein prognostisch ungünstiger Parameter auf das

Überleben von Patienten mit NSCLC ist [10, 86, 3, 161, 60]. Ätiologisch konnte gezeigt werden, dass eine Gewebshypoxie, z.B. infolge einer Anämie, ebenjene Tumorzellen selektiert, die eine verminderte Apoptosefähigkeit haben [68]. Im Zusammenspiel dieser Informationen kann geschlussfolgert werden, dass zunächst die Effekte, die das RhCE-Protein auf das Überleben von Patienten mit NSCLC ausübt, vermindert ausfallen, wenn eine verminderte Erythrozytenkonzentration im Blut vorhanden ist. Gleichzeitig sollte die Trennschärfe der Subkollektive reduziert werden, wenn die Anämie allein zu einer Selektion von stärker entdifferenzierten und mutierten (Apoptoseverlust) Zellen führt (vgl. **Abbildung 21** und **Abbildung 67**).

Die Überlebenskurven in **Abbildung 16** veranschaulichen den Zusammenhang des Hb-Wertes mit dem prognostischen Einfluss des Rh E-Faktors. Während im Rhesusgesamtkollektiv eine signifikante Trennung der Überlebenskurven von Rh ee zu Rh Ex mit einem Log Rank  $p = 0,038$  besteht, verstärkt sich dieser Effekt unter Ausschluss der Patienten mit Anämie bzw. pathologischen Hämoglobinwerten (Log Rank  $p = 0,004$ ). Im physiologischen Hämoglobin-Bereich leben Rh ee-Träger im Median 25 Monate (95 % CI 18,5 – 31,5), Rh Ex-Träger im Median 14 Monate (95 % CI 8,9 – 19,1). Im Rhesusgesamtkollektiv ohne Ausschluss der Patienten mit Anämie beläuft sich das mediane Überleben für Rh ee auf 20 Monate (95 % CI 16,0 – 24,0) und für Rh Ex auf 14 Monate (95 % CI 10,5 – 17,5).

Auffällig ist hier, dass der Rh Ex wert sich kaum ändert, während die Rh ee Träger ohne Anämie im Median etwa ein halbes Jahr länger leben.

Bei anämischen Patienten verliert sich Trennung des Überlebens nach dem Rh E-Faktor gänzlich ( $p = 0,977$ ). Beide Gruppen haben dort ein medianes Überleben von 12 Monaten.

In der multivariaten Cox-Regression aus **Tabelle 33** findet sich ein Fortbestehen des Hb-Werts als relevanter prognostischer Parameter im Adenokarzinom. Der pathologische Hb-Wert ist gegenüber dem physiologischen Hb-Wert mit einer Hazard Ratio von 1,84 ( $p = 0,007$ ) beschrieben.

Ein weiterer laborchemischer Parameter, der in der multivariaten Überlebensanalyse im Adenokarzinom deutlich signifikant bestehen bleibt, ist die alkalische

Phosphatase oberhalb des physiologischen Konzentrationsniveaus in den Proben. Dieser Laborparameter wird vorwiegend von der Leber und dem Knochen gebildet, weiterhin gibt es aber auch Isoenzyme der alkalischen Phosphatase die im Surfactant der Lunge vorkommen [91]. Ein direkter Einfluss auf die Bedeutung der Rhesusgruppe für das Überleben kann mittels der Daten nicht gefunden werden.

Während sich bei den restlichen Laborparametern, Blutwerten und Tumormarkern im pathologischen Bereich die Signifikanz der Trennung zwischen den Kollektiven Rh ee und Rh Ex mindert, obwohl stets ein geringer, nicht signifikanter Überlebensvorteil für das Rh ee-Kollektiv zu beobachten ist, stellt sich der CRP-Wert als gegenteiliger Laborparameter heraus.

Im physiologischen Bereich zeigt sich in der Trennung nach Rh E-Faktor kein signifikanter medianer Überlebensunterschied ( $p = 0,704$ ). Beide Kollektive weisen ein medianes Überleben von 32 bis 34 Monaten auf. Im pathologischen CRP-Bereich hingegen deutet sich ein signifikanter Überlebensvorteil für das Rh ee-Kollektiv ab ( $p = 0,005742$ ). Unter diesen Voraussetzungen leben Träger der Rh ee-Eigenschaft nach Diagnose im Median 14 Monate (95 % CI 10,4 – 17,6), Träger der Rh Ex-Eigenschaft hingegen nur 6 Monate (95 % CI 0,0 – 12,2).

Die Assoziation von Entzündung und Tumorgenese ist nachgewiesen [16]. Jones et al. stellten 2006 eine positive Korrelation zwischen CRP-Wert sowie Plasma-Fibrinogen und Tumorgröße bzw. pathologischem T-Stadium fest [98]. Die Assoziation von CRP-Wert und Stadieneinteilung oder histologischem Typ des NSCLC konnte jedoch von Wilop et al. 2008 als auch von Tulek et al. 2013 nicht nachgewiesen werden [220, 203]. Somit kann letztlich nur festgehalten werden, dass ein prätherapeutisch hoher CRP-Wert mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist [98, 220, 203]. Ein Confounding-Effekt des höheren CRP-Wertes bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern [78] konnte im Rhesuskollektiv ausgeschlossen werden (vgl. **Tabelle 51** im Anhang). Der Einfluss auf die prognostisch günstigere Konformation einiger RhCE-Proteine bleibt unklar.

Weder die niedrigen (Stadium I bis II,  $p = 0,137$ ) noch die höheren Tumorstadien (Stadium III bis IV,  $p = 0,096$ ) haben signifikanten Einfluss auf die Trennung des Überlebens nach Rh ee und Rh Ex (vgl. **Abbildung 18**). Bei der Betrachtung des

Überlebens der Rhesussubkollektive Rh ee und Rh Ex getrennt nach allen vier IASLC-Stadien (vgl. **Abbildung 19**) fällt jedoch der modifizierende Einfluss des differierenden RhCE-Proteins auf. Es wird ersichtlich, dass ein Stadium II Patient der Blutgruppe Rh Ex im Hinblick auf die Überlebensprognose eher einem Stadium III Patient der Blutgruppe Rh ee entspricht.

Die Aufteilung nach der Histologie zeigt eindeutig, dass die Trennung der Kaplan-Meier-Kurven der Rhesussubkollektive vornehmlich im Adenokarzinom-Kollektiv zu erkennen ist ( $p = 0,000003$ ). Plattenepithelkarzinome ( $p = 0,997$ ), großzellige Karzinome ( $p = 0,368$ ) und die heterogene Gruppe der anderen Lungenkarzinome ( $p = 0,650$ ) weisen kaum Differenzen im Überleben zwischen Rh ee und Rh Ex auf. Das Adenokarzinom hingegen weist bei der Trennung nach dem Rh E-Faktor ein medianes Überleben von 29 Monaten (95 % CI 22,0 – 36,0) bei Rh ee-Trägern gegenüber 11 Monaten (95 % CI 7,3 – 14,7) bei Rh Ex-Trägern ( $p < 0,001$ ) auf (vgl. **Abbildung 20**). In **Tabelle 33** wurde diesbezüglich in einer unverbundenen multivariaten Cox-Regression die Hazard Ratio für Adenokarzinom-Patienten von Rh Ex gegenüber Rh ee als 2,25 (95 % CI 1,57 – 23,23) bestimmt ( $p < 0,001$ ).

Zieht man zur Histologie ebenfalls die zuvor betrachtete Stadieneinteilung (vgl. **Abbildung 36**) hinzu, fällt auf, dass das mediane Überleben für das Adenokarzinom bezüglich der einzelnen Tumorstadien bei Rh Ex, signifikant in den Stadien II und IV, etwa halb so lang ausfällt wie bei Rh ee.

Generell erklären sich auf dem Boden der unterschiedlichen histologischen Entitäten auch die Effekte des jüngeren Alters und der geringeren Rauchdosis, die zuvor erläutert wurden (vgl. **Tabelle 36** und **Tabelle 37**).

Bezüglich des Grades der Entdifferenzierung des Tumors finden sich in der hochdifferenzierten G1-Gruppe nur 10 Fälle von Rh ee Trägern und 4 Fälle von Rh Ex Trägern. Mediane Überlebensunterschiede können aufgrund der geringen Fallzahl nicht dargestellt werden. In der mittelgradig differenzierten G2-Gruppe finden sich 124 Rh ee Fälle mit einem medianen Überleben von 33 Monaten und 41 Rh Ex Fälle mit einem medianen Überleben von 17 Monaten. Dieser Unterschied ist im Log Rank-Test signifikant ( $p = 0,003554$ ). In der Kategorie G3 & G4, den niedrig bis entdifferenzierte Tumoren, findet sich trotz hoher Fallzahlen

(Rh ee: n = 165; Rh Ex: n = 57) kein signifikanter Überlebensunterschied ( $p = 0,170$ ).

Eine Begründung dieser selektiven Überlebenstrennung der G2-Gruppe könnte der Überhang an Adenokarzinomen in ebenjener Gruppe als auch der relativ hohe Anteil an großzelligen Karzinomen in G3 & G4 und die Kennzeichnung der G1-Gruppe durch das Auftreten der anderen/ nicht klassifizierbaren Lungenkarzinome sein. Für Großzeller und die Mischgruppe der anderen/ nicht klassifizierbaren Lungenkarzinome konnte zuvor die Trennung nach dem RhCE-Faktor nicht dargestellt werden.

**Tabelle 38: Grading-Häufigkeiten bezüglich histologischer Entitäten**

	G1 (n = 14)	in % <sup>a</sup>	G2 (n = 165)	in % <sup>a</sup>	G3 & G4 (n = 222)	in % <sup>a</sup>
<b>Histologie<sup>1</sup></b>	<b>p &lt; 0,001</b>					
Plattenepithel-CA <sup>b</sup>	2	14,28	67	40,61	85	38,29
Adeno-CA <sup>c</sup>	6	42,86	85	51,51	97	43,69
Großzelliges CA <sup>d</sup>	0	-	2	1,21	25	11,26
andere LuCA <sup>e</sup>	6	42,86	11	6,67	15	6,76
<sup>1</sup> $\chi^2$ -Test						
<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte anteilige Gesamtbeteiligung					(n = 401)	
<sup>b</sup> Plattenepithel-CA:					38,41 % (n = 154)	
<sup>c</sup> Adeno-CA:					46,88 % (n = 188)	
<sup>d</sup> Großzelliges CA:					6,73 % (n = 27)	
<sup>e</sup> andere LuCA:					7,98 % (n = 32)	

Die Assoziation von Tumorhistologie und Grad der Entdifferenzierung im Bezug auf die Häufigkeit von Großzellern als G3 & G4-Tumor findet sich bei Cetin et al. wieder [31]. Ersichtlich wird der Einfluss der großzelligen Karzinome auf die Gruppe der G3 & G4-Tumoren im Anhang in **Abbildung 67**. Dort zeigt sich unter Exklusion der Großzeller ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Rh ee und Rh Ex auch in der niedrig- und entdifferenzierten Tumorgruppe G3 & G4 ( $p = 0,036$ ).

Xu et al. konnten an einer Studie mit 125 Fällen nachweisen, dass das Grading einen Einfluss auf das Metastasierungsverhalten von Adenokarzinomen hat. G1-Tumoren zeigten keine Fernmetastasierung, bei G2-Tumoren trat in ca. 15 % der Fälle eine Fernmetastasierung auf, bei G3 & G4-Tumoren fanden sich in etwas



über 30 % Fernmetasten [223]. Die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit kann in unserem Kollektiv mit der Häufigkeit der ZNS-Metastasen bei Adenokarzinomen verglichen werden (vgl. **Tabelle 20** und **Tabelle 22**).

In der Rh Ex-Gruppe zeigen Patienten mit G1 & G2-differenzierten Tumoren zu 25 % ZNS-Metastasen, bei G3 & G4-differenzierten Tumoren sogar zu 30,8 % ZNS-Metastasen. Deutlich seltener jedoch (G1 & G2: 8,5 %; G3 & G4: 7 %) findet sich die ZNS-Metastasierung bei Adenokarzinomen bei Patienten mit Rh ee als Blutgruppenfaktor.

Der Einfluss anderer Blutgruppensysteme wie dem ABO-System ist umstrittener Gegenstand der aktuellen Forschung [107, 152].

#### **5.4. Stärken und Schwächen der zugrunde liegenden Studie**

Die vorliegende Studie liefert erstmals ein Indiz für den Zusammenhang des Blutgruppenmerkmals Rhesus E und einem Einfluss auf die Überlebensprognose von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, insbesondere dem Adenokarzinom der Lunge. Eine retrospektive Betrachtung, insbesondere als explorative Datenanalyse muss in ihrer Aussagekraft gegenüber prospektiven Kohortenstudie adäquat bemessen und in ihrer Stellung als Hypothesenbildner betrachtet werden.

Im Spezifischen muss festgehalten werden, dass das Patientenkollektiv hauptsächlich durch Patienten kaukasischen Ursprungs besetzt wurde, bis auf wenige Ausnahmen gar begrenzt auf den westlichen Teil Deutschlands. Damit sei eingestanden, dass das beobachtete Phänomen möglicherweise nur lokale Relevanz findet und sich nicht auf ein Patientengut anderer Länder und Kontinente mit möglicherweise anderer Rhesusblutgruppenverteilung, insbesondere vor dem Hintergrund mehr oder minder abgeschlossener Genpools, anwenden lässt.

Weiterhin haben sich im Verlaufe der Auswertungen diverse Bias offenbart, die vorher nicht oder nur begrenzt abzusehen waren.

Zunächst fiel bei der Trennung des Rhesuskollektivs vom Non-Rhesuskollektiv die Ungleichverteilung der Stadien auf, die wahrscheinlich durch die Notwendigkeit zum Abruf von Blutkonserven bei Operabilität zu erklären ist. Dadurch war eine

vergleichende Analyse dieser Subgruppen bezüglich des Überlebens nicht sinnvoll.

Ferner erschloss sich erst im Verlaufe der Analysen, dass die Produkte der C-Allele des Rhesus CE-Proteins des tetrameren Rhesuskomplexes ebenfalls Auswirkungen auf die Überlebensprognose haben, die aber erst in Kombination mit den zunächst offenkundigen Assoziationen der E-Allele ersichtlich wurden. Die vordergründig isolierte Betrachtung von Rhesus C und Rhesus E hatte ein Datenanalyse unter vergleichender Analyse der Rhesus E-Allele zur Folge. Der Einfluss des C-Allelprodukts auf das E-Allelprodukt und die Überlebensprognose wurde nachträglich analysiert und sollte in weiteren Studien genauer betrachtet werden.

Aussagekraft gewinnt die vorliegende Analyse durch die Größe des Patientenkollektivs. 517 Fälle dienen der Auswertung der Rhesusblutgruppe als Einflussfaktor auf das Überleben bei Patienten mit NSCLC. Aufgrund dessen ist die Zufallswahrscheinlichkeit des dargestellten Effekts des Rhesus CE-Proteins minimiert. Vielmehr darf davon ausgegangen werden, dass die Analysen einen Ausgangspunkt für weitere Studien zur Klärung der Funktion des Rhesusproteins und des Einflusses von Blutgruppen auf die Prognose von Tumoren im Allgemeinen liefert.

Unter Voraussetzung der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnis, dass das blutgruppenspezifische Rhesusmolekül nur auf Erythrozyten vorkommt [207], gewinnt die allgemeine Hypothese - durch die Feststellung der Reduktion des prognostischen Einflusses von Rh E in Anämie - erhebliche Aussagekraft. Dieser Aspekt reduziert die Wahrscheinlichkeit von Confounding-Effekten bei dieser retrospektiven Untersuchung.

### 5.5. Assoziation von Rhesus CE und Tumoren in Literatursuchmaschinen

In einigen Studien wurde bisher die AB0-Blutgruppe in Assoziation mit malignen Tumoren, darunter neben Magen- und Pankreas- auch Lungenkarzinomen, gesehen [2, 44, 69, 121, 165, 107]. Eine Studie von Oguz et al., 2013 mit 221 Fällen von Patienten mit Lungenkarzinom schließt neben der AB0-Blutgruppe gar die Rhesusblutgruppe als prognostischen Einflussfaktor auf das Lungenkarzinom aus [152]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Oguz et al. augenscheinlich die zugrunde liegende Rhesusbeschaffenheit in positiv und negativ, sprich Rh D. und Rh dd trennen [152]. Eine Betrachtung von Rh CE blieb aus.

Via Internetrecherche wurde initial versucht, einen beschriebenen Zusammenhang des Rh CE mit der Überlebensprognose von Patienten mit malignen Tumoren zu finden.

Bei der Stichwortsuche „CcEe antigens“ und „cancer“ in PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) fand sich am 17.05.2014 um 18:47 Uhr kein Eintrag (vgl. **Abbildung 68**). Unter den Stichwörtern „RhCE“ und „cancer“ fanden sich am 17.05.2014 um 18:46 Uhr drei Einträge. Eine Nachkontrolle am 07.12.2014 um 12:14 Uhr erbrachte selbige Suchergebnisse.

Das erste verknüpfte Paper stellt FoxM1/Bub1b Signalweg und seine Effekte in der Entwicklung des Rhabdomyosarkoms dar [214]. Eine Assoziation bei Veränderung von Bub1b hin zur Megakaryopoese wurde beschrieben [215]. Direkte Assoziationen von Rhesusproteinen mit dem Einfluss auf Tumoren können nicht gefunden werden.

Das zweite Paper stellt einen Fallbericht von Chérif-Zahar et al., 1998 über eine Patientin mit 1991 diagnostiziertem und therapiertem Mammakarzinom sowie 1994 diagnostizierter chronisch myeloischer Leukämie dar. Nach Studienlage wurde die Patientin bis einschließlich 1991 stets 0 RhD-positiv getestet, wiederholt ab dem Jahre 1994 hingegen 0 RhD-negativ. Unter genauerer Betrachtung wurde als Ursache eine Heterozygotie des RH Locus sowie im RHD-Gen eine Punktdeletion mit anschließendem Frameshift und vorzeitigem Stopp-Codon angegeben. Der RHCE Locus wird als unverändert und normal beschrieben [33].

Eine Assoziation zwischen RhCE und dem Mammakarzinom sowie der CML bleibt aus.

Das dritte verknüpfte Paper stellt die Methode der Assoziation des Rhesusgenlokus auf Chromosom 1p36.13 – p34 via dem Rh30A (RhCE)-Protein dar [127, 12, 14]. Auch hier findet sich keine direkte Assoziation des Gens oder seiner Produkte mit der Überlebensprognose von Tumorpatienten.

In Google Scholar (<http://scholar.google.com>) wurde nach „CcEe antigens“ und „lung cancer“ gesucht. Am 17.05.2014 um 19:05 Uhr fanden sich 10 Einträge (vgl. **Abbildung 69**). Auch hier erfolgte eine Nachkontrolle am 07.12.2014 um 12:20 Uhr mit gleichen Suchergebnissen.

Die Hyperlinks (nummeriert in der Reihenfolge des Auftretens) 1, 2, 6 und 8 verknüpfen zu Patentierungen mit Assaymethoden zur Detektion spezifischer Oberflächenmerkmale [6, 7] und individualisierter Therapie von Lungenkarzinomen [111, 112]. Bei jenen Patenten ist das RHCE-Gen mit seiner Affymetrix-ID zur entsprechenden Bestellung des Microarrays bei der Firma Affymetrix, 26111 Miles Road □ Cleveland, OH 44128 angegeben. Explizite Assoziationen zwischen dem Rhesus CE Genlokus, seiner Expression auf der Membran von Erythrozyten und dem Überleben von Patienten mit NSCLC werden nicht gemacht.

Der dritte Hyperlink führt zu einem Studie von Komor et al., die Microarray-Untersuchungen mit pluripotenten humanen hämatologischen Stammzellen durchführten, in welchen unter Stimulation durch Erythropoetin, Thrombopoetin, Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor die Genexpression verschiedener Gene durch diverse Methoden, zum Beispiel die Microarray-Hybridisierung, untersucht wurde [105]. Das RHCE-Gen taucht als Dedifferenzierungsmarker der Erythropoese auf, Der Begriff Lungenkarzinom taucht im Rahmen der Diskussion auf. Bei der megakaryozytären Entwicklung besteht infolge einer Hochregulierung von epidermalem Wachstumsfaktor (EGF) ein Einfluss auf kleinzellige Lungenkarzinome [105].

Unter dem vierten Hyperlink findet sich ein Patent zur Identifizierung von Genablesehäufigkeit bei krebsassoziierter Erschöpfung (sog. cancer related fatigue; CRF). Das Lungenkarzinom ist als Beispiel für solide Tumoren angeführt.

Das RHCE-Gen ist als eines von vielen Genen beschrieben, die im Zusammenhang mit der krebsassoziierten Erschöpfung, unter anderen via mRNA Expression, untersucht wurden [167].

Der fünfte Link führt zu einer Studie von Niedoszytko et al. 2011, die Genexpressionsmuster bei Patienten mit systemischer Mastozytose identifiziert, welche prädiktiv für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen nach Insektengiftkontakt sein sollen. Lungenkrebs wird im Zusammenhang mit dem DVL 1 Gen des Wnt Signalwegs genannt, die Rhesusgenexpression findet dreifach stärker bei Patienten mit systemischer Mastozytose und Anaphylaxie in der Vorgeschichte als bei Patienten mit Mastozytose ohne anaphylaktoide Reaktionen [148].

Hinter dem siebten Hyperlink findet sich erneut ein Patent zur Untersuchung von Krebspatienten bezüglich individueller prognostischer Faktoren und der daraus resultierenden Entscheidung zum Einsatz von Proteasom-Inhibitoren oder Glukokortikoiden. Die Rhesusgene RHD und RHCE, untersucht im Tumormaterial, finden sich in einer Tabelle als „Langzeitüberlebensmarker“. Eine Assoziation zu Expressionsmustern auf roten Blutkörperchen besteht nicht [25].

Der neunte Link führt zu einem Patent zur Gewebefärbung mittels C-terminaler, N-terminaler oder phosphospezifischer Markierung von Antigenen als diagnostisches Instrument zur Erkennung einer frühen Krankheit oder der Anlage dazu. Das RHCE-Gen findet sich in einer Tabelle zur Identifizierung erblicher Erkrankungen. Lungenkrebs ist als eine mögliche zu untersuchende Erkrankung aufgeführt [85].

Der letzte Hyperlink schließlich weist zu einem Review von Caylak bezüglich Genanalysen bei Lernbehinderung. Dabei wurde in früheren Studien eine Assoziation des Rhesusgenlokus auf Chromosom 1p34-p36 mit Dyslexie beschrieben. Das Lungenkarzinom wird ebenfalls im Zusammenhang mit dem Roundabout Gen auf Chromosom 3p12 genannt. Mutationen in diesem Gen wurden in Assoziation mit Dyslexie als auch dem Auftreten von Mamma-, Nieren- und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom beschrieben [29].

In der Recherche bei Web Of Science (<http://apps.webofknowledge.com>) fand sich am 29.05.2014 um 20:02 Uhr bezüglich der Stichwörter „CcEe antigens“ und

„cancer“ kein Eintrag (vgl. **Abbildung 70**). Unter „RhCE“ und „cancer“ fanden sich am selben Tag um 20:04 Uhr fünf Einträge. Die Nachkontrolle am 07.12.2014 um 12:25 Uhr ergab selbige Ergebnisse.

Das erstgenannte Paper von Saligan et al., 2013 thematisiert die aus Blutproben via Microarray, qPCR und Protein-ELISA nachgewiesene Auf- oder Herunterregulation von Genen nach Strahlentherapie (external beam radiation therapy) in Zusammenhang mit dem krebsassoziierten Erschöpfungszustand (cancer-related fatigue; CRF) beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom. Die Gene RHD und RHCE sind neben dem hauptsächlich beschriebenen  $\alpha$ -Synuclein als hochregulierte Gene dargestellt [168].

Die zweite Studie von Denomme et al., 2009 stellt den Transkriptionseinfluss des strangaufwärts der RHD- und RHCE-Gene liegenden Promotors dar. Die den roten Blutkörperchen spezifische Transkription wurde in vitro mittels verschiedener Zelllinien nach vorheriger Luciferase-Bindung untersucht. Eine Zelllinie entstammt Zellen eines Cervixkarzinoms (HeLa) [42].

Der dritte Hyperlink hier verweist auf ein Poster von Reid et al., 2004 im Blood-Journal [163]. Die entsprechende Studie (bei gewechselter Erstautorenschaft) von Rosa et al., 2005 findet sich im Transfusion-Journal über das Rh<sub>null</sub>-Syndrom, dem Fehlen jeglicher Rhesusproteine auf der Oberfläche von Erythrozyten. Im verwiesenen Blood-Journal 2004 findet sich unter gleichnamigen Autoren (mit gewechselter Erstautorenschaft) die angegebene Studie nicht. In der vorliegenden Studie wird von zwei kaukasisch-brasilianischen Mädchen bei konsanguinem Hintergrund mit einer Deletion des RHD-Gens sowie eines fehlenden Nukleotids im Exon 7 des RHCE-Gens mit der Folge einer andersartigen Sequenz C-terminal und einem vorzeitigen Stopp-Codon. Ein Zusammenhang mit Krebs oder Karzinomen wird im Paper nicht ersichtlich [166].

Die vierte aufgelistete Studie fand sich bereits in der Recherche-Arbeit in PubMed (s. dort). Es findet sich die Veröffentlichung von Chérif-Zahar et al., 1998 [33].

Die zuletzt angegebene Arbeit von Matassi et al., 1997 thematisiert die exakte Analyse der D-CE-D-Hybridgenbildung des Rh D<sup>VI</sup> Phänotyps. Die Studie findet keine Verknüpfung zu Neoplasien [130].

---

Eine frei-assoziative Suche in PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) unter dem Aspekt definierter Neoplasien und RhCE ergab am 01.12.2014 um 17:30 Uhr zwei Paper, das Rhesus CE Protein in Kombination mit neoplastischen Erkrankungen betiteln.

Das erste relevante Paper von Fisch et al., 1985 beschreibt bei Korpuskarzinomen des Uterus eine seltenere Auftretenswahrscheinlichkeit von Ccee und eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Homozygotien im Fy-System zu Kontrollgruppen. Ein expliziter Effekt auf Prognose und Überlebensdauer wird nicht getroffen [49].

Eine zweite Studie von Sanz et al., 2013 beschreibt den Zusammenhang des Auftretens von Allo- und Autoantikörpern bei transfusionspflichtigen Patienten mit myelodysplastischem Syndrom und chronisch myelomonozytärer Leukämie und entsprechend assoziierter Mortalität. Eine natürliche Assoziation des RhCE-Proteins mit dem prognostischen Effekt wird auch hier nicht getroffen [170].

**Nach ausgiebiger Internetrecherche sei zum Zeitpunkt der angegebenen Suchaufträge festgehalten, dass eine Assoziation der RhCE-Proteine auf der erythrozytären Membran mit der Überlebensprognose von Patienten mit malignen Neoplasien, insbesondere der Lunge, noch nicht beschrieben wurde. Der Autor der vorliegenden Arbeit nimmt eine Erstbeschreibung der gefundenen statistischen Assoziation an.**

## **5.6. Hypothetisches Erklärungsmodell anhand der CD47-SIRP $\alpha$ -Interaktion**

### **5.6.1. Vorkommen von CD47 und SIRP $\alpha$**

Der cluster of differentiation 47 (CD47), auch genannt integrin-associated protein (IAP) [95] wird ubiquitär exprimiert, unter anderem auf Erythrozyten [24], auf Endothelzellen im Bereich des ZNS [210] als auch auf Tumorzellen der akuten myeloischen Leukämie, des B-Zell-Lymphoms [145] sowie soliden Tumoren wie dem Colonkarzinom [226], dem Ovarial-, Mamma-, Urothel-, Prostata- und hepatozellulärem Karzinom als auch dem Glioblastom [219].

Das signal regulatory protein  $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ), auch genannt P84 neural adhesion molecule [95, 151], Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 (SHPS-1), brain immunoglobulin-like molecule with tyrosine-based activation motifs (BIT) oder CD172a findet sich nur auf einigen Zellen der myeloischen Reihe, nämlich den neutrophilen Granulozyten, den Mastzellen, den dendritischen Zellen, den Makrophagen [189] als auch ihren im Blut befindlichen Pendanten, den Monozyten [145]. Ferner findet sich SIRP $\alpha$  auf neuronalen Zellen mit anderem Glykosilierungsmuster und anderen Bindungseigenschaften zu CD47 [189].

### **5.6.2. Funktion des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs bei Erythrozyten**

Das CD47-Protein auf Erythrozyten dient via CD47-SIRP $\alpha$ -Signalweg der Phagozytosehemmung selbiger gegenüber Monozyten [145]. Alterationen des CD47-Proteins durch Oxidation, Bindung mit Thrombospondin 1 [26] und/ oder prozessierter Abspaltung der Ektodomäne (sog. ectodomain shredding) führen im Alterungsprozess eines Erythrozyten letztlich zur Selektion und Phagozytose [145].

Die initiale Zuschreibung von CD47 zum Rhesuskernkomplex erfolgte über die Studien am Rh<sub>null</sub>-Phänotypen [24], der im sog. regulator Typ durch das Fehlen von RhAG-Proteinen mit dem konsekutiven Fehlen von RhD- und RhCE-Proteinen oder im sog. amorphen Typ durch das alleinige Fehlen von RhD- und RhCE-Proteinen gekennzeichnet ist. Bei vorliegen beider Typen findet sich eine



maximale Minderung von CD47 auf der Erythrozytenmembran, was bei Patienten klinisch mit einer kompensierten, hämolytischen Anämie einhergeht [144].

In mehreren Studien wurde beim Rh D- - Phänotypen (Fehlen von RHCE) eine hochsignifikante Reduktion des CD47-Proteins nachgewiesen [53]. Trotz des Fehlens von RHCE liegen die nachgewiesenen Konzentrationen von CD47 auf der Membran höher als beim Rh<sub>null</sub>-Phänotypen. Eine hämolytische Anämie besteht bei diesen Patienten nicht [144]. Neben der starken Assoziation von CD47 zum RhCE-Protein besteht auch eine Assoziation zum Protein 4.2 als zytoskelettale Verbindung [144, 53, 24]. Da die spezifische Antikörperbindungskapazität zum Nachweis von CD47 zwischen Rh dd und Rh D. Trägern nicht variiert, ist eine Assoziation mit dem RhD-Protein nicht wahrscheinlich [144].

### **5.6.3. Bedeutung des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs bei der leukozytären Zellmigration über die Blut-Hirn-Schranke**

In einer Studie von de Vries et al. 2002 wurde festgestellt, dass eine retroviral-induzierte Überexpression von CD47 in Endothelzellen die Transmigration von Monozyten über das cerebrale Gefäßendothel fördert. Im Gegensatz dazu kann bei Blockade der SIRP $\alpha$ -Bindungsstelle via SIRP $\alpha$ -Fc eine Abnahme der Migration beobachtet werden. Die Adhäsion selbst von Monozyten am Gefäßendothel wurde durch jene experimentelle Maßnahmen nicht verändert [210].

### **5.6.4. Rolle des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs in der Kanzerogenese und Metastasierung**

Murata et al. beschreiben in ihrem aktuellen Review über die CD47-SIRP $\alpha$ -Interaktion die Expression von CD47 auf Tumorzellen ebenfalls als Phagozytose-hemmendes Oberflächenprotein [145].

Willingham et al. wiesen, getrennt nach geringer und starker CD47-mRNA Expression, für das progressionsfreie Überleben beim Ovarialkarzinom (im Stadium I nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) sowie über die FIGO-Stadien III und IV) sowie für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Gliomen und Glioblastomen hochsignifikante Ergebnisse nach [219].

Zhao et al. zeigten eine positive Korrelation zwischen der Höhe der gemessenen CD47-mRNA und den prognostisch schlechten Adenokarzinomen der Mamma (z.B. mit Her2/Neu-Eigenschaften oder Basalzelleigenschaften) [227].

Letztere wiesen ebenfalls nach, dass im B16 Melanom-Maus-Modell bei SIRP $\alpha$ -mutierten Mäusen gegenüber Wildtyp Mäusen schon geringe Mengen an Tumorantikörpern zur massiven Tumorreduktion führt [227].

Es kann geschlussfolgert werden, dass eine hohe Konzentration an CD47 auf der Tumoroberfläche, wahrscheinlich über eine geminderte Phagozytoserate und Immunabwehr, unabhängig vom Tumorstadium oder der Entdifferenzierung des Tumors zu einer schlechteren Überlebensprognose führt.

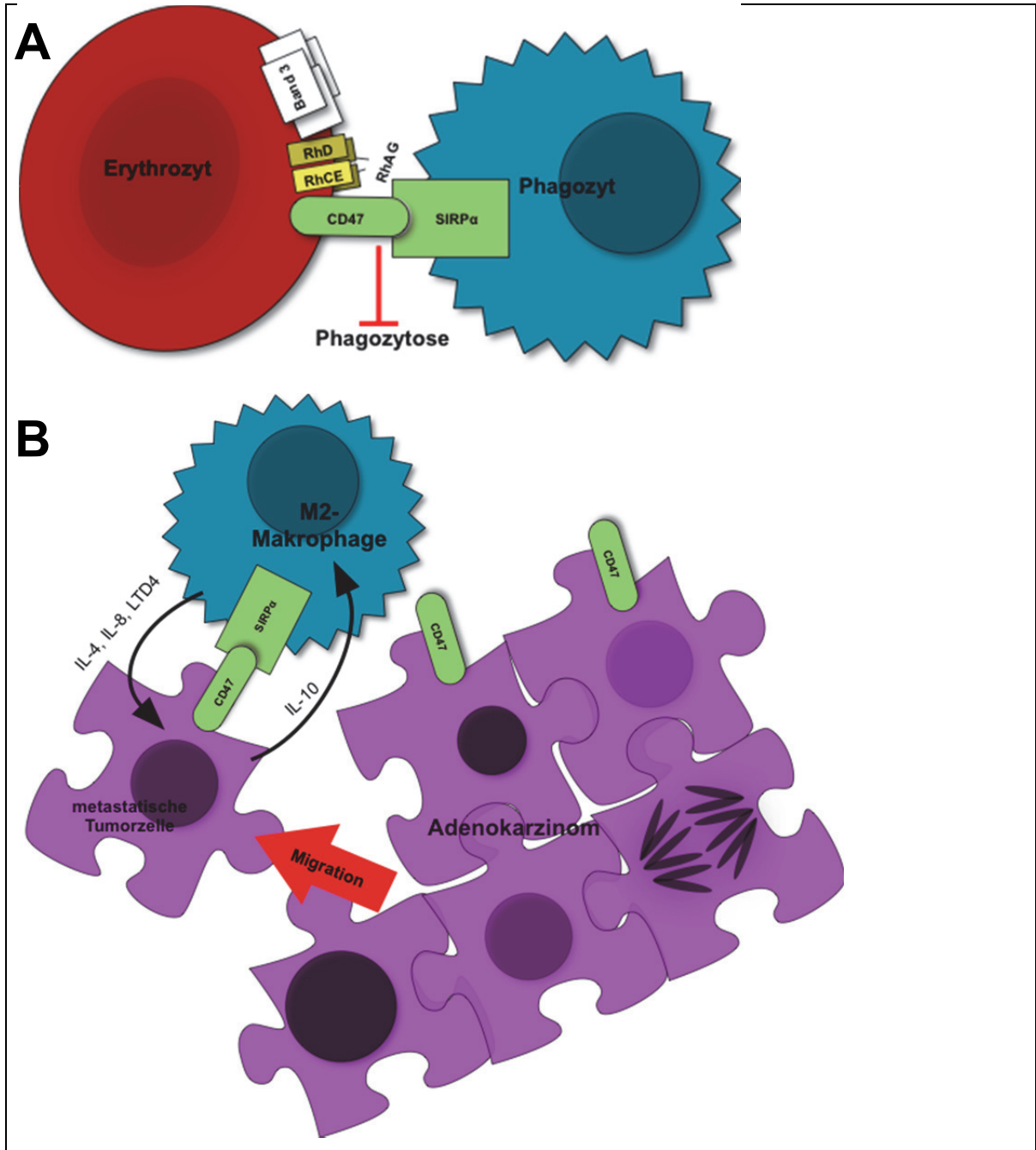
Ferner kann ein Defekt von SIRP $\alpha$ , bei gleichzeitiger anderweitig zytochemischer Opsonierung des Tumors, zu einer deutlichen Reduktion der Tumorlast führen.

Zhang et al. erkannten 2013 die gegenseitige Stimulation von Makrophagen und Zellen des Colonkarzinoms über den SIRP $\alpha$ -CD47-Signalweg. Peritumorös wurde eine erhebliche Anzahl an M2-Makrophagen (CD68<sup>+</sup>, CD206<sup>+</sup>) gefunden, die ihrerseits unter anderem über Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und IL-4 zur Tumorpherifation beitragen. Gleichzeitig sezernieren die Colonkarzinomzellen IL-10, was bei M1-Makrophagen (CD68<sup>+</sup>, CD206<sup>-</sup>) zu erhöhter CD206-Expression (also M2-Differenzierung) und SIRP $\alpha$ -Expression führt [226]. Die rekrutierten M2-Makrophagen sezernieren ihrerseits wiederum IL-8, welches über die Chemokinrezeptoren CXCR1 und CXCR2 zu einer Calcium-medierten Proliferation und Migration von Colonkarzinomzellen als auch zu verstärkter Angiogenese führt [149].

Es zeigt sich also neben der Phagozytosehemmung via CD47-SIRP $\alpha$ -Kommunikation die Entstehung eines tumorwachstums- und metastasierungs-freundlichen Milieus bei Colonkarzinomen.

Sunaga et al. wiesen nach, dass Interleukin-8 (IL-8) vorwiegend in KRAS- und auch zu geringeren Anteilen in EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen zum Tumorwachstum und zur Migration anreizt. Die zugrundeliegende Studie beinhaltet dabei überwiegend Adenokarzinomfälle (n = 77) und wenige Plattenepithelkarzinomfälle (n = 12). Letztere plattenepitheliale Tumoren zeigten

im untersuchten Kollektiv keine KRAS- oder EGFR-Mutation. Eine KRAS- oder EGFR-Mutation war dabei mit signifikant erhöhten IL-8-Spiegeln assoziiert [190].



**Abbildung 40: Ausgewählte Erkenntnisse über CD47-SIRP $\alpha$ -Interaktionen**

**A:** Vereinfachte Darstellung eines Erythrozyten mit den Rhesuskernkomplex-assoziierten membranständigen Proteinen nach Bruce et al. [24] sowie die Interaktion des Erythrozyten mit einem Phagozyten zur Blockade der Phagozytose über den CD47-SIRP $\alpha$ -Signalweg nach Matozaki et al. [131].

**B:** Modell der Interaktion von M2-Makrophagen mit Colonkarzinom-Tumorzellen zur gegenseitigen Stimulation zur Zellmigration der Tumorzelle nach Zhang et al. [226].

### 5.6.5. Erläuterung der Einflusshypothese von RhCE auf den Krankheitsverlauf bei Tumoren

In Zusammenschau der dargestellten Forschungsergebnisse lässt sich eine Hypothese bezüglich des in der vorliegenden Arbeit gefundenen Zusammenhangs des Einflusses der RhCE-Konformation auf das Überleben von Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge entwickeln.

CD47 zeigt eine Assoziation zum RhCE-Protein auf der Oberfläche des Erythrozyten; fehlt RhCE oder Protein 4.2, findet sich ein ausgeprägter Mangel an CD47 [144]. Damit erscheint ein Einfluss des RhCE-Proteins auch auf den erythromyelozytären CD47-SIRP $\alpha$ -Kontakt hochwahrscheinlich.

Ferner erscheint es hochwahrscheinlich, dass die gefundenen Zusammenhänge des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs zur immunologischen Evasion und Phagozytosehemmung von Tumorzellen neben Mamma- [227], Colon- [226] und Ovarialkarzinomen sowie Gliomen und Glioblastomen [219] auch für Lungenkarzinome eine Rolle spielen.

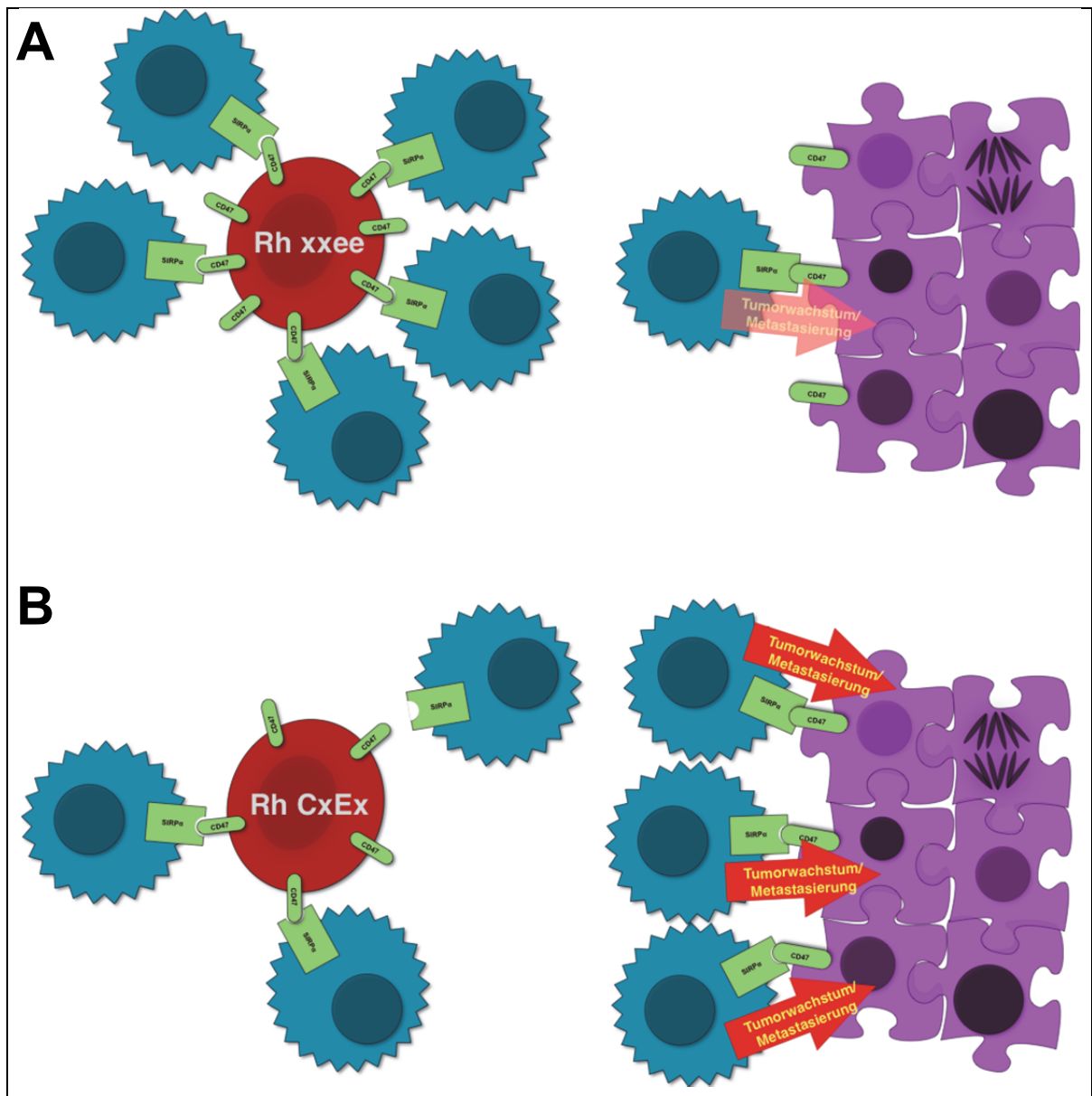
Dabei hat das von Zhang et al. nachgewiesene, über M2-Makrophagen ausgeschüttete IL-8 zur Proliferation, Neoangiogenese und Migration des Tumors [226] selbige Effekte auch auf Adenokarzinome der Lunge [190].

Der Zusammenhang beider Aussagen findet sich in einer möglicherweise stattfindenden intravasalen „kompetitiven Hemmung“ der Phagozyten durch die Erythrozyten gegen die Invasion in das Tumorgewebe.

**Tabelle 39: Hypothetischer Einfluss von RhCE auf CD47**

Rh E Rh CE	ee		Ex			
	C-Allele xx	E-Allele ee	C-Allele cc	E-Allele Ex	C-Allele Cx	E-Allele Ex
CD47-Dichte	+ + +		+		- -	
CD47-SIRP $\alpha$ - Bindungsdauer	<i>lang</i>		<i>mittel</i>		<i>kurz</i>	
CD47-SIRP $\alpha$ - Bindungsfestigkeit	<i>stark</i>		<i>mittel</i>		<i>schwach</i>	

**Tabelle 39** soll die Assoziationen des RhCE-Proteins mit dem CD47 (-SIRP $\alpha$ -Signalweg) darstellen.



**Abbildung 41: Hypothetisches Einflussmodell von RhCE auf die Immunzellbindung**

Der einzelne Erythrozyt (**rot**) versinnbildliche in der Abbildung eine Anzahl von Erythrozyten. In Abhängigkeit der Ausprägung der Beschaffenheit des RhCE-Proteins auf der Oberfläche des Erythrozyten stellt sich eine veränderte Bindung zum intravasalen Monozyten (**blau**) dar. **(A)** Im Falle des Rh ee bzw. Rh xxee besteht möglicherweise eine vermehrte Bindung der Monozyten bei größerer CD47-Dichte. Dadurch ergibt sich konsekutiv eine geringere Extravasation übriger Phagozyten und die Tumorstimulation fällt gering aus. **(B)** Im Falle des Rh Ex bzw. Rh ccEx/ CxEx besteht gegebenenfalls eine geringere, schwächere Bindung und mehr M2-Makrophagen stimulieren den Tumor (**pink**) zum Wachstum und zur Metastasierung.

Bei laborchemischer Bestätigung einer der vorgegebenen Konstellationen wäre denkbar, dass die Erythrozyten ein Auswandern der Monozyten ins Gewebe direkt und dadurch eine Differenzierung zum tumorsupportiven M2-Makrophagen indirekt verhindern.

Letztlich würde die – via Sekretion von IL-8 des M2-Makrophagen erhöhte – Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorproliferation und multiplen Metastasierung (vgl. **Tabelle 19**) vermindert.

Bei auffällig gehäufte singulärer als auch „multipler“ ZNS-Metastasierung des Adenokarzinoms (vgl. **Tabelle 20**) im Rh Ex-Träger-Kollektiv ist ein Einfluss auf die Migration durch die Blut-Hirn-Schranke über den CD47-SIRP $\alpha$ -Signalweg ebenfalls denkbar.

Es gilt, in weiteren Untersuchungen zu prüfen, ob die RhCE-Konformation Einfluss auf die CD47-Dichte an der Erythrozytenmembran oder die Dauer/ Festigkeit der CD47-SIRP $\alpha$ -Bindung bei Kontakt mit myelozytären Phagozyten hat.

In vivo Versuche können nicht vollends im Mausmodell stattfinden. Mit Verweis auf **Abbildung 4** liegen keine getrennten RHD- und RHCE-Loki vor. Eine Expression von CD47 auf der Erythrozytenmembran bei Nagern ist gegeben [151], eine Assoziation mit RhCE hingegen unmöglich [144].

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Zunächst konnten am vorliegenden Rhesuskollektiv viele allgemeine Ergebnisse bereits durchgeführter Studien am NSCLC bezüglich eines längeren Überlebens bei weiblichem Geschlecht [146], höherem Body Mass Index [57], Nichtraucherstatus [17], physiologischem Hämoglobin-Wert [38, 125, 3], sowie einem guten Leistungsfähigkeitsstatus nach ECOG [154, 55, 56, 17] bestätigt werden.

Ferner zeigte sich ein Überlebensvorteil der Allelträger Rh ee gegenüber den Allelträgern Rh Ee/EE (subsummiert als Rh Ex) im Rhesuskollektiv (vgl. **Abbildung 14**), vor allem im Falle der histologischen Entität Adenokarzinom (vgl. **Abbildung 20 B**). Diese Ergebnisse hatten auch in der multivariaten Cox-Regression Bestand (vgl. **Tabelle 10**, **Tabelle 32** sowie **Tabelle 33**).

Einflüsse auf die Überlebensprognose ergaben sich neben der Spezifizierung des Adenokarzinoms weiterhin hinsichtlich des Grades der Entdifferenzierung des Tumors G1 gegen G2 sowie gegen G3 & G4 (unter Exklusion der großzelligen Karzinome) (vgl. **Abbildung 21** und **Abbildung 67**) sowie unter Berücksichtigung des Gratings auch im Hinblick auf die singuläre und multiple ZNS-Metastasierung (vgl. **Tabelle 20**), die insbesondere unter Betrachtung der Adenokarzinomfälle erhebliche Differenzen in der Häufigkeit der multiplen Metastasierung mit ZNS-Beteiligung von Rh Ex- gegenüber Rh ee-Trägern aufweist (vgl. **Tabelle 20** und **Tabelle 22**).

Eine Betrachtung des gesamten RhCE-Proteins liefert hinweise, dass sich drei Prognosegruppen - günstig die Rh xxee-Patienten mit variabler Expression der C/c-Allele, getrennt von den Rh ccEx-Trägern mit homozygoten c-Allel-Produkten und einem E-Allel-Produkt, sowie den prognostisch ungünstigsten Rh CxEx-Fällen mit mindestens je einem exprimierten C- und E-Allel - trennen lassen (vgl. **Abbildung 25** und daraus resultierend **Abbildung 26**).

Weitere Forschungsansätze sollten die Überprüfung des dargestellten Sachverhaltes im Bezug auf andere Neoplasien einbeziehen, prospektive Analysen zum Ausschluss bisher nicht erkennbarer Confounding-Effekte beinhalten, sowie ein Verständnis über den Rhesuskernkomplex sowie die Interferenz des Rhesus-

kernkomplexes mit den Zell-Zell-interagierenden Proteinen, allen voran des CD47 als auch möglicherweise des LW-Glykoproteins, der Erythrozytenmembran liefern.



---

**7. Literaturverzeichnis**

1. Ahn DH, Mehta N, Yorio JT, Xie Y, Yan J, Gerber DE (2013) Influence of Medical Comorbidities on the Presentation and Outcomes of Stage I-III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 14(6):644–50
2. AIRD I, BENTALL HH, ROBERTS JAF (1953) A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1(4814):799–801
3. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9(9):1618–26
4. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M (2010) SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute. *SEER Cancer Stat Rev 1975-2007 Natl Cancer Inst 1975–2007*
5. Andersen PK, Gill RD (1982) Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *Ann Stat* 10(4):1100–1120
6. Anderson MG, Kroeger PE, Rosenberg SH, Tahir SK, Tse C, Wass JA (2008) Companion diagnostic assays for cancer therapy. <http://www.google.com/patents/US20080199873>. Accessed 29 May 2014
7. Anderson MG, Kroeger PE, Rosenberg SH, Tahir SK, Wass JA, Tse C, Devanarayan V (2010) Companion diagnostic assays for cancer therapy. <http://www.google.com/patents/US20100028889>. Accessed 29 May 2014
8. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A, et al (2013) EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 10(3):320–30
9. ASCO Special Article (1997) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 15(8):2996–3018

10. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd F a, Leigh NB, Winton TL, Whitehead M, Spaans JN, Graham BC, Goss GD (2008) Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 26(1):54–9
11. Augustin A, Lamerz J, Meistermann H, et al (2013) Quantitative chemical proteomics profiling differentiates erlotinib from gefitinib in EGFR wild-type non-small cell lung carcinoma cell lines. *Mol Cancer Ther* 12(4):520–9
12. Avent ND (2001) Molecular biology of the Rh blood group system. *J Pediatr Hematol Oncol* 23(6):394–402
13. Avent ND, Madgett TE, Lee ZE, Head DJ, Maddocks DG, Skinner LH (2006) Molecular biology of Rh proteins and relevance to molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 8(13):1–20
14. Avent ND, Reid ME (2000) The Rh blood group system: a review. *Blood* 95(2):375–87
15. Bailly P, Tontti E, Hermand P, Cartron JP, Gahmberg CG (1995) The red cell LW blood group protein is an intercellular adhesion molecule which binds to CD11/CD18 leukocyte integrins. *Eur J Immunol* 25(12):3316–20
16. Balkwill F, Mantovani a (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357(9255):539–45
17. Bauml J, Mick R, Zhang Y, Watt CD, Vachani A, Aggarwal C, Evans T, Langer C (2013) Determinants of survival in advanced non--small-cell lung cancer in the era of targeted therapies. *Clin Lung Cancer* 14(5):581–91
18. Blais N, Corrales-Rodriguez L (2012) Personalized choice of maintenance therapies in non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 19(Suppl 1):S64–72

19. Blankenburg T, Gottschlich B, Schütte W, Neef H, Haerting J (2010) [Prognostic Relevance of the Metastatic Localisation in Patients with Stage IV NSCLC - Results of a Prospective Epidemiological Study]. *Pneumologie* 64(11):679–85
20. Blumenfeld OO, Huang CH (1995) Molecular genetics of the glycophorin gene family, the antigens for MNSs blood groups: multiple gene rearrangements and modulation of splice site usage result in extensive diversification. *Hum Mutat* 6(3):199–209
21. Bonomi PD, Mace J, Mandanas R a, Min M, Olsen M, Youssoufian H, Katz TL, Sheth G, Lee HJ (2013) Randomized phase II study of cetuximab and bevacizumab in combination with two regimens of paclitaxel and carboplatin in chemo-naïve patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 8(3):338–45
22. Boyle P, Levin B (2008) World Cancer report 2008. In: Lyon Int. Agency Res. Cancer. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>. Accessed 31 Jan 2013
23. Brown ACN, Hallouane D, Mawby WJ, Karet FE, Saleem M a, Howie AJ, Toye AM (2009) RhCG is the major putative ammonia transporter expressed in the human kidney, and RhBG is not expressed at detectable levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 296(6):F1279–90
24. Bruce LJ, Beckmann R, Ribeiro ML, Peters LL, Chasis J a, Delaunay J, Mohandas N, Anstee DJ, Tanner MJ a (2003) A band 3-based macrocomplex of integral and peripheral proteins in the RBC membrane. *Blood* 101(10):4180–8
25. Bryant B, Damokosh A, Mulligan G (2008) Methods for the identification, assessment, and treatment of patients with cancer therapy. <http://www.google.com/patents/US20080064055>. Accessed 29 May 2014

26. Burger P, Hilarius-Stokman P, de Korte D, van den Berg TK, van Bruggen R (2012) CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. *Blood* 119(23):5512–21
27. Cant CA, Ullrich A (2001) Signal regulation by family conspiracy. *Cell Mol Life Sci* 58(1):117–24
28. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Rossi A, Ferrara C, Napolitano A, Palazzolo G, Ciardiello F, Gridelli C (2013) ALK inhibitors: a new targeted therapy in the treatment of advanced NSCLC. *Target Oncol* 8(1):55–67
29. Caylak E (2007) A review of association and linkage studies for genetical analyses of learning disorders. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 144B(7):923–943
30. Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N (1987) Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 39(2):146–9
31. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y-J, O'Malley CD (2011) Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 3:139–48
32. Chen Y-G, Lin C-S, Shen C-H, Chian C-F (2012) Platelet-lowering therapy with anagrelide as an adjuvant therapy for treatment of primary pulmonary neoplasm-associated extreme thrombocytosis. *Jpn J Clin Oncol* 42(8):761–3
33. Chérif-Zahar B, Bony V, Steffensen R, Gane P, Raynal V, Goosens D, Laursen JS, Varming K, Jersild C, Cartron JP (1998) Shift from Rh-positive to Rh-negative phenotype caused by a somatic mutation within the RHD gene in a patient with chronic myelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 102(5):1263–70

34. Chiba I, Takahashi T, Nau MM, D'Amico D, Curiel DT, Mitsudomi T, Buchhagen DL, Carbone D, Piantadosi S, Koga H (1990) Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Oncogene* 5(10):1603–10
35. Chou ST, Westhoff CM (2010) The Rh and RhAG blood group systems. *Immunohematology* 26(4):178–86
36. Colin Y, Chérif-Zahar B, Le Van Kim C, Raynal V, Van Huffel V, Cartron JP (1991) Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. *Blood* 78(10):2747–52
37. Cross SS (1998) Grading and scoring in histopathology. *Histopathology* 33(2):99–106
38. Dempke W (2007) Preclinical and clinical effects of erythropoietin in the management of anaemia in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 27(4A):1745–57
39. Denissenko MF, Pao a, Tang M, Pfeifer GP (1996) Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 274(5286):430–2
40. Denoix P (1953) [Nomenclature and classification of cancers based on an atlas.]. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 9(4):769–71
41. Denoix P (1954) [Importance of a classification common to the various forms of cancer.]. *Acta Radiol Suppl* 116:122–9
42. Denomme G a., Wang D, Matheson K a., Titolo D (2009) The proximal cis-regulatory region of the RHD / RHCE promoter is 105 bp and contains a 55-bp core devoid of known binding motifs but necessary for transcription. *Transfusion* 49(7):1361–1369

43. Dhillon SS, Dexter EU (2012) Advances in bronchoscopy for lung cancer. *J Carcinog* 11:19
44. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyrén O (2010) Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 172(11):1280–5
45. Fabri PJ, Knierim TH (1988) Simple calculation of the unpaired t test. *Surg Gynecol Obstet* 167(5):381–2
46. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D (2010) Lung Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. In: GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incid. Mortal. Worldw. IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, Fr. Int. Agency Res. Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 30 Jan 2013
47. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6):1374–403
48. Fetsch PA (2005) Immunocytochemistry . *Med Biomethods Handb* 555–571
49. Fisch I, Knussmann R (1985) [Relations between blood polymorphism and uterine carcinoma]. *Anthropol Anz* 43(1):75–80
50. Fisseler-Eckhoff a (2009) [New TNM classification of malignant lung tumors 2009 from a pathology perspective]. *Pathologe* 30 Suppl 2:193–9
51. Fisseler-Eckhoff A (2010) Prognostic factors in histopathology of lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 42:1–14
52. Flanders WD, Lally CA, Zhu B, Henley SJ, Thun MJ (2003) Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette

- consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res* 63(19):6556–62
53. Flatt JF, Musa RH, Ayob Y, Hassan A, Asidin N, Yahya NM, Mathlouthi R, Thornton N, Anstee DJ, Bruce LJ (2012) Study of the D-- phenotype reveals erythrocyte membrane alterations in the absence of RHCE. *Br J Haematol* 158(2):262–73
54. Flegel W (2011) Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfus Apher Sci* 44(1):81–91
55. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dagg K, Scott HR (2005) A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 92(10):1834–6
56. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ (2004) Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 90(9):1704–6
57. Friedel G, Fritz P, Goletz S, Kristen R, Brinkmann F, Dierkesmann R, Schwab M, Ott G, Dippon J, Alscher MD (2013) Postoperative survival of lung cancer patients: are there predictors beyond TNM? *Anticancer Res* 33(4):1609–19
58. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17(9):2692–9

- 
59. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008) Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 122(1):155–64
  60. García Prim JM, González Barcala FJ, Moldes Rodríguez M, Alvarez Dobañob JM, Hervada Vidal X, Pose Reino A, Valdés Cuadrado L (2008) [Impact of hemoglobin level on lung cancer survival]. *Med Clin (Barc)* 131(16):601–4
  61. Garnis C, Campbell J, Davies JJ, Macaulay C, Lam S, Lam WL (2005) Involvement of multiple developmental genes on chromosome 1p in lung tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 14(4):475–82
  62. Gazdar A (1994) The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anticancer Res* 14(1B):261–7
  63. Gillis CR, Hole DJ, Boyle P (1988) Cigarette smoking and male lung cancer in an area of very high incidence. I. Report of a case-control study in the West of Scotland. *J Epidemiol Community Health* 42(1):38–43
  64. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, Fry WA, Butz RO, Goldberg M, Waters PF (1983) Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(5):654–8
  65. Glotzer OS, Fabian T, Chandra A, Bakhos CT (2013) Non-small cell lung cancer therapy: safety and efficacy in the elderly. *Drug Healthc Patient Saf* 5:113–21
  66. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al (2011) Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 65(1):39–59



- 
67. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome P a, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2(8):706–14
  68. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW, Giaccia AJ (1996) Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 379(6560):88–91
  69. Greer JB (2010) Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 16(44):5588
  70. Grenier J, Pujol JL, Guilleux F, Daures JP, Pujol H, Michel FB (1994) Cyfra 21-1, a new marker of lung cancer. *Nucl Med Biol* 21(3):471–6
  71. Gruswitz F, Chaudhary S, Ho JD, Schlessinger A, Pezeshki B, Ho C-M, Sali A, Westhoff CM, Stroud RM (2010) Function of human Rh based on structure of RhCG at 2.1 A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(21):9638–43
  72. Gruswitz F, Chaudhary S, Ho JD, Schlessinger A, Pezeshki B, Ho C-M, Sali A, Westhoff CM, Stroud RM (2010) Function of human Rh based on structure of RhCG at 2.1 A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(21):9638–43
  73. Hammerschmidt S, Wirtz H (2009) Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 106(49):809–18
  74. Han K-H, Lee H-W, Handlogten ME, Bishop JM, Levi M, Kim J, Verlander JW, Weiner ID (2011) Effect of hypokalemia on renal expression of the ammonia transporter family members, Rh B Glycoprotein and Rh C Glycoprotein, in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 301(4):F823–32
  75. Han K-H, Mekala K, Babida V, Kim H-Y, Handlogten ME, Verlander JW, Weiner ID (2009) Expression of the gas-transporting proteins, Rh B

- glycoprotein and Rh C glycoprotein, in the murine lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297(1):L153–63
76. Harris C (1996) Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst* 88(20):1442–55
77. Heidinger O, Batzler W, Bertram H, Kajüter H, Krieg V, Mattauch V, Hense H, Kraywinkel K (2012) Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms (C33-C34). In: *Epidemiol. Krebsregister Nord*. gGmbH. [Internet]. Münster, Deutschland; Status 30.6.2012. <http://www.krebsregister.nrw.de>. Accessed 30 Jan 2013
78. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor D a (2007) A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 61(9):824–33
79. Hemker MB, Cheroutre G, van Zwieten R, Maaskant-van Wijk PA, Roos D, Loos JA, van der Schoot CE, von dem Borne AEGK (2003) The Rh complex exports ammonium from human red blood cells. *Br J Haematol* 122(2):333–40
80. Hennemann B, Lange W, Andreesen R, Mertelsmann R (1993) [Lambert-Eaton syndrome and Schwartz-Bartter syndrome in small cell bronchial cancer. Simultaneous manifestation of two paraneoplastic syndromes as an indication of a systemic malignant disease]. *Med Klin (Munich)* 88(6):393–6
81. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, Wain JC, Mark EJ, Christiani DC, Wiencke JK, Kelsey KT (2001) Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 61(2):612–5
82. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA (2001) Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 7(1):5–22

- 
83. Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE, et al (2013) Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: status 2012. *J Thorac Oncol* 8(3):373–84
  84. Hollander MC, Philburn RT, Patterson AD, Velasco-Miguel S, Friedberg EC, Linnoila RI, Fornace AJ (2005) Deletion of XPC leads to lung tumors in mice and is associated with early events in human lung carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(37):13200–5
  85. Holt JT (2010) Compositions and methods for tissue-based protein truncation test for disease diagnosis. <http://www.google.com/patents/US20100035281>. Accessed 29 May 2014
  86. Hsu C-L, Chen K-Y, Shih J-Y, Ho C-C, Yang C-H, Yu C-J, Yang P-C (2012) Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 12(1):241
  87. Huang CH (1998) The human Rh50 glycoprotein gene. Structural organization and associated splicing defect resulting in Rh(null) disease. *J Biol Chem* 273(4):2207–13
  88. Huang C-H, Ye M (2010) The Rh protein family: gene evolution, membrane biology, and disease association. *Cell Mol Life Sci* 67(8):1203–18
  89. Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KS, Lam S, Lam WL, Martinez VD (2012) Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health* 11(1):89
  90. Husgafvel-Pursiainen K, Boffetta P, Kannio A, Nyberg F, Pershagen G, Mukeria A, Constantinescu V, Fortes C, Benhamou S (2000) p53 mutations and exposure to environmental tobacco smoke in a multicenter study on lung cancer. *Cancer Res* 60(11):2906–11
  91. Iino N, Matsunaga T, Harada T, Igarashi S, Koyama I, Komoda T (2007) Comparative characterization of pulmonary surfactant aggregates and

- alkaline phosphatase isozymes in human lung carcinoma tissue. *Cell Tissue Res* 328(2):355–63
92. Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR, Smith CJP, Hubbard RB (2013) Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identify people with lung cancer earlier. *Thorax* 68(5):451–9
93. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, et al (2012) The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144(1):33–8
94. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpialek Z (1990) A case-control study of lung cancer with special reference to the effect of air pollution in Poland. *J Epidemiol Community Health* 44(2):114–20
95. Jiang P, Lagenaur CF, Narayanan V (1999) Integrin-associated protein is a ligand for the P84 neural adhesion molecule. *J Biol Chem* 274(2):559–62
96. Jiang X, Zhou L-T, Zhang S-C, Chen K (2012) XPC Polymorphism Increases Risk of Digestive System Cancers: Current Evidence from A Meta-Analysis. *Chin J Cancer Res* 24(3):181–9
97. Jones RE (1990) Hexavalent chrome: threshold concept for carcinogenicity. *Biomed Environ Sci* 3(1):20–34
98. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN (2006) Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 53(1):97–101
99. Junker K, Petersen I (2009) [Small cell lung cancer: pathology and molecular pathology]. *Pathologie* 30(2):131–40
100. Kalemkerian GP, Gadgeel SM (2013) Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 11(1):99–104

- 
101. Kamoi M, Noye Y (1959) Graphical method of chi-square test. A statistical method for public health investigation. *Tohoku J Exp Med* 71(1):27–40
  102. Kassis ES, Vaporciyan A a, Swisher SG, et al (2009) Application of the revised lung cancer staging system (IASLC Staging Project) to a cancer center population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138(2):412–418.e1–2
  103. Kato T, Ishikawa K, Aragaki M, Sato M, Okamoto K, Ishibashi T, Oba K, Kaji M (2013) Optimal predictive value of preoperative serum carcinoembryonic antigen for surgical outcomes in stage I non-small cell lung cancer: differences according to histology and smoking status. *J Surg Oncol* 107(6):619–24
  104. Kern JA, Filderman AE (1993) Oncogenes and growth factors in human lung cancer. *Clin Chest Med* 14(1):31–41
  105. Komor M, Güller S, Baldus CD, de Vos S, Hoelzer D, Ottmann OG, Hofmann W-K (2005) Transcriptional profiling of human hematopoiesis during in vitro lineage-specific differentiation. *Stem Cells* 23(8):1154–69
  106. Krummenauer F (2002) [IV: Significance tests -- when to apply which one?]. *Klin Monbl Augenheilkd* 219(11):817–20
  107. Kuemmel A, Single K, Bittinger F, Faldum A, Schmidt LH, Sebastian M, Taube C, Buhl R, Wiewrodt R (2007) The prognostic impact of blood group-related antigen Lewis Y and the ABH blood groups in resected non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 28(6):340–9
  108. Kumar MS, Hancock DC, Molina-Arcas M, et al (2012) The GATA2 transcriptional network is requisite for RAS oncogene-driven non-small cell lung cancer. *Cell* 149(3):642–55
  109. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(18):1693–703

- 
110. Laborde S, Courtial, Denoix P (1951) [Plan for modification of the international classification of cancer of the cervix]. *Bull Assoc Fr Etud Cancer* 38(3):269–73
  111. Lancaster J, Nevins J (2007) Individualized cancer treatments. <http://www.google.com/patents/US20070172844>. Accessed 29 May 2014
  112. Lancaster JM, Nevins JR (2010) Individualized cancer treatments. <http://www.google.com/patents/US20100305058>. Accessed 29 May 2014
  113. Landsteiner K, Wiener A (1940) An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 43:223–4
  114. Landsteiner K, Wiener AS (1941) Studies on agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. *J Exp Med* 74(4):309–20
  115. Lash TL, Crouch EA, Green LC (1997) A meta-analysis of the relation between cumulative exposure to asbestos and relative risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 54(4):254–63
  116. Law MR, Hackshaw a. K (1996) Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull* 52(1):22–34
  117. Lee J-Y, Jeon I, Lee JM, Yoon J-M, Park SM (2013) Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 49(10):2411–23
  118. Lee JG, Lee CY, Bae MK, Byun CS, Kim DJ, Chung KY (2012) Changes in the demographics and prognoses of patients with resected non-small cell lung cancer: a 20-year experience at a single institution in Korea. *J Korean Med Sci* 27(12):1486–90

- 
119. Lee M-Y, Lin K-D, Hsiao P-J, Shin S-J (2012) The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. *Metabolism* 61(2):242–9
  120. Lee PC, Nasar A, Port JL, Paul S, Stiles B, Chiu Y-L, Andrews WG, Altorki NK (2013) Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 96(3):951–60; discussion 960–1
  121. Lee JS, Ro JY, Sahin AA, Hong WK, Brown BW, Mountain CF, Hittelman WN (1991) Expression of blood-group antigen A--a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 324(16):1084–90
  122. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2004) Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer* 101(12):2843–50
  123. Levine P, Stetson RE (1984) Landmark article July 8, 1939. An unusual case of intra-group agglutination. *JAMA* 251(10):1316–7
  124. Lipka AF, Verschuuren JJGM, Titulaer MJ (2012) SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and screening for small cell lung carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1275(1):70–7
  125. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercaemmen E, Rapoport B (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 19(11):2865–74
  126. Lubin JH (1984) Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289(6449):921

- 
127. MacGeoch C, Mitchell CJ, Carritt B, Avent ND, Ridgwell K, Tanner MJ, Spurr NK (1992) Assignment of the chromosomal locus of the human 30-kDal Rh (rhesus) blood group-antigen-related protein (Rh30A) to chromosome region 1p36.13----p34. *Cytogenet Cell Genet* 59(4):261–3
  128. Marini a M, Matassi G, Raynal V, André B, Cartron JP, Chérif-Zahar B (2000) The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast. *Nat Genet* 26(3):341–4
  129. Matassi G, Chérif-Zahar B, Raynal V, Rouger P, Cartron JP (1998) Organization of the human RH50A gene (RHAG) and evolution of base composition of the RH gene family. *Genomics* 47(2):286–93
  130. Matassi G, CherifZahar B, Mouro I, Cartron JP (1997) Characterization of the recombination hot spot involved in the genomic rearrangement leading to the hybrid D-CE-D gene in the D-VI phenotype. *Am J Hum Genet* 60(4):808–817
  131. Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H (2009) Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPalpha signalling pathway. *Trends Cell Biol* 19(2):72–80
  132. Mawby WJ, Holmes CH, Anstee DJ, Spring FA, Tanner MJ (1994) Isolation and characterization of CD47 glycoprotein: a multispinning membrane protein which is the same as integrin-associated protein (IAP) and the ovarian tumour marker OA3. *Biochem J* 304 ( Pt 2):525–30
  133. McCloskey P, Balduyck B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brien M (2013) Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur J Cancer* 49(7):1555–64
  134. McCormick F (1995) Ras-related proteins in signal transduction and growth control. *Mol Reprod Dev* 42(4):500–6



135. McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, McMahon NA, Yu SJ, Hubbard WC, Czerwinski M, Wood TG, Storeng R, Lubet RA (1990) Expression of CYP1A1 gene in patients with lung cancer: evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 82(16):1333–9
136. Meng D, Yuan M, Li X, Chen L, Yang J, Zhao X, Ma W, Xin J (2013) Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer* 81(1):1–10
137. De Menna M, D'Amato V, Ferraro a, Fusco a, Di Lauro R, Garbi C, De Vita G (2012) Wnt4 inhibits cell motility induced by oncogenic Ras. *Oncogene* (July):1–10
138. Merrick M, Javelle a, Durand a, Severi E, Thornton J, Avent ND, Conroy MJ, Bullough P a (2006) The Escherichia coli AmtB protein as a model system for understanding ammonium transport by Amt and Rh proteins. *Transfus Clin Biol* 13(1-2):97–102
139. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT (2005) Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 128(1):237–45
140. Meyer LR, Zweig AS, Hinrichs AS, et al (2013) The UCSC Genome Browser database: extensions and updates 2013. *Nucleic Acids Res* 41(Database issue):D64–9
141. Minna JD (1993) The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 103(4 Suppl):449S–456S
142. Moore S, Green C (1987) The identification of specific Rhesus-polypeptide-blood-group-ABH-active-glycoprotein complexes in the human red-cell membrane. *Biochem J* 244(3):735–41

- 
143. Morabia A, Wynder EL (1991) Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 68(9):2074–8
  144. Mouro-Chanteloup I, Delaunay J, Gane P, Nicolas V, Johansen M, Brown EJ, Peters LL, Van Kim C Le, Cartron JP, Colin Y (2003) Evidence that the red cell skeleton protein 4.2 interacts with the Rh membrane complex member CD47. *Blood* 101(1):338–44
  145. Murata Y, Kotani T, Ohnishi H, Matozaki T (2014) The CD47-SIRP $\alpha$  signalling system: its physiological roles and therapeutic application. *J Biochem* 1–10
  146. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, Tatsunami S (2011) Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 17(5):469–80
  147. Nicolas V, Le Van Kim C, Gane P, Birkenmeier C, Cartron J-P, Colin Y, Mouro-Chanteloup I (2003) Rh-RhAG/ankyrin-R, a new interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton, is impaired by Rh(null)-associated mutation. *J Biol Chem* 278(28):25526–33
  148. Niedoszytko M, Bruinenberg M, van Doormaal JJ, de Monchy JGR, Nedoszytko B, Koppelman GH, Nawijn MC, Wijmenga C, Jassem E, Elberink JNGO (2011) Gene expression analysis predicts insect venom anaphylaxis in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 66(5):648–57
  149. Ning Y, Manegold PC, Hong YK, et al (2011) Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer* 128(9):2038–49
  150. Noizat-Pirenne F, Mouro I, Gane P, Okubo Y, Hori Y, Rouger P, Le Pennec PY, Cartron JP (1998) Heterogeneity of blood group RhE variants revealed by serological analysis and molecular alteration of the RHCE gene and transcript. *Br J Haematol* 103(2):429–36

- 
151. Ogura T, Noguchi T, Murai-Takebe R, Hosooka T, Honma N, Kasuga M (2004) Resistance of B16 melanoma cells to CD47-induced negative regulation of motility as a result of aberrant N-glycosylation of SHPS-1. *J Biol Chem* 279(14):13711–20
  152. Oguz A, Unal D, Tasdemir A, Karahan S, Aykas F, Mutlu H, Cihan YB, Kanbay M (2013) Lack of any association between blood groups and lung cancer, independent of histology. *Asian Pac J Cancer Prev* 14(1):453–6
  153. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, Tsubota N (2004) Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 78(3):1004–9; discussion 1009–10
  154. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649–55
  155. Panizza C, Bai E, Oddone E, Scaburri A, Massari S, Modonesi C, Contiero P, Marinaccio A, Crosignani P (2012) Lung cancer risk in the electroplating industry in Lombardy, Italy, using the Italian occupational cancer monitoring (OCCAM) information system. *Am J Ind Med* 55(1):1–4
  156. Paul NS, Ley S, Metser U (2012) Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin North Am* 50(5):935–49
  157. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al (2012) Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44(10):1104–10
  158. Perry GH, Xue Y, Smith RS, et al (2012) Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Hum Genet* 131(7):1205–16

- 
159. Pirker R (2013) EGFR-directed monoclonal antibodies in non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 8(1):47–53
  160. Pirker R, Filipits M (2011) Monoclonal antibodies against EGFR in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 80(1):1–9
  161. Pradier O, Lederer K, Hille a, Weiss E, Christiansen H, Schmidberger H, Hess CF (2005) Concurrent low-dose cisplatin and thoracic radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a phase II trial with special reference to the hemoglobin level as prognostic parameter. *J Cancer Res Clin Oncol* 131(4):261–9
  162. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P (2011) The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 32(1):44–51
  163. Reid ME, Rosa KA, Powell VI, et al (2004) Rhnull Syndrome: Identification of a Novel Mutation in RHce Gene. *ASH Annu Meet Abstr* 104(11):2708
  164. Van Rens MT, de la Rivière a B, Elbers HR, van Den Bosch JM (2000) Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 117(2):374–9
  165. Roberts TE, Hasleton P, Swindell R, Lawson R (1988) Blood groups and lung cancer. *Br J Cancer* 58(2):278
  166. Rosa K a., Reid ME, Lomas-Francis C, et al (2005) Rhnull syndrome: identification of a novel mutation in RHce. *Transfusion* 45(11):1796–1798
  167. Saligan LN (2013) Biomarkers for cancer-related fatigue and use thereof. <http://www.google.com/patents/US8597883>. Accessed 29 May 2014
  168. Saligan LN, Hsiao CP, Wang D, Wang XM, John L St., Kaushal a., Citrin D, Barb JJ, Munson PJ, Dionne R a. (2013) Upregulation of  $\alpha$ -synuclein during localized radiation therapy signals the association of cancer-related fatigue

- with the activation of inflammatory and neuroprotective pathways. *Brain Behav Immun* 27:63–70
169. Salzer G (1951) [Proposition on the classification of bronchus carcinomas according to their patho-anatomical clinical aspects]. *Wien Med Wochenschr* 101(5-6):102–3
170. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A (2013) Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 53(4):710–5
171. Schmid-Bindert G (2013) Update on antiangiogenic treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol* 8(1):15–26
172. Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, Van Dyke A, Chen W, Ruckdeschel JC, Gadgeel S, Soubani AO (2009) Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women. *J Thorac Oncol* 4(3):291–9
173. Selvaggi G (2004) Epidermal growth factor receptor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 15(1):28–32
174. Semrad TJ, Mack PC (2012) Fibroblast growth factor signaling in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 13(2):90–5
175. Shopland DR (1995) Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect* 103 Suppl (21):131–42
176. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, Travis WD, Moreira AL (2010) A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 34(8):1155–62

- 
177. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63(1):11–30
  178. Sigel CS, Rudomina DE, Sima CS, Rekhtman N, Travis WD, Geisinger KR, Moreira AL (2012) Predicting pulmonary adenocarcinoma outcome based on a cytology grading system. *Cancer Cytopathol* 120(1):35–43
  179. Silvestri G a, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F (2007) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3 Suppl):178S–201S
  180. Singhal S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, Kaiser LR, Albelda SM (2005) Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res* 11(11):3974–86
  181. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, Narter-Olaga EG, Hawthorne LM, Daniels G (2000) The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 95(1):12–8
  182. Skaug V, Ryberg D, Kure EH, Arab MO, Stangeland L, Myking AO, Haugen A (2000) p53 mutations in defined structural and functional domains are related to poor clinical outcome in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 6(3):1031–7
  183. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, Pfeifer GP (2000) Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 92(10):803–11
  184. Smith S, Fielding S, Murchie P, et al (2013) Reducing the time before consulting with symptoms of lung cancer: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract* 63(606):47–54

- 
185. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153):561–6
  186. Sogl M, Taeger D, Pallapies D, Brüning T, Dufey F, Schnelzer M, Straif K, Walsh L, Kreuzer M (2012) Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Br J Cancer* 107(7):1188–94
  187. Spinola M, Pedotti P, Dragani T a, Taioli E (2004) Meta-analysis suggests association of L-myc EcoRI polymorphism with cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 10(14):4769–75
  188. Stahel RA (1991) Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 3(2):306–11
  189. Steinmann U, Borkowski J, Wolburg H, Schröppel B, Findeisen P, Weiss C, Ishikawa H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T (2013) Transmigration of polymorphnuclear neutrophils and monocytes through the human blood-cerebrospinal fluid barrier after bacterial infection in vitro. *J Neuroinflammation* 10:31
  190. Sunaga N, Imai H, Shimizu K, et al (2012) Oncogenic KRAS-induced interleukin-8 overexpression promotes cell growth and migration and contributes to aggressive phenotypes of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 130(8):1733–44
  191. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, Suyama M, Ariyoshi Y, Ueda R (1992) p53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan: association between mutations and smoking. *Cancer Res* 52(3):734–6
  192. Symonds H, Krall L, Remington L, Saenz-Robles M, Lowe S, Jacks T, Van Dyke T (1994) p53-dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo. *Cell* 78(4):703–11

- 
193. Szymanowska A, Jassem E, Dziadziuszko R, Borg A, Limon J, Kobierska-Gulida G, Rzyman W, Jassem J (2006) Increased risk of non-small cell lung cancer and frequency of somatic TP53 gene mutations in Pro72 carriers of TP53 Arg72Pro polymorphism. *Lung Cancer* 52(1):9–14
  194. Tam TC-C, Ho JC-M, Wong MK-Y, Wong W-M, Wang JK-L, Lam JC-M, Lui MM-S, Lam W-K, Ip MS-M, Lam DC-L (2013) Treatment Outcomes in Elderly with Advanced-Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Lung* 191(6):645–54
  195. Thunnissen E, Boers E, Heideman D a M, et al (2012) Correlation of immunohistochemical staining p63 and TTF-1 with EGFR and K-ras mutational spectrum and diagnostic reproducibility in non small cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 461(6):629–38
  196. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al (2012) EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch* 461(3):245–57
  197. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T (2004) Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 10(2):76–80
  198. Travis WD (2012) Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 25 Suppl 1(S1):S18–30
  199. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris C (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon 2004
  200. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory



- society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6(2):244–85
201. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al (2013) Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 137(5):668–84
  202. Tsim S, O'Dowd C a, Milroy R, Davidson S (2010) Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med* 104(12):1767–74
  203. Tulek B, Koylu H, Kanat F, Arslan U, Ozer F (2013) Serum C-reactive protein and procalcitonin levels in non-small cell lung cancer patients. *Contemp Oncol (Poznań, Poland)* 17(1):68–72
  204. Vadakara J, Borghaei H (2012) Personalized medicine and treatment approaches in non-small-cell lung carcinoma. *Pharmgenomics Pers Med* 5:113–23
  205. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P (2009) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 4(9):1049–59
  206. Le Van Kim C, Chérif-Zahar B, Raynal V, Mouro I, Lopez M, Cartron JP, Colin Y (1992) Multiple Rh messenger RNA isoforms are produced by alternative splicing. *Blood* 80(4):1074–8
  207. Le Van Kim C, Colin Y, Cartron J (2006) Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Rev* 20(2):93–110

- 
208. Vogelmeier C, Worth H, Pfeifer M, et al (2011) [Joint statement of the German Respiratory Society and the German Roentgenological Society on the early detection of lung cancer by low-dose CT]. *Pneumologie* 65(1):5–6
209. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS (1997) Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 8(12):1197–206
210. De Vries HE, Hendriks JJ a., Honing H, de Lavalette CR, van der Pol SM a., Hooijberg E, Dijkstra CD, van den Berg TK (2002) Signal-Regulatory Protein -CD47 Interactions Are Required for the Transmigration of Monocytes Across Cerebral Endothelium. *J Immunol* 168(11):5832–5839
211. Wagner C, Devuyst O, Belge H, Bourgeois S, Houillier P (2011) The rhesus protein RhCG: a new perspective in ammonium transport and distal urinary acidification. *Kidney Int* 79(2):154–61
212. Wagner F, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel W (1999) Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood* 93(1):385–93
213. Wagner FF, Kasulke D, Kerowgan M, Flegel WA (1995) Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell, and of clinically relevant high-frequency antigens in south-western Germany. *Infusionsther Transfusionsmed* 22(5):285–90
214. Wan X, Yeung C, Kim SY, Dolan JG, Ngo VN, Burkett S, Khan J, Staudt LM, Helman LJ (2012) Identification of FoxM1/Bub1b signaling pathway as a required component for growth and survival of rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 72(22):5889–99
215. Wang Q, Liu T, Fang Y, et al (2004) BUBR1 deficiency results in abnormal megakaryopoiesis. *Blood* 103(4):1278–85

- 
216. Wang H, Yang L, Zou L, et al (2012) Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in Southern Chinese and a meta-analysis. *PLoS One* 7(9):e46144
217. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel P a, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W (2012) The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 30(13):1438–46
218. Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, Friedel G, Bamberg M (2003) Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 39(3):233–53
219. Willingham SB, Volkmer J, Gentles AJ, et al (2012) The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP $\alpha$ ) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(17):6662–7
220. Wilop S, Crysandt M, Bendel M, Mahnken AH, Osieka R, Jost E (2008) Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Onkologie* 31(12):665–70
221. Wistuba II, Gazdar AF (2006) Pathology of lung cancer. In: Syrigos K, Nutting C, Roussos C (eds) *Tumors chest Biol. diagnosis Manag.* Springer, Berlin, pp 93–105
222. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al (2012) Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 10(2):240–65
223. Xu L, Tavora F, Burke A (2013) Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 37(7):1100–8

- 
224. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, Byrne MM, Koniaris LG, Zimmers T a (2011) Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. *J Surg Res* 170(1):e75–83
  225. Zenone T, Bady B, Souquet PJ, Bernard JP (1992) [The Lambert-Eaton syndrome]. *Rev Mal Respir* 9(5):483–90
  226. Zhang Y, Sime W, Juhas M, Sjölander A (2013) Crosstalk between colon cancer cells and macrophages via inflammatory mediators and CD47 promotes tumour cell migration. *Eur J Cancer* 49(15):3320–34
  227. Zhao XW, van Beek EM, Schornagel K, et al (2011) CD47-signal regulatory protein- $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(45):18342–7

## 8. Anhang

**Tabelle 40: TNM-Klassifikation der UICC und der IASLC**

modifiziert nach [50, 102, 162]

	UICC-6 System, 1997 (6. Edition)	IASLC System, 2009 (7. Edition)
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>	
Tx	Primarius nicht nachweisbar <i>oder</i> Nachweis von Tumorzellen im Sputum u./o. in bronchoalveolären Lavages, jedoch nicht radiologisch oder bronchoskopisch darstellbar	Primarius nicht nachweisbar <i>oder</i> Nachweis von Tumorzellen im Sputum u./o. in bronchoalveolären Lavages, jedoch nicht radiologisch oder bronchoskopisch darstellbar
T0	Kein Nachweis des Primarius	Kein Nachweis des Primarius
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in maximaler Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder Pleura visceralis, ohne Nachweis von Gewebsinvasion proximal des Bronchus lobaris	Tumor ≤ 3 cm in maximaler Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder Pleura visceralis, ohne Nachweis von Gewebsinvasion proximal des Bronchus lobaris <b>T1a: Tumor ≤ 2 cm in maximaler Ausdehnung</b> <b>T1b: Tumor &gt; 2 cm und ≤ 3 cm in maximaler Ausdehnung</b>
T2	Tumor > 3 cm in maximaler Ausdehnung; oder Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen: - Bronchus principalis involviert, aber ≥ 2 cm distal der Carina - Invasion der Pleura visceralis - dem Tumor assoziierte Atelektasen oder obstruktive Pneumonitiden, die jedoch nicht die gesamte Lunge betreffen	Tumor > 3 cm in maximaler Ausdehnung; oder Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen: - Bronchus principalis involviert, aber ≥ 2 cm distal der Carina - Invasion der Pleura visceralis - dem Tumor assoziierte Atelektasen oder obstruktive Pneumonitiden, die jedoch nicht die gesamte Lunge betreffen <b>T2a: Tumor &gt; 3 cm und ≤ 5 cm in maximaler Ausdehnung</b> <b>T2b: Tumor &gt; 5 cm und ≤ 7 cm in maximaler Ausdehnung</b>

T3	<p>Tumor &gt; 7 cm in maximaler Ausdehnung oder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Direkte Invasion von einem der folgenden Kriterien: Brustwand (inklusive der Sulcus superior-Tumoren), Diaphragma, Nervus phrenicus, Pleura mediastinalis, Pericardium parietalis</li> <li>- Tumor im Bronchus principalis &lt; 2 cm distal der Carina ohne Invasion dieser</li> <li>- dem Tumor assoziierte Atelektasen oder obstruktive Pneumonitiden der gesamten Lunge</li> </ul>	<p>Tumor &gt; 7 cm in maximaler Ausdehnung oder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Direkte Invasion von einem der folgenden Kriterien: Brustwand (inklusive der Sulcus superior-Tumoren), Diaphragma, Nervus phrenicus, Pleura mediastinalis, Pericardium parietalis</li> <li>- Tumor im Bronchus principalis &lt; 2 cm distal der Carina ohne Invasion dieser</li> <li>- dem Tumor assoziierte Atelektasen oder obstruktive Pneumonitiden der gesamten Lunge</li> <li>- <b>Separate Tumorherde im selben ipsilateralen primären Lobus</b></li> </ul>
T4	<p>Tumor jeglicher Größe, der eine der folgenden Strukturen invadiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediastinum, Herz, Große Gefäße, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina</li> <li>- <b>separate Tumorherde im selben ipsilateralen primären Lobus</b></li> <li>- <b>maligner Pleuraerguss</b></li> </ul>	<p>Tumor jeglicher Größe, der eine der folgenden Strukturen invadiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediastinum, Herz, Große Gefäße, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina</li> <li>- <b>separate Tumorherde in einem der anderen ipsilateralen Lobi</b></li> </ul>
<b>N</b>	<b>Nodalstatus / Befall regionärer Lymphknoten</b>	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
N1	Metastasierung in ipsilateralen peribronchialen u./o. ipsilateralen hilären Lymphknoten	Metastasierung in ipsilateralen peribronchialen u./o. ipsilateralen hilären Lymphknoten
N2	Metastasierung in ipsilaterale mediastinale u./o. subcarinale Lymphknoten	Metastasierung in ipsilaterale mediastinale u./o. subcarinale Lymphknoten
N3	Metastasierung in kontralaterale mediastinale, kontralaterale hiläre, ipsilaterale oder kontralaterale s Scalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten	Metastasierung in kontralaterale mediastinale, kontralaterale hiläre, ipsilaterale oder kontralaterale Scalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasierung	Keine Fernmetastasierung
M1	Vorliegen von Fernmetastasen	<p><b>M1a: Fernmetastase in der kontralateralen Lunge, Tumor mit Herden in der Pleura, maligner Pleura- oder Perikarderguss</b></p> <p>M1b: Vorliegen von Fernmetastasen</p>

**Tabelle 41: Stadieneinteilung der NSCLC nach TNM-Klassifikation**  
 modifiziert nach [102]

	UICC-6 System, 1997 (6. Edition)	IASLC System, 2009 (7. Edition)
IA	T1 N0 M0	T1a N0 M0 T1b N0 M0
IB	<b>T2 N0 M0</b>	<b>T2a N0 M0</b>
IIA	T1 N1 M0	T1a N1 M0 T1b N1 M0
		<b>T2a N1 M0</b>
IIB	<b>T2 N1 M0</b>	<b>T2b N1 M0</b>
	T3 N0 M0	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0	T3 N1 M0
	T1 N2 M0	T1a N2 M0 T1b N2 M0
	T2 N2 M0	T2a N2 M0 T2b N2 M0
	T3 N2 M0	T3 N2 M0
		<b>T4 N0 M0</b> <b>T4 N1 M0</b>
IIIB	<b>T4 N0 M0</b>	
	<b>T4 N1 M0</b>	
	T4 N2 M0	T4 N2 M0
	T4 N3 M0	T4 N3 M0
	T1 N3 M0	T1 N3 M0
	T2 N3 M0	T2 N3 M0
	T3 N3 M0	
IV	jedes T, jedes N, M1	jedes T, jedes N, M1a/b

**Tabelle 42: Stadienadaptierte Therapie**

Die wichtigen therapeutischen Strategien sind grau hinterlegt.

Therapie	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
	abs.	in %	abs.	in %	abs.	in %	abs.	in %
nur BSC	5	4,1	6	5,8	35	12,2	73	14,6
OP	109	89,3	69	67,0	33	11,5	11	2,2
OP + adj. CTx	3	2,5	8	7,8	8	2,8	9	1,8
OP + adj. RTx	2	1,6	9	8,7	25	8,7	2	0,4
OP + adj. RCTx	-	0,0	1	1,0	6	2,1	-	0,0
n.adj. CTx + OP	-	0,0	2	1,9	7	2,4	4	0,8
n.adj. RCTx + OP	1	0,8	-	0,0	15	5,2	-	0,0
n.adj. CTx + OP + adj. RTx	-	0,0	-	0,0	6	2,1	-	0,0
CTx	-	0,0	2	1,9	68	23,6	234	46,9
seq. RCTx	-	0,0	1	1,0	38	13,2	12	2,4
sim. RCTx	-	0,0	2	1,9	10	3,5	9	1,8
RTx	2	1,6	3	2,9	30	10,4	39	7,8
Targeted Therapy	-	0,0	-	0,0	1	0,3	7	1,4
CTx + Targeted Therapy	-	0,0	-	0,0	2	0,7	44	8,8
nur Prä- Primarius	-	0,0	-	0,0	4	1,4	55	11,0
<b>gesamt</b>	122	100,0	103	100,0	288	100,0	499	100,0



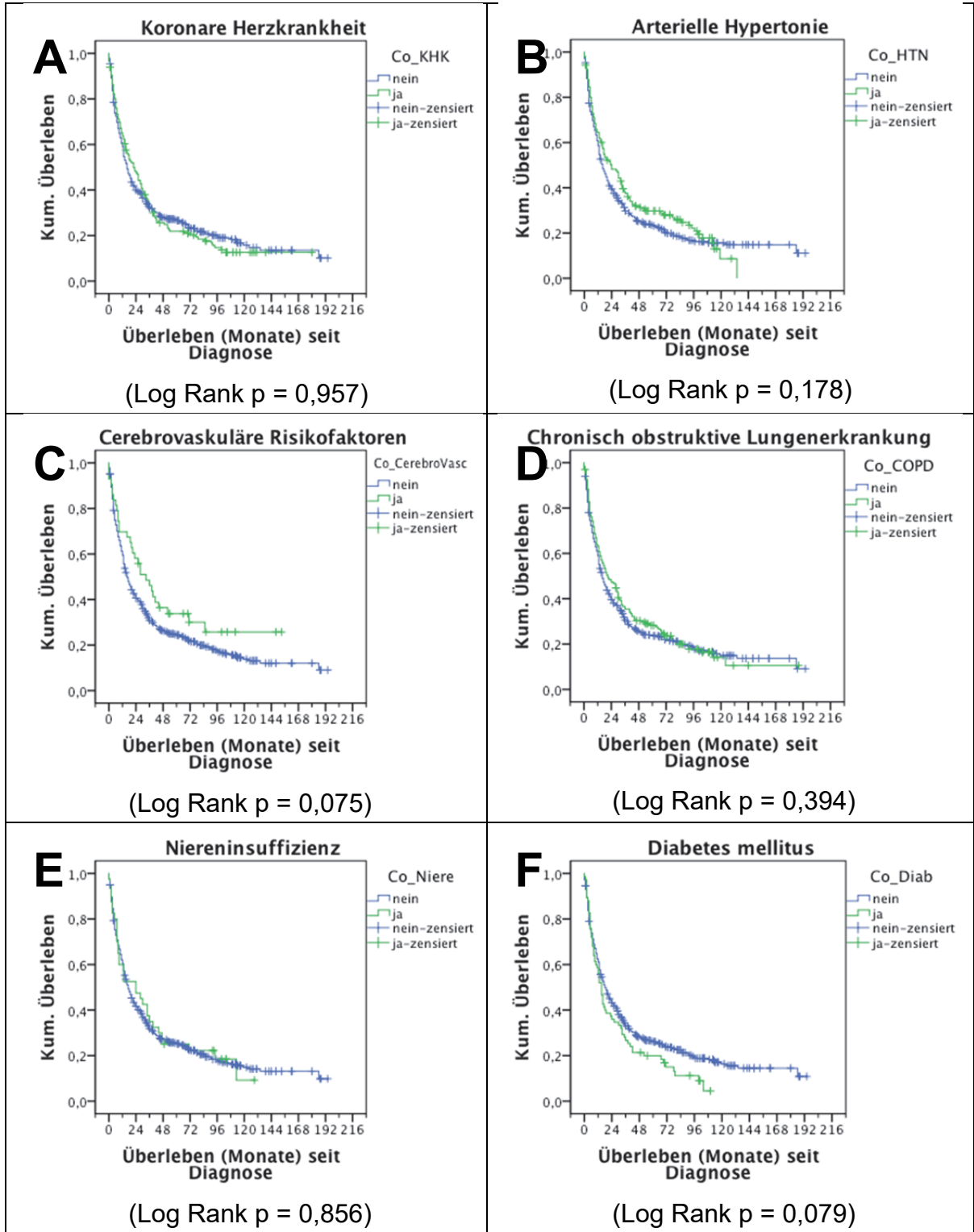
**Tabelle 43: Blutgruppenverteilung mit interpoliertem Datensatz von Wagner et al., 1995**

<b>Rhesus</b>			<b>Wagner et al., 1995</b>		
<b>AB0-System</b>	<b>(n = 516)</b>	<b>in %</b>	<b>(n = 5159)</b>	<b>in %<sup>a</sup></b>	<b>p<sup>1</sup> = 0,307</b>
0	195	37,79	2131	41,21	
A	243	47,09	2236	43,26	
AB	21	4,07	249	4,82	
B	57	11,05	543	10,71	
<b>Kell-System</b>	<b>(n = 196)</b>		<b>(n = 5159)</b>		<b>p<sup>2</sup> = 0,344</b>
positiv (KK/Kk)	19	9,69	404	7,82	
negativ (kk)	177	90,31	4755	92,18	
<b>Rhesus-System</b>	<b>(n = 517)</b>		<b>(n = 5159)</b>		<b>p<sup>1</sup> = 0,497</b>
CcD.ee	169	32,69	1839	35,58	p <sup>2</sup> = 0,193
CCD.ee	117	22,63	1008	19,49	p <sup>2</sup> = 0,094
CcD.Ee	70	13,54	646	12,49	p <sup>2</sup> = 0,488
ccD.Ee	45	8,70	584	11,29	p <sup>2</sup> = 0,077
ccD.EE	12	2,32	104	2,02	p <sup>2</sup> = 0,624
ccD.ee	11	2,12	86	1,66	p <sup>2</sup> = 0,474
CCD.Ee	1	0,19	8	0,15	p <sup>2</sup> = 0,577
CcD.EE	-	0,00	2	0,037	-
CCD.EE	-	0,00	0	0,0004	-
ccddee	88	17,02	817	15,81	p <sup>2</sup> = 0,488
Ccddee	2	0,39	43	0,83	p <sup>2</sup> = 0,432
ccddEe	2	0,39	22	0,43	p <sup>2</sup> = 1,000
weitere rh neg. <sup>c</sup>	-	0,00	-	< 0,03	-

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>2</sup> Fisher's exakter Test,

im Rhesussystem entsprechende Rh-Formel gegen Rest aller anderen Rh-Formeln

<sup>a</sup> errechnete oder bestimmte Phänotypenfrequenzen nach Wagner et al., 1995 [213]<sup>b</sup> seltene Phänotypen (Rh<sub>null</sub>, Oh) wurden nicht berücksichtigt<sup>c</sup> Phänotypen im Rhesuskollektiv nicht aufgetreten, nach Wagner et al., 1995 [213] in folgender Häufigkeit: CCddEe (0,014 %), Ccddee (0,012 %), ccddEE (0,0021 %), CcddEe (0,00016 %), CcddEE (nicht beobachtet)***Grau und Kursiv unterlegt: Interpolierter Datensatz zur Signifikanztestung***



**Abbildung 42: Überlebensanalyse gegen die Komorbiditäten**

Tabelle 44: Tumorseite des Primarius

	Rh ee (n = 380)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 127)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 507)	in % <sup>a</sup>
<b>Tumorseite<sup>1</sup></b>	p = 0,329					
- rechts	187	49,21	56	44,09	234	47,93
- rechtszentral	14	3,68	6	4,72	20	3,94
- zentral	11	2,89	1	0,79	12	2,37
- linkszentral	11	2,89	4	3,15	15	2,96
- links	146	38,42	59	46,46	205	40,43
- multipel	11	2,89	1	0,79	12	2,37
<b>Peripherie<sup>2</sup></b>	p = 0,193					
- rechts (peripher)	187	56,16	56	48,70	234	54,24
- links (peripher)	146	43,84	59	51,30	205	45,76
<b>Zentrum<sup>2</sup></b>	p = 1,000					
- rechtszentral	14	56,00	6	60,00	20	57,14
- linkszentral	11	44,00	4	40,00	15	42,86

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>2</sup> Fisher's exakter Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

Tabelle 45: Lappenbefall des Primarius

	Rh ee (n = 368)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 126)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 494)	in % <sup>a</sup>
<b>Lappen allg.<sup>1</sup></b>	p = 0,891					
- OL	182	49,46	65	51,59	247	50,00
- OL + ML	4	1,09	2	1,59	6	1,21
- OL + UL	31	8,42	8	6,35	39	7,89
- OL + ML + UL	30	8,15	10	7,94	40	8,10
- ML	17	4,62	3	2,38	20	4,05
- ML + UL	6	1,63	3	2,38	9	1,82
- UL	98	26,63	35	27,78	133	26,92

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

OL: Oberlappen, ML: Mittellappen, UL: Unterlappen

Tabelle 46: Lappenbefall des Primarius seitengetreunt

	Rh ee (n = 355)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 123)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 474)	in % <sup>a</sup>
<b>Lappen links<sup>1</sup></b>	p = 0,563					
- OL	83	53,55	34	53,97	117	53,67
- OL + UL	28	18,06	8	12,70	36	16,51
- UL	44	28,39	21	33,33	65	29,82
<b>Lappen rechts<sup>1</sup></b>	p = 0,691					
- OL	95	48,47	29	48,33	124	48,44
- OL + ML	4	2,04	2	3,33	6	2,34
- OL + UL	3	1,53	-	0,00	3	1,17
- OL + ML + UL	19	9,69	9	15,00	28	10,94
- ML	17	8,67	3	5,00	20	7,81
- ML + UL	6	3,06	3	5,00	9	3,52
- UL	52	26,53	14	23,33	66	25,78

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

OL: Oberlappen, ML: Mittellappen, UL: Unterlappen

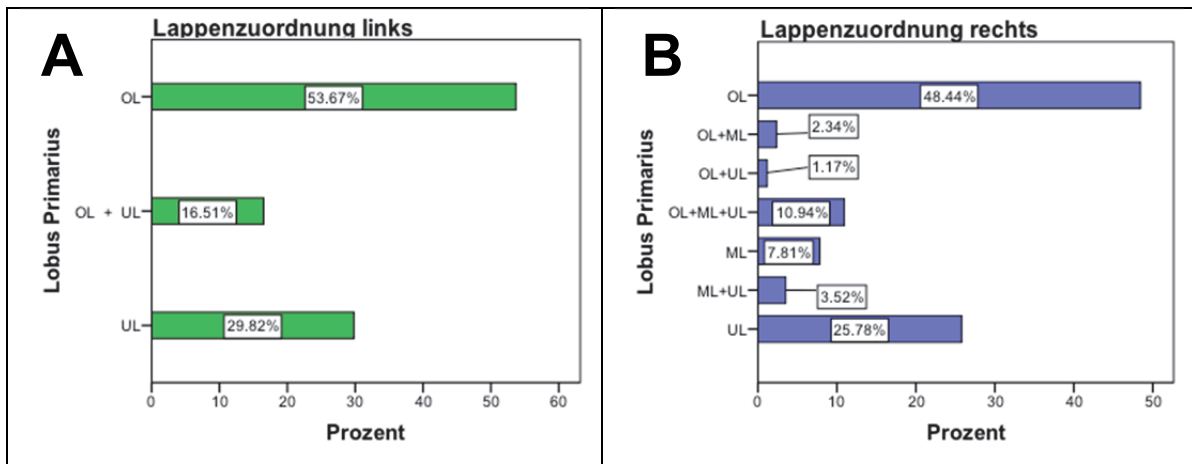


Abbildung 43: Lappenbefall in Abhängigkeit von der Lungenseite

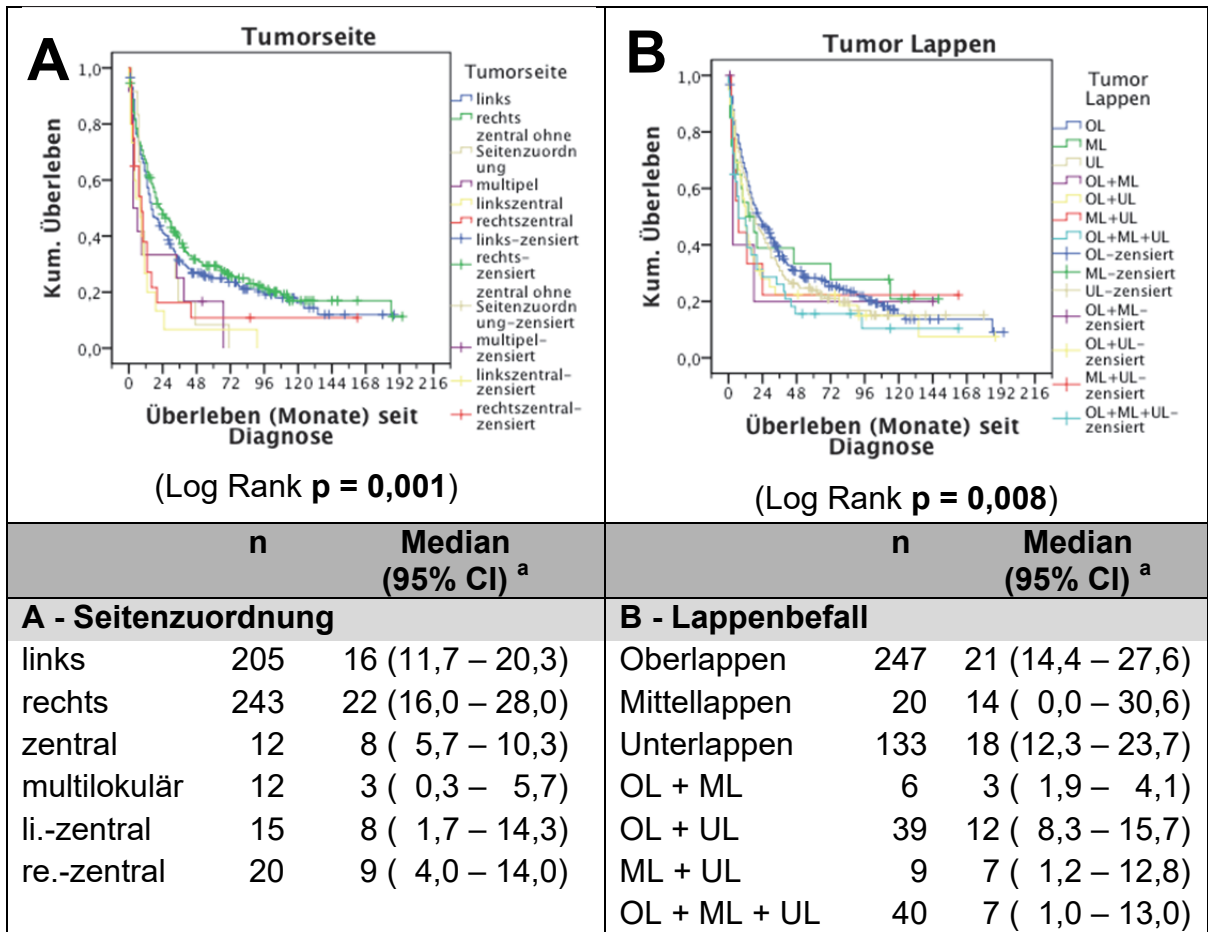
A: Lappenbefall **linke Lungenhälfte** (n = 218).B: Lappenbefall **rechte Lungenhälfte** (n = 256).

**Tabelle 47: Tumorursprung des Primarius**

	Rh ee (n = 318)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 113)	in % <sup>a</sup>	Rh <sub>gesamt</sub> (n = 431)	in % <sup>a</sup>
<b>Tumorursprung<sup>1</sup></b>	p = 0,687					
- zentral	51	16,04	18	15,93	69	16,01
- hilär	69	21,70	29	25,66	90	22,74
- peripher	187	58,81	63	55,75	250	58,00
- Pancoast	3	0,94	2	1,77	5	1,16
- multipel	8	2,52	1	0,88	9	2,09

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test

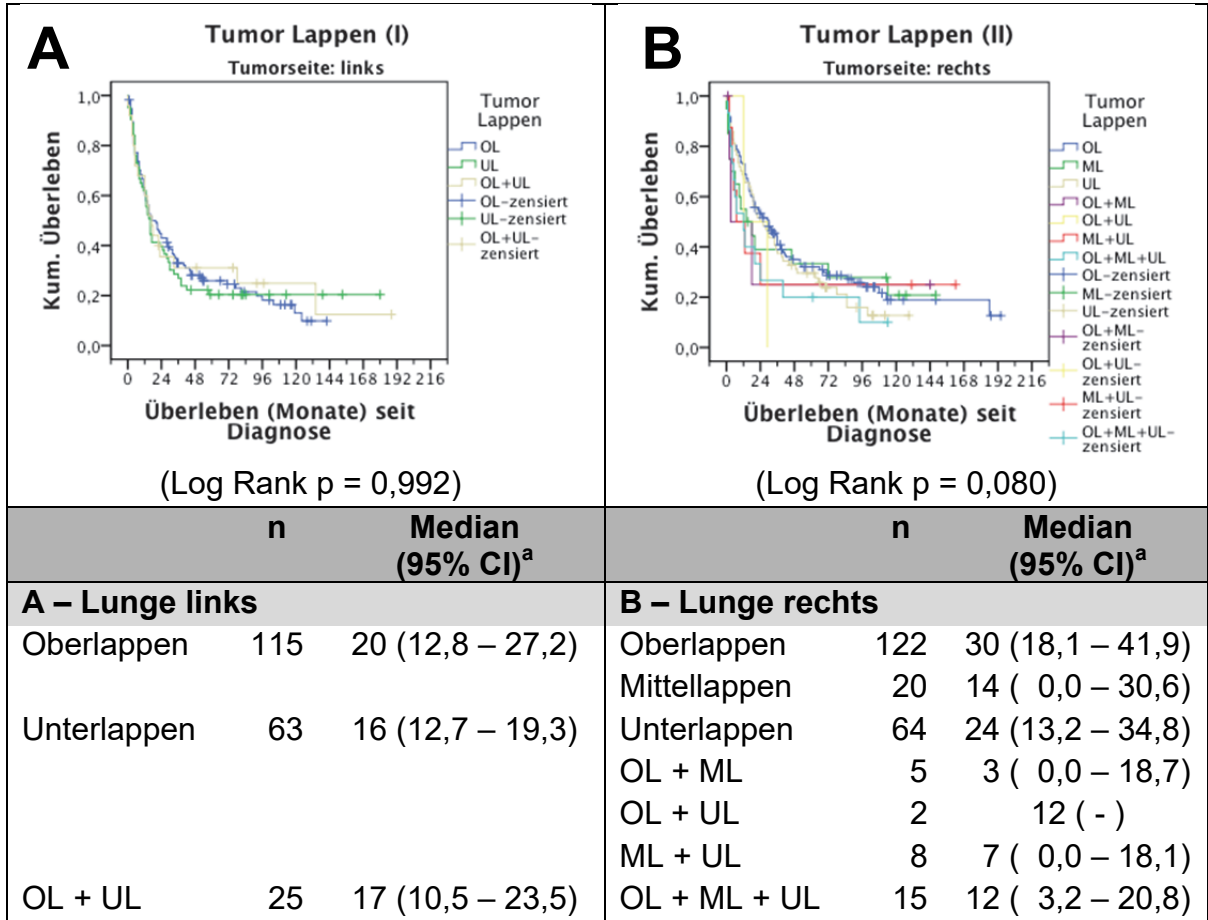
<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie



**Abbildung 44: Überlebensanalyse der Tumorseite und des Lappenbefalls**

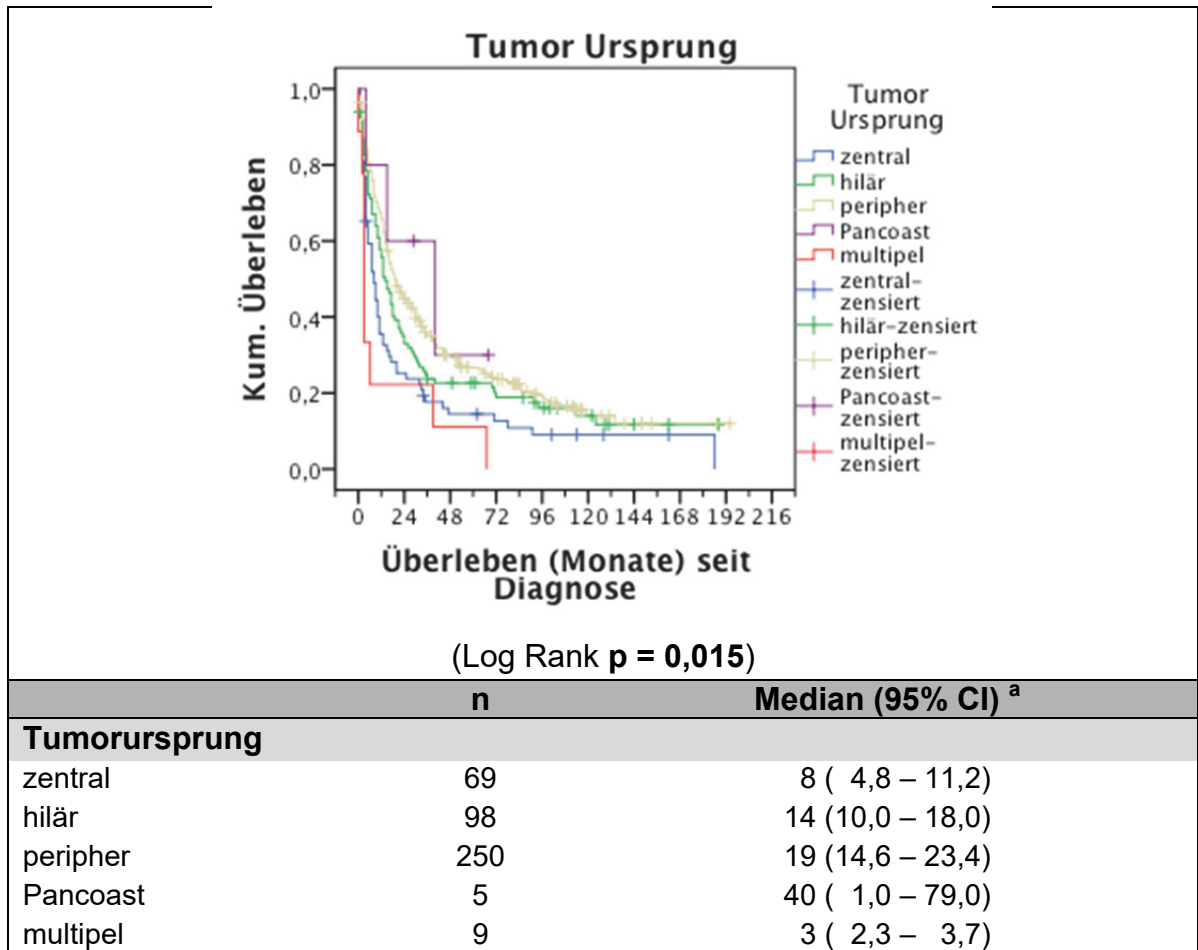
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

OL: Oberlappen; ML: Mittellappen; UL: Unterlappen



**Abbildung 45: Überlebensanalyse nach Tumorseite bezüglich des Lappenbefalls**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 46: Überlebensanalyse des Tumorursprungs (n = 431).**

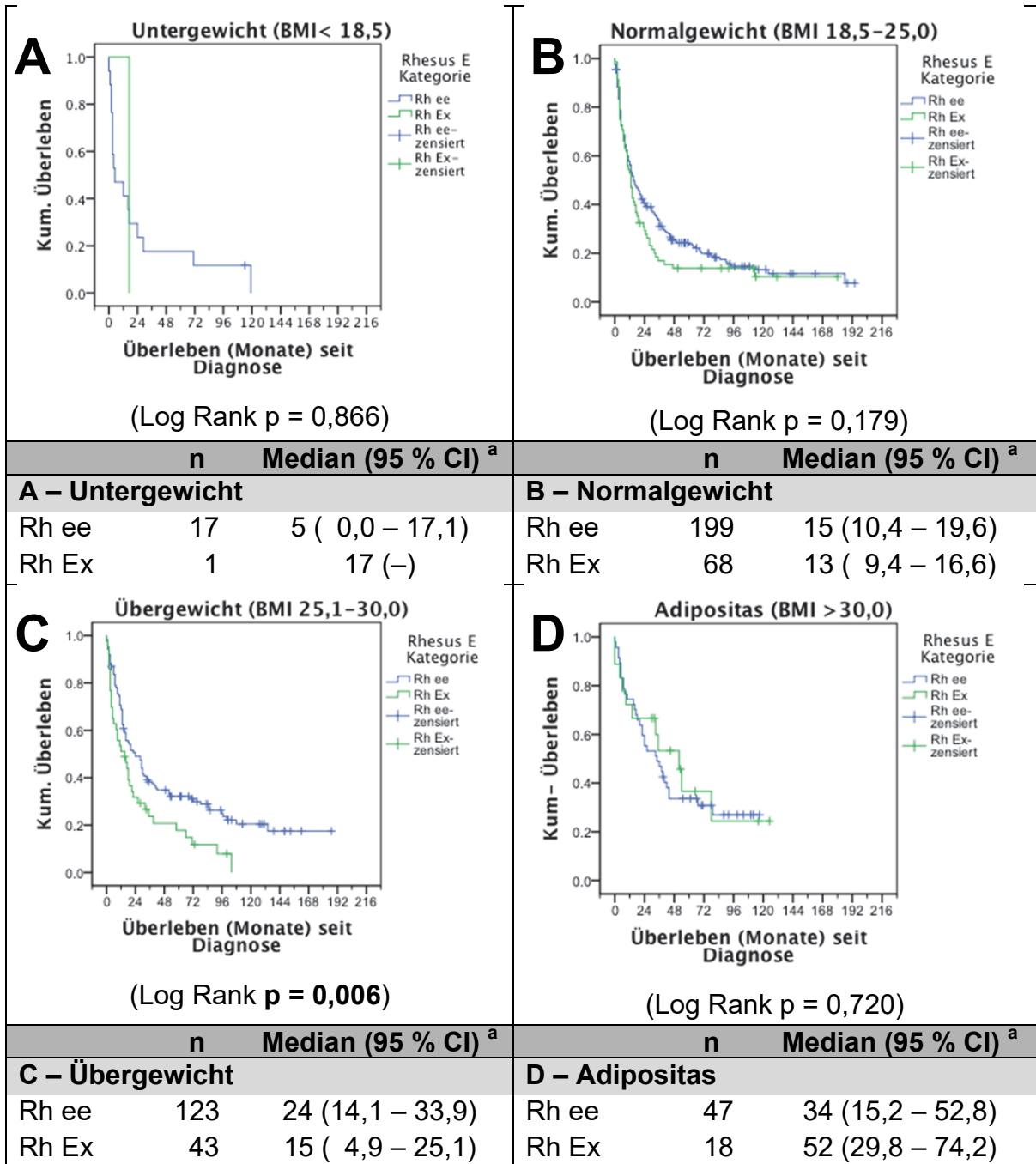
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

Tabelle 48: Metastasenhäufigkeit (Stadium IV, M1b) im Gesamtkollektiv

	Rh ee (n = 112)	in % <sup>a</sup>	Rh Ex (n = 41)	in % <sup>a</sup>	Mann-Whitney-U
<b>LK<sup>b</sup> axillar/ nuchal<sup>1</sup></b>					
keine	102	91,1	34	82,9	p = 0,132
singulär	5	4,5	1	2,4	
multiple	5	4,5	6	14,6	
<b>Knochen<sup>1</sup></b>					
keine	55	49,1	21	51,2	p = 0,718
singular	30	26,8	6	14,6	
multiple	27	24,1	14	34,1	
<b>Leber<sup>1</sup></b>					
keine	91	81,3	33	80,5	p = 0,877
singular	2	1,8	0	0,0	
multiple	19	17,0	8	19,5	
<b>Niere<sup>1</sup></b>					
keine	111	99,1	39	95,1	p = 0,113
singular	1	0,9	0	0,0	
multiple	0	0,0	2	4,9	
<b>Nebenniere<sup>1</sup></b>					
keine	84	75,0	29	70,7	p = 0,548
singular	7	6,3	2	4,9	
multiple	21	18,8	10	24,4	
<b>Milz<sup>1</sup></b>					
keine	107	95,5	37	90,2	p = 0,229
singular	0	0,0	1	2,4	
multiple	5	4,5	3	7,3	
<b>LK<sup>b</sup> abdominal/ inguinal<sup>1</sup></b>					
keine	102	91,1	39	95,1	p = 0,421
singular	2	1,8	0	0,0	
multiple	8	7,1	2	4,9	
<b>Abdomen sonstige<sup>1</sup></b>					
keine	107	95,5	40	97,6	p = 0,573
singular	1	0,9	0	0,0	
multiple	4	3,6	1	2,4	
<b>ZNS<sup>1</sup></b>					
keine	82	73,2	19	46,3	p = 0,001
singular	16	14,3	8	19,5	
multiple	14	12,5	14	34,1	
<b>Haut und Muskel</b>					
keine	112	100,0	41	100,0	-
<b>Andere<sup>1</sup></b>					
keine	104	92,9	38	92,7	p = 0,967
singular	3	2,7	1	2,4	
multiple	5	4,5	2	4,9	

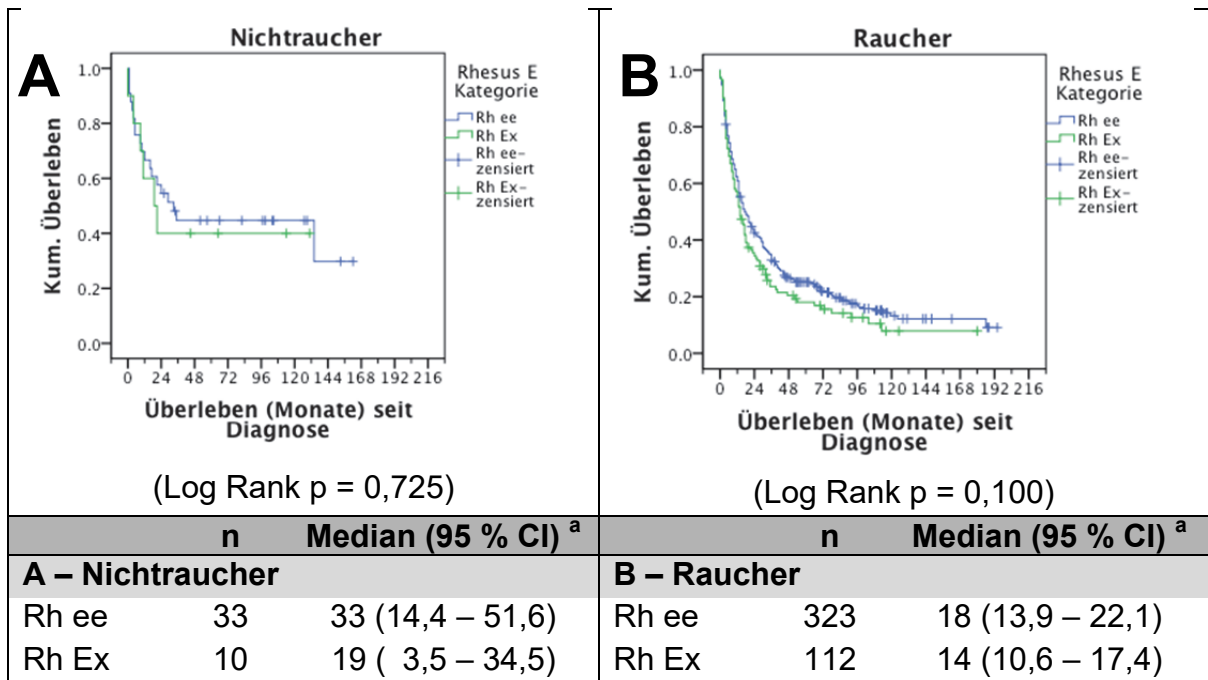
<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte<sup>b</sup> LK: Lymphknoten





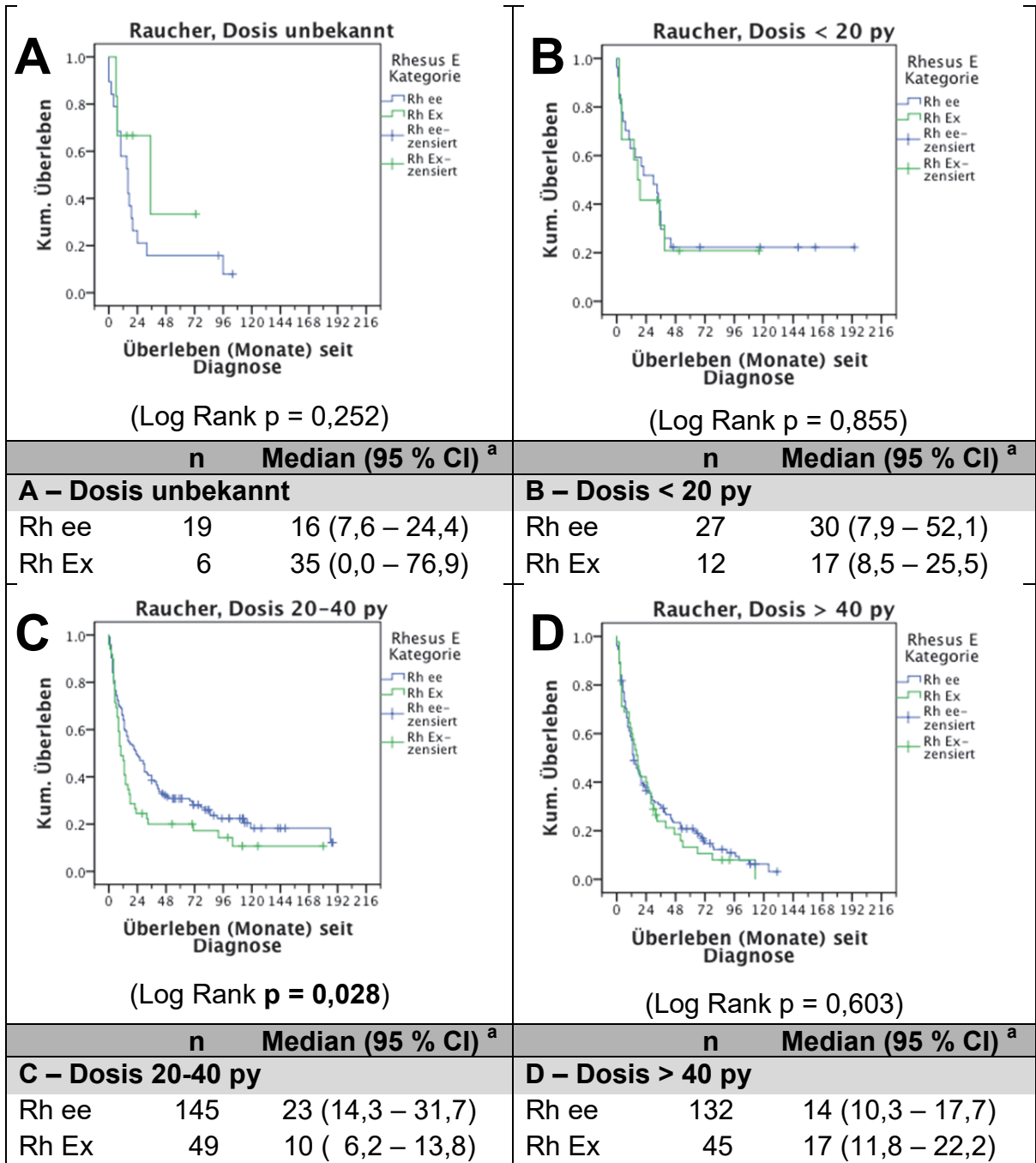
**Abbildung 47: Überlebensanalyse nach Body-Mass-Index**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



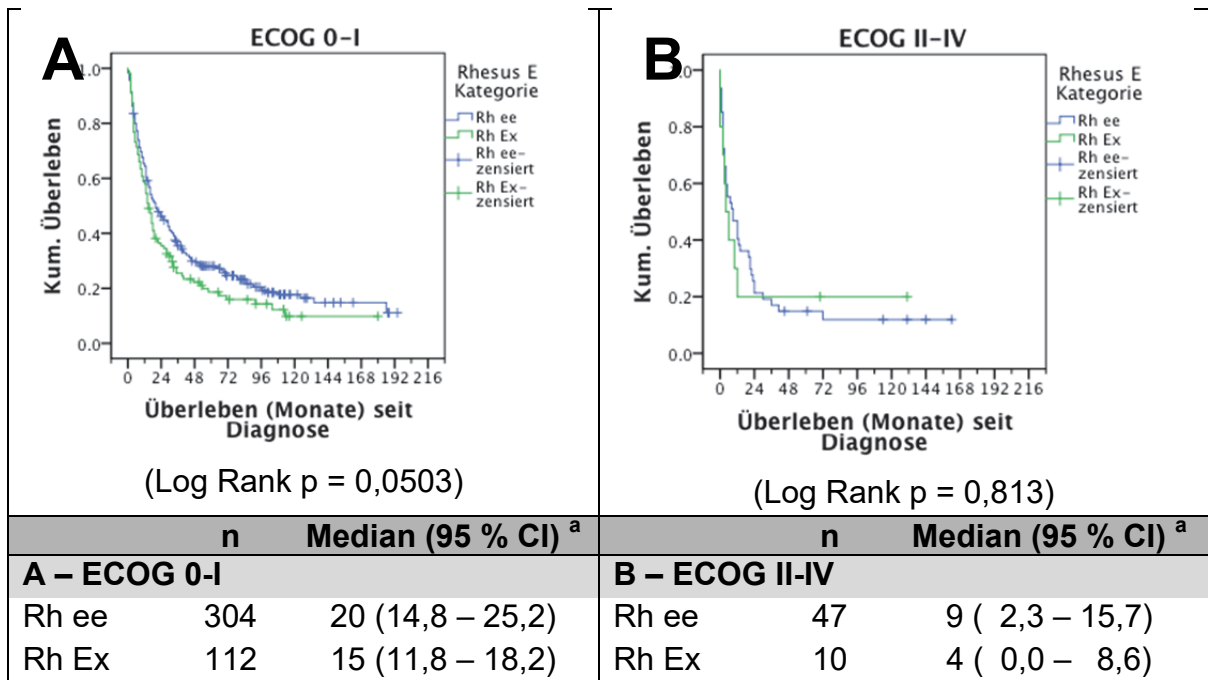
**Abbildung 48: Überlebensanalyse nach Rauchstatus**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 49: Überlebensanalyse nach Rauchdosis**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 50: Überlebensanalyse nach ECOG-Status**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

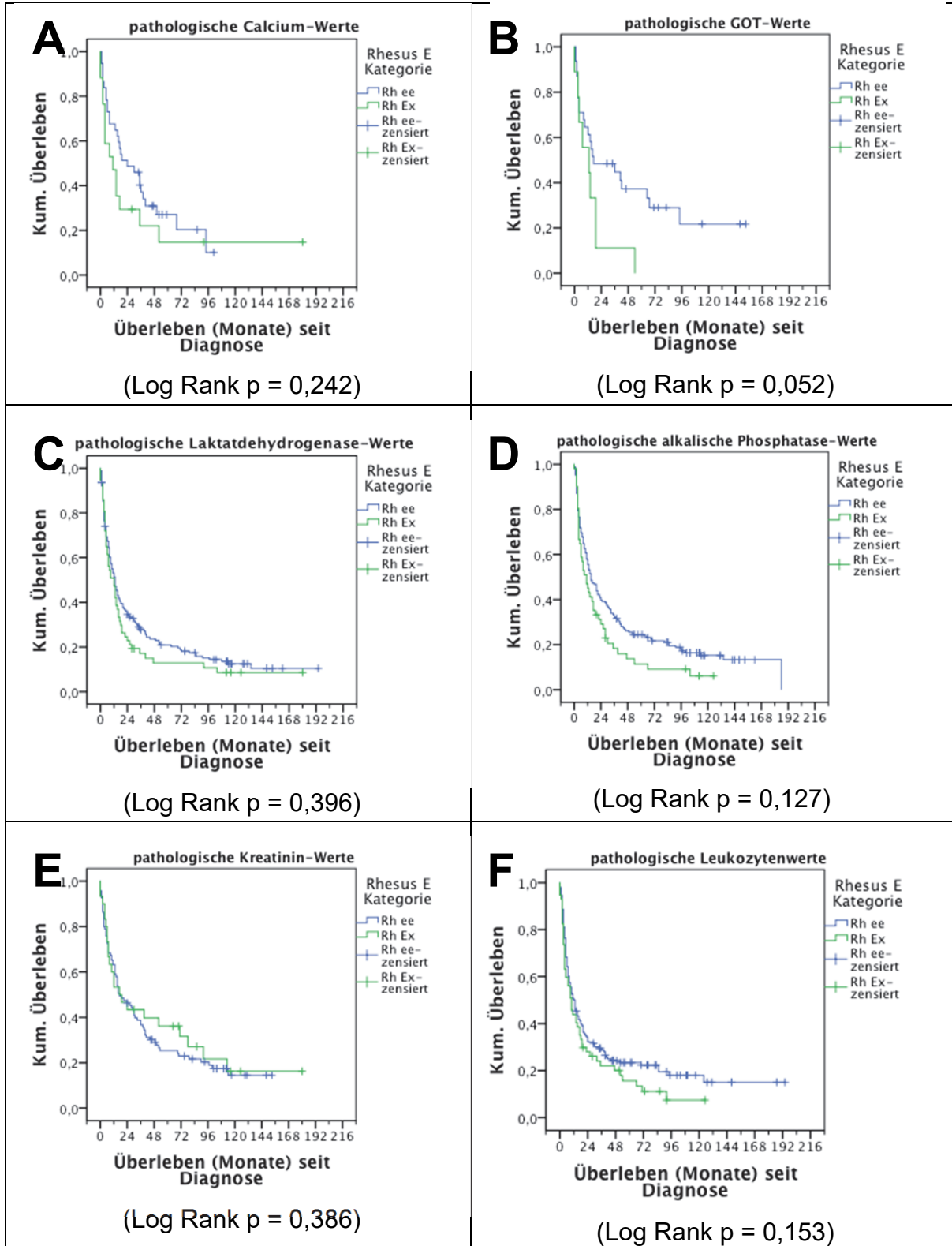


Abbildung 51: Überlebensanalyse nach Laborwerten

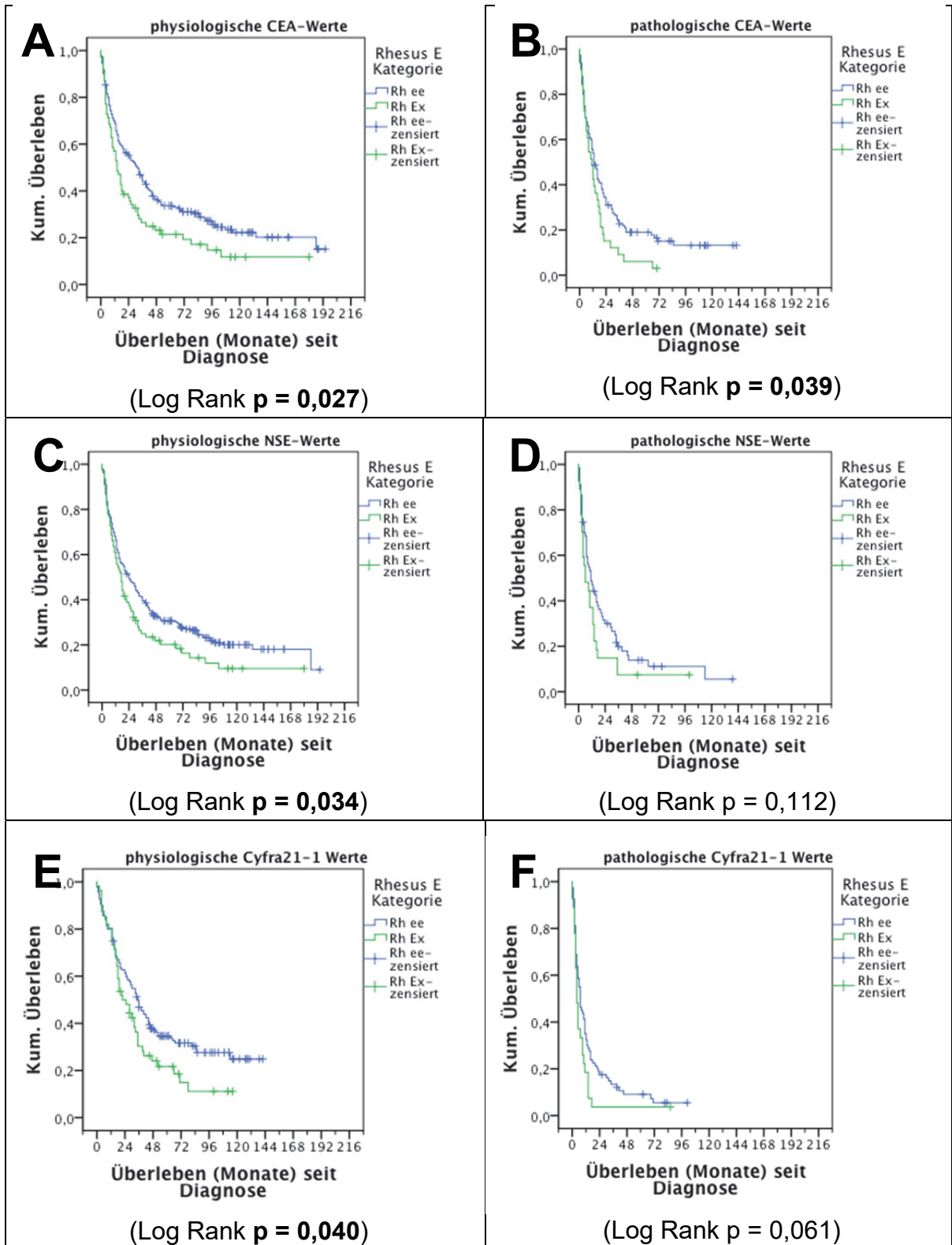
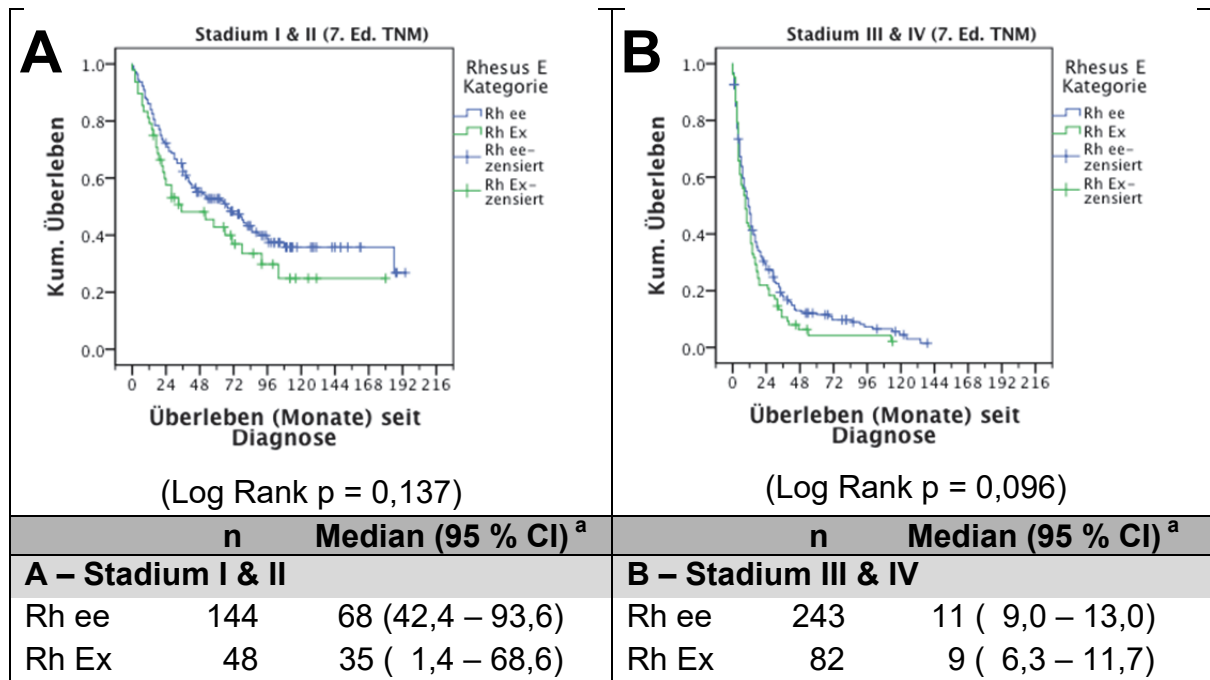
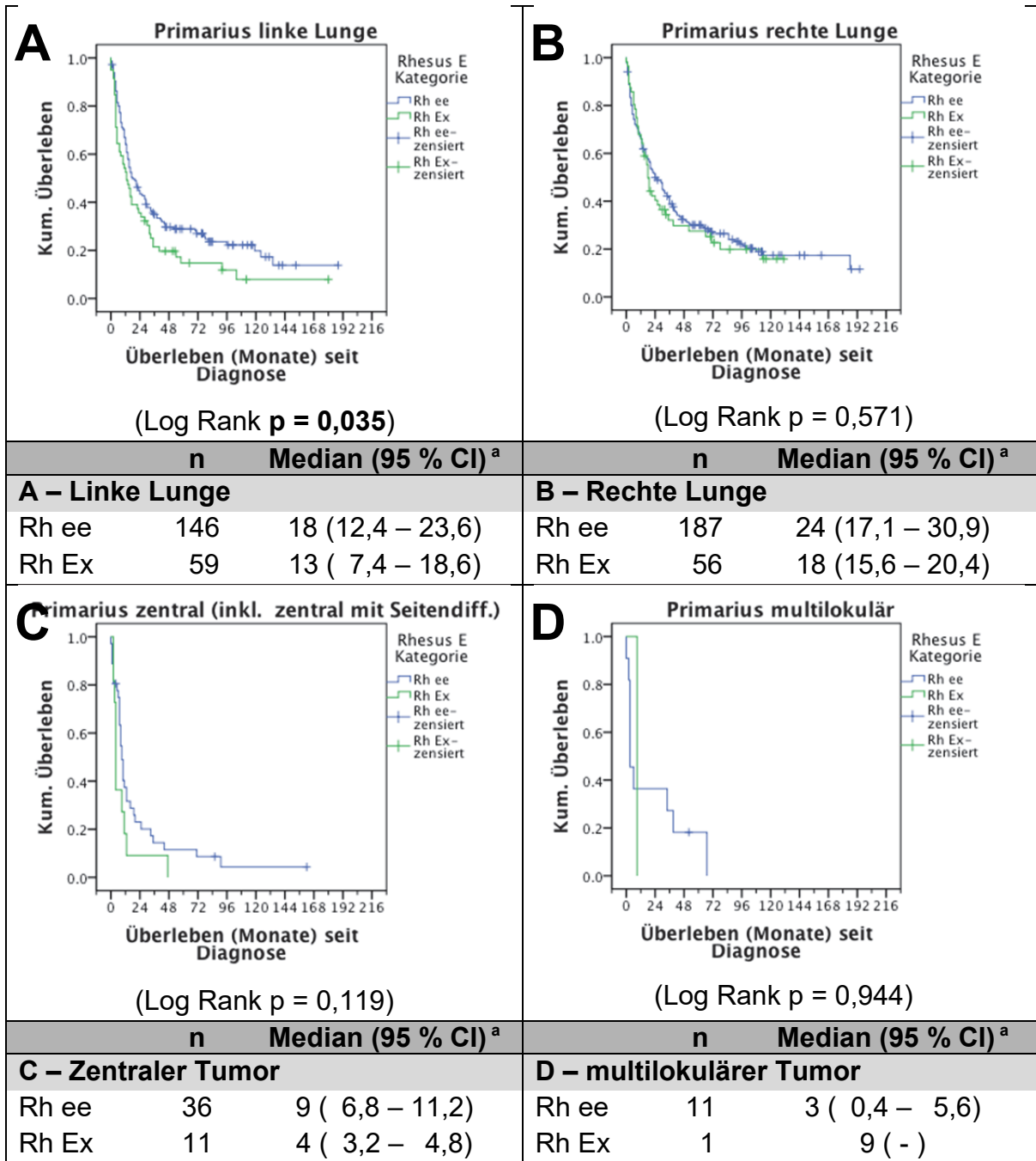


Abbildung 52: Überlebensanalyse nach Tumormarkern



**Abbildung 53: Überlebensanalysen nach niedrigen und hohen Tumorstadien**

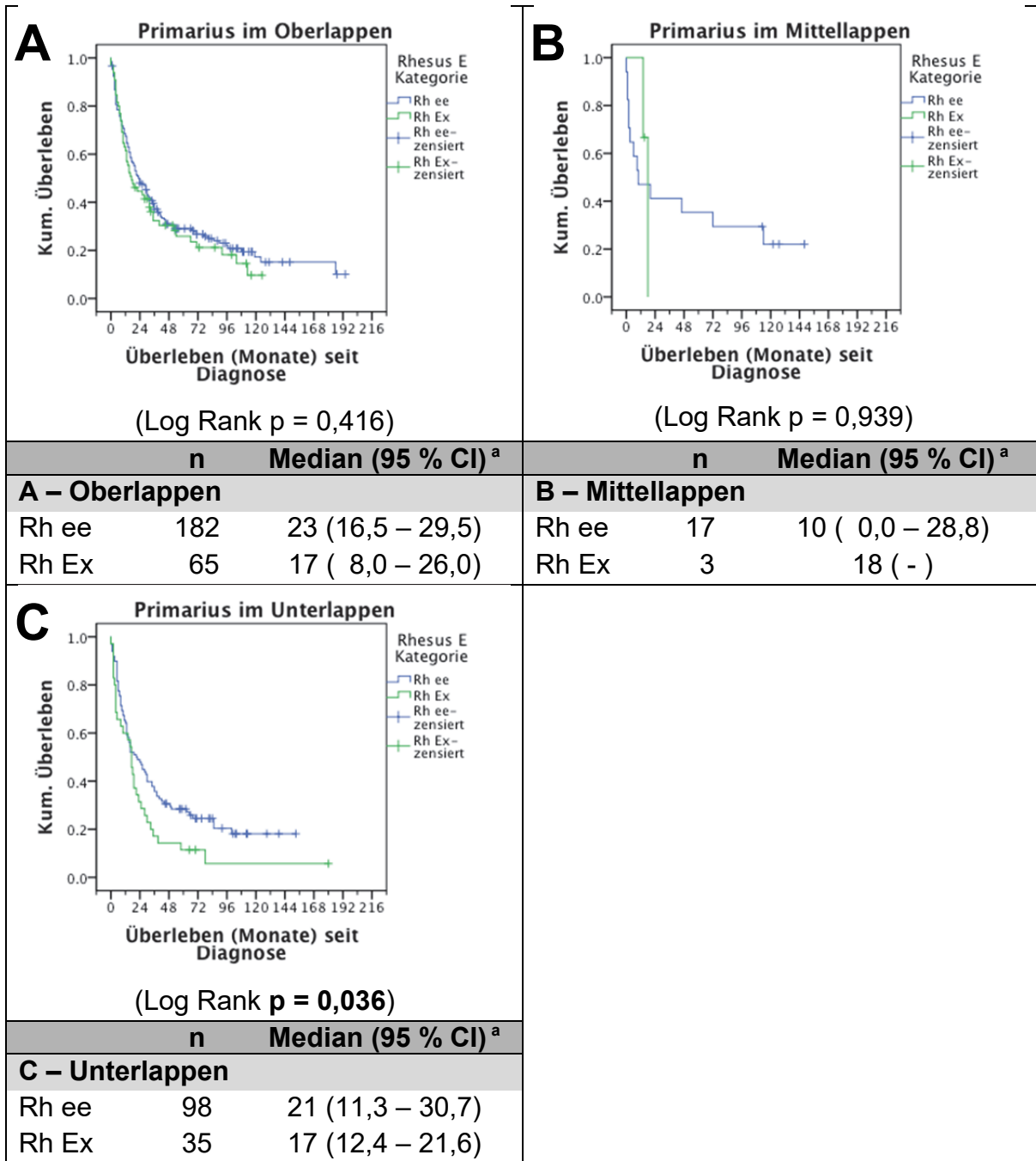
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 54: Überlebensanalyse nach Tumorseite**

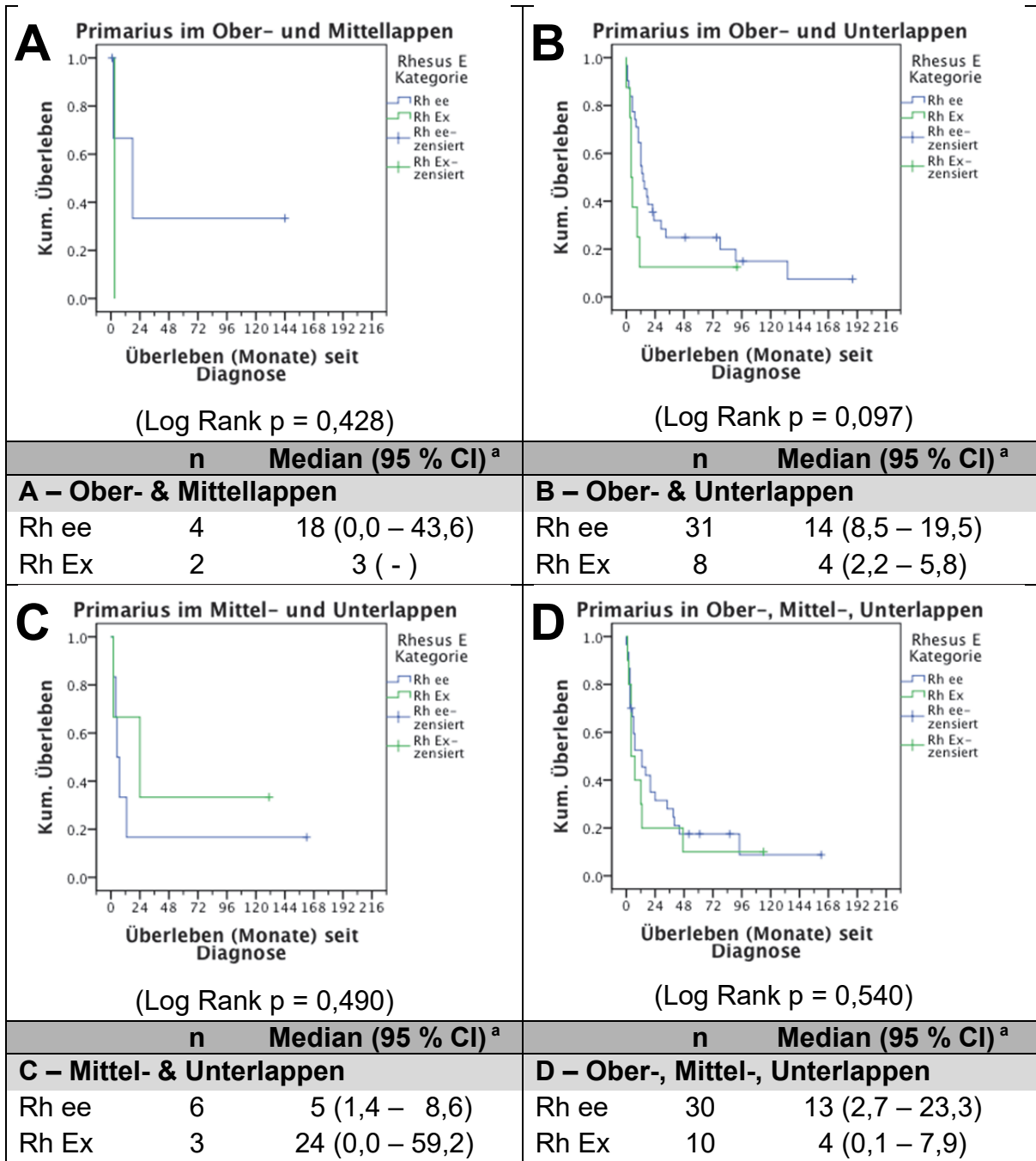
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten





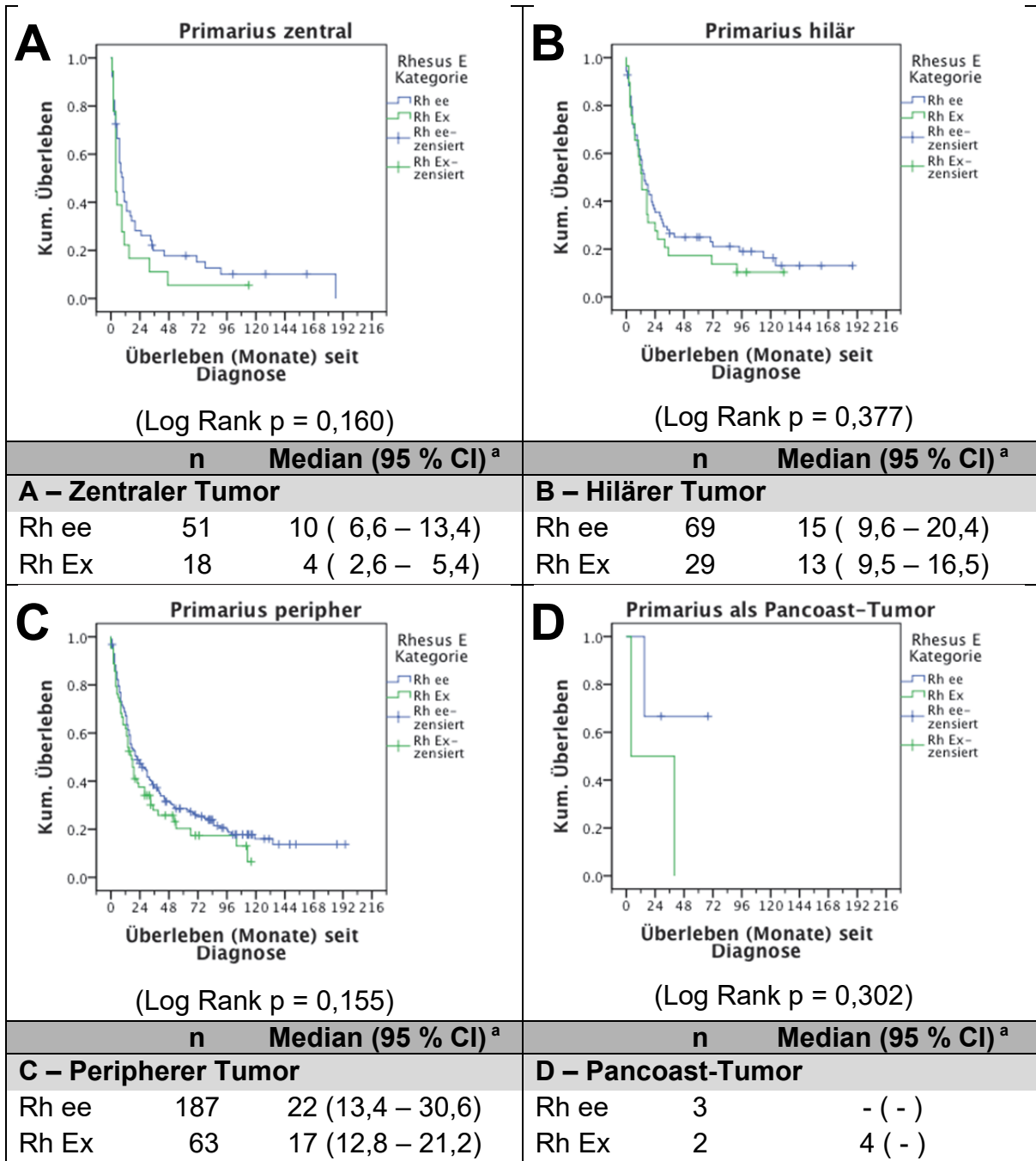
**Abbildung 55: Überlebensanalyse bei singulärem Lappenbefall des Primarius**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



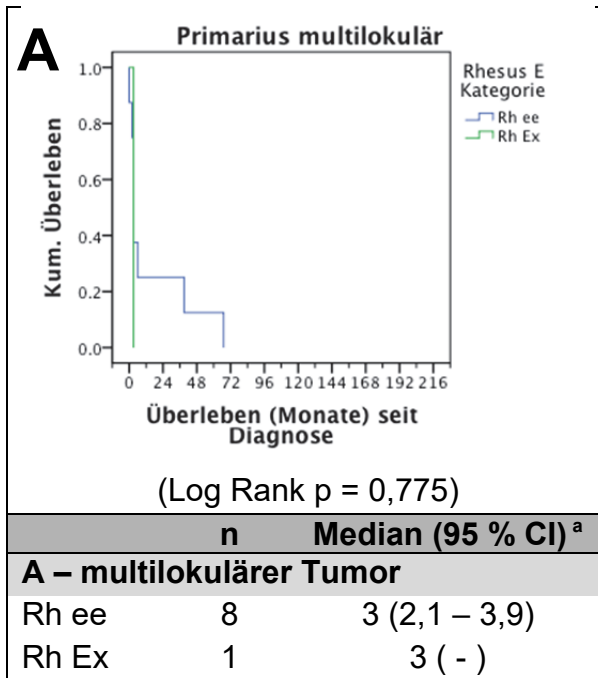
**Abbildung 56: Überlebensanalyse bei multiplem Lappenbefall des Primarius**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



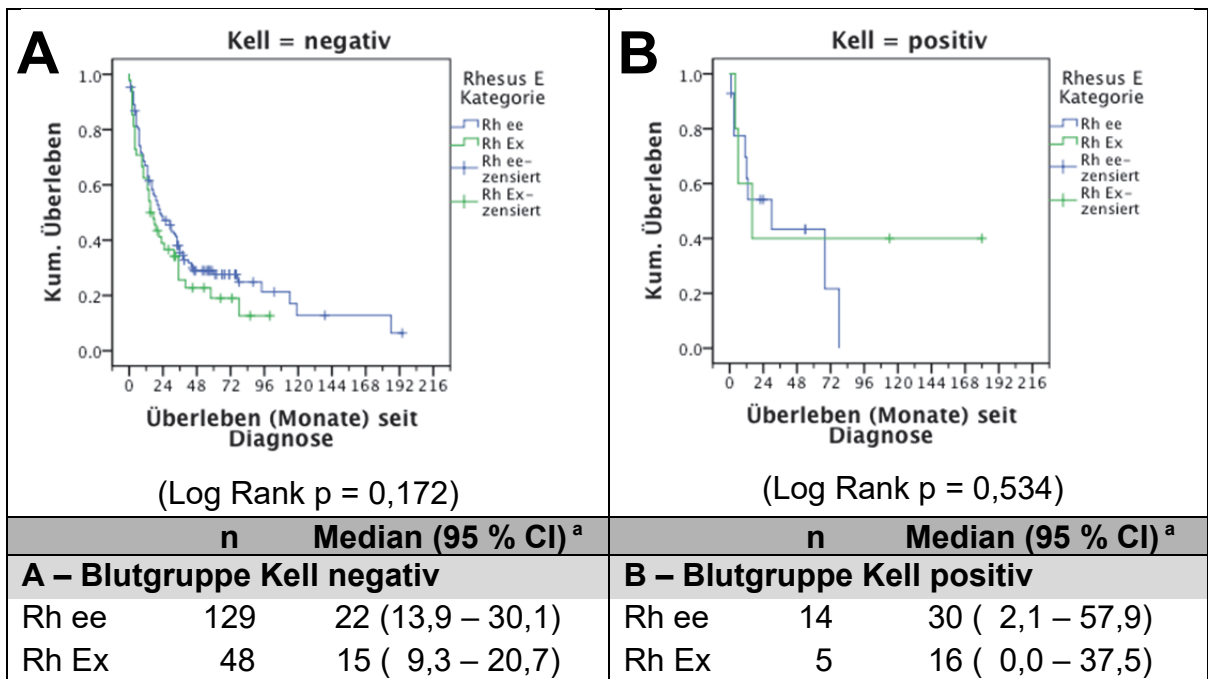
**Abbildung 57: Überlebensanalyse nach Ursprung des Primarius (I)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



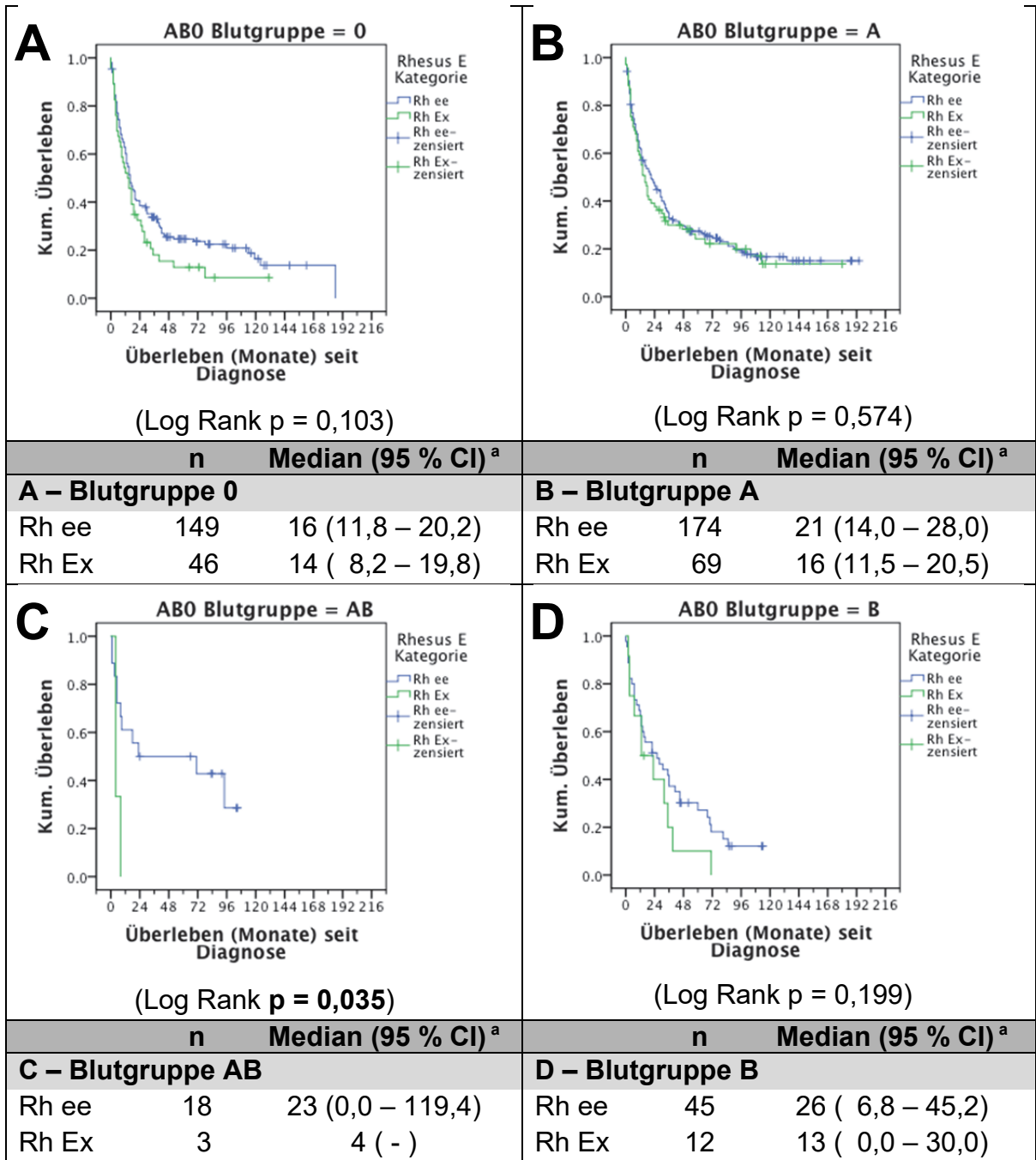
**Abbildung 58: Überlebensanalyse nach Ursprung des Primarius (II)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



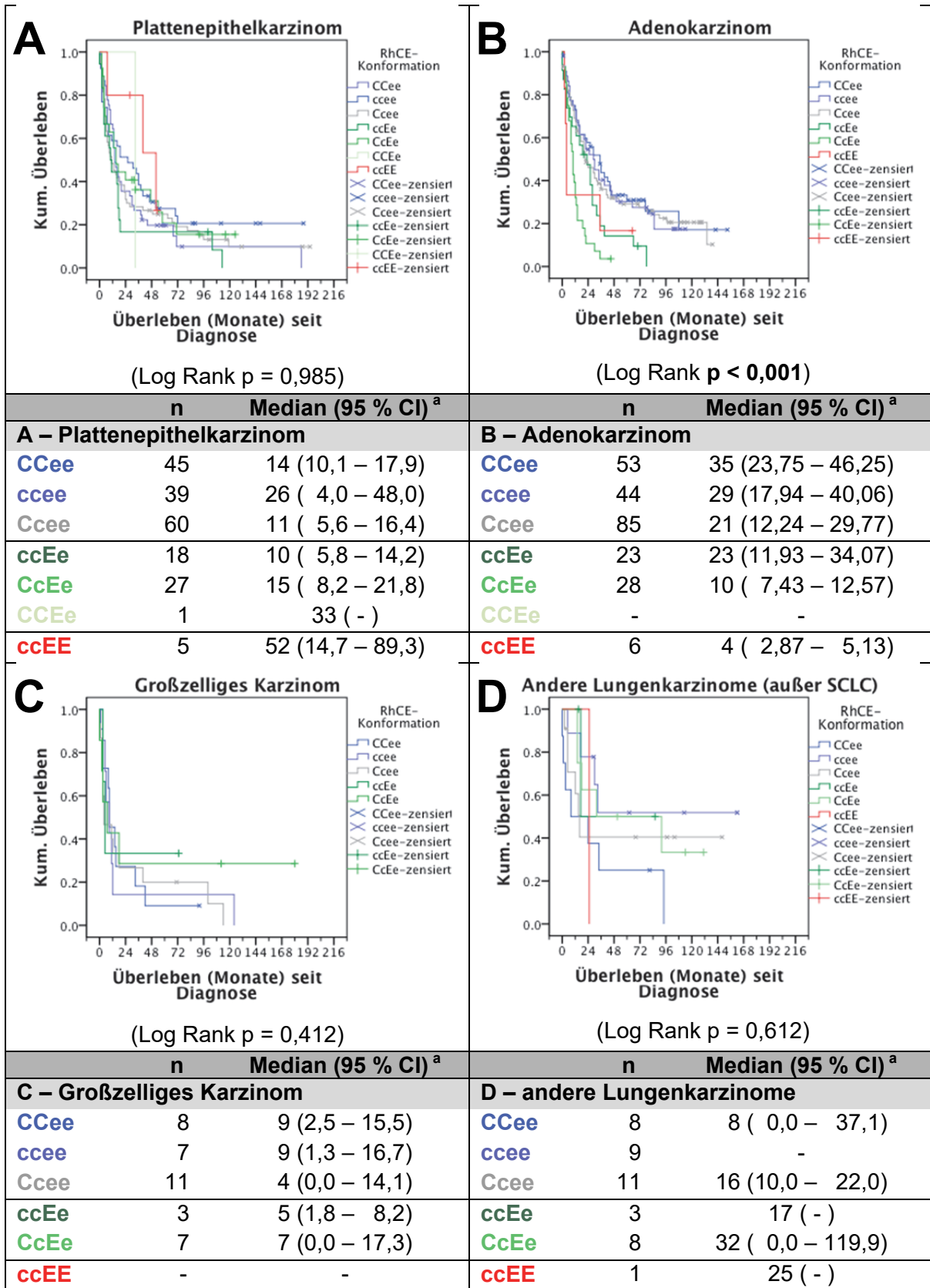
**Abbildung 59: Überlebensanalyse nach Blutgruppe Kell**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



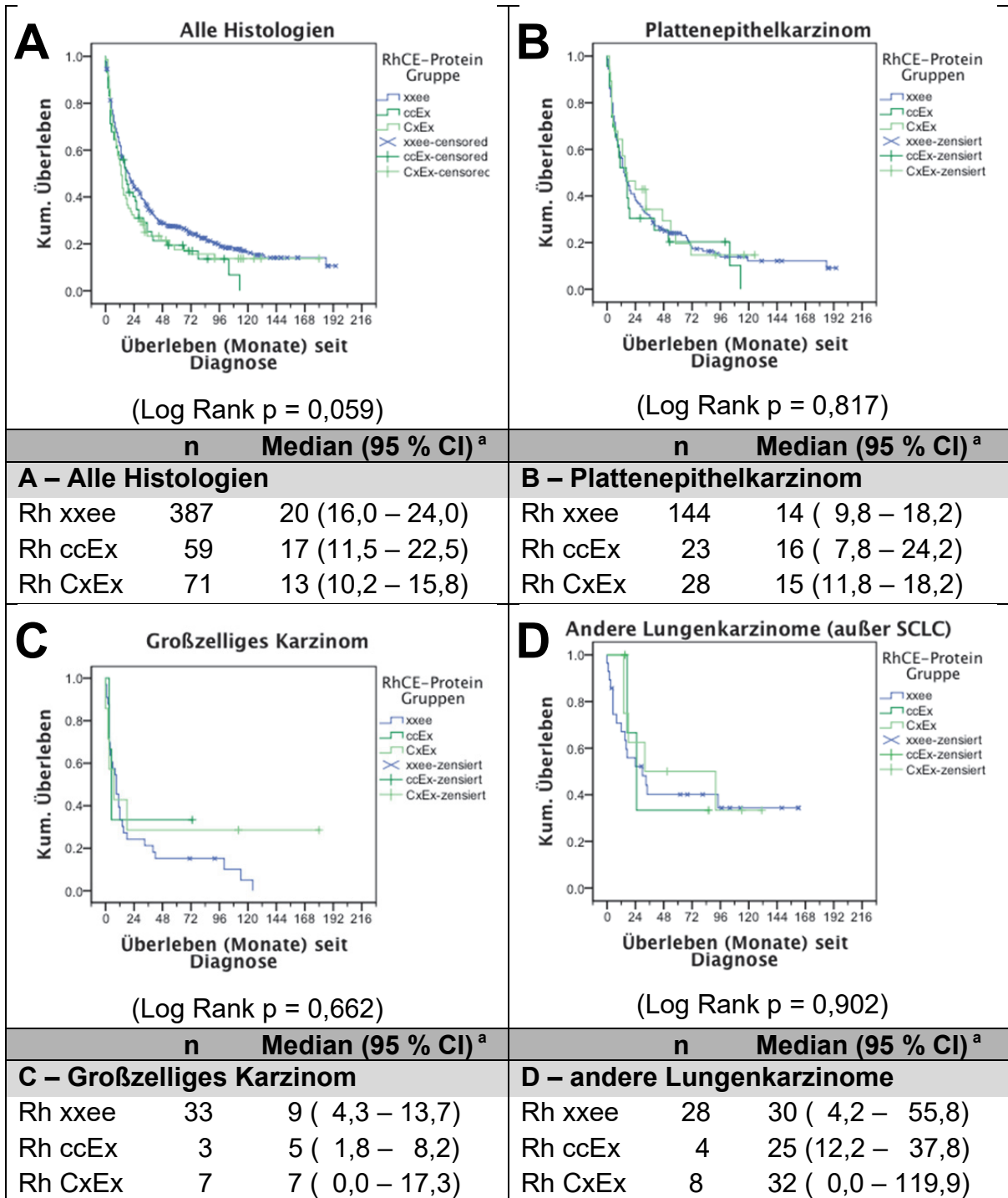
**Abbildung 60: Überlebensanalyse nach Blutgruppe AB0**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



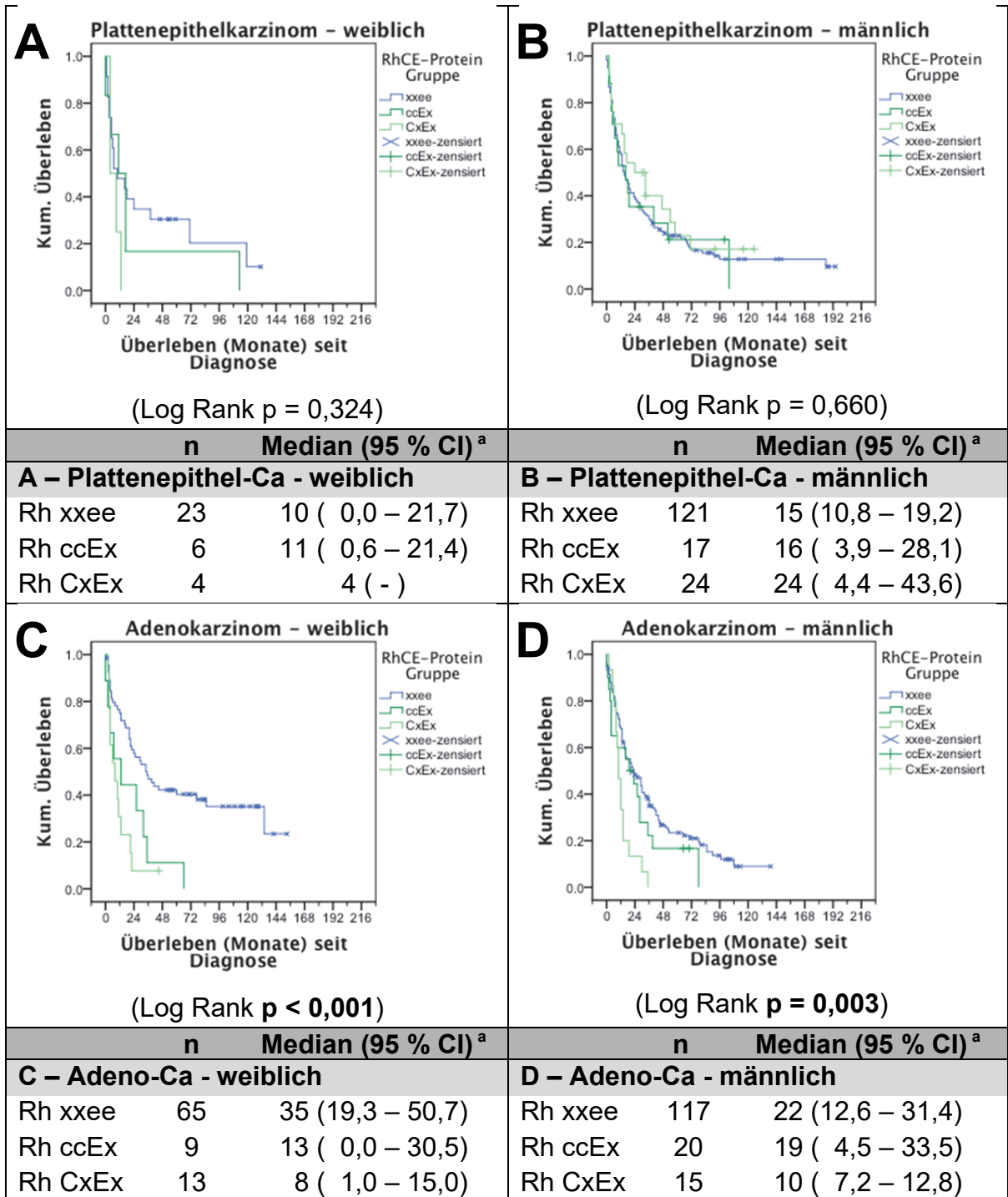
**Abbildung 61: Überlebensanalyse nach RhCE-Proteinkonformation und getrennt nach Histologie**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 62: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe mit Darstellung restlicher Histologien und der Gesamtheit**

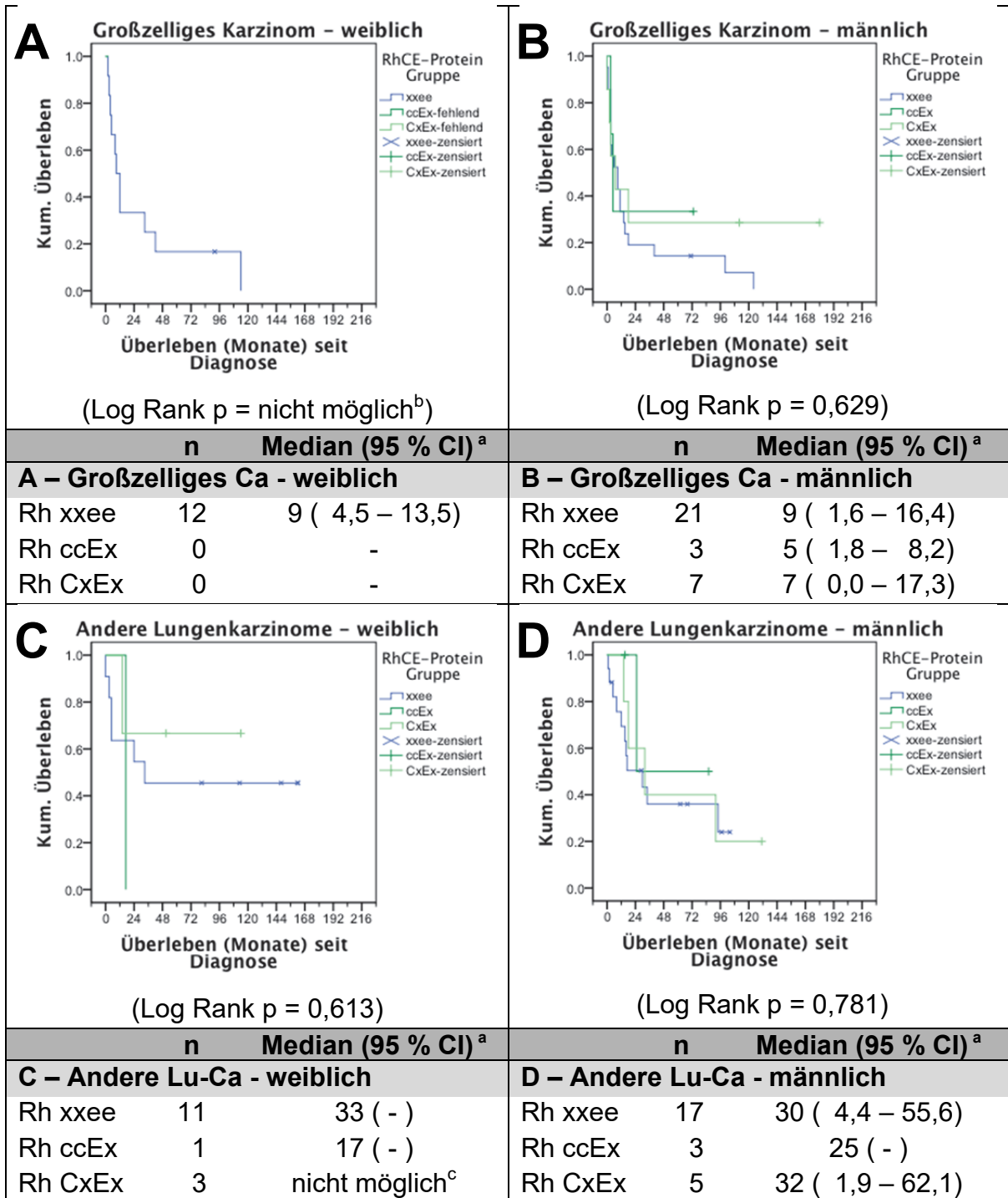
<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



**Abbildung 63: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe getrennt nach Geschlecht im Plattenepithel- und Adenokarzinom**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten



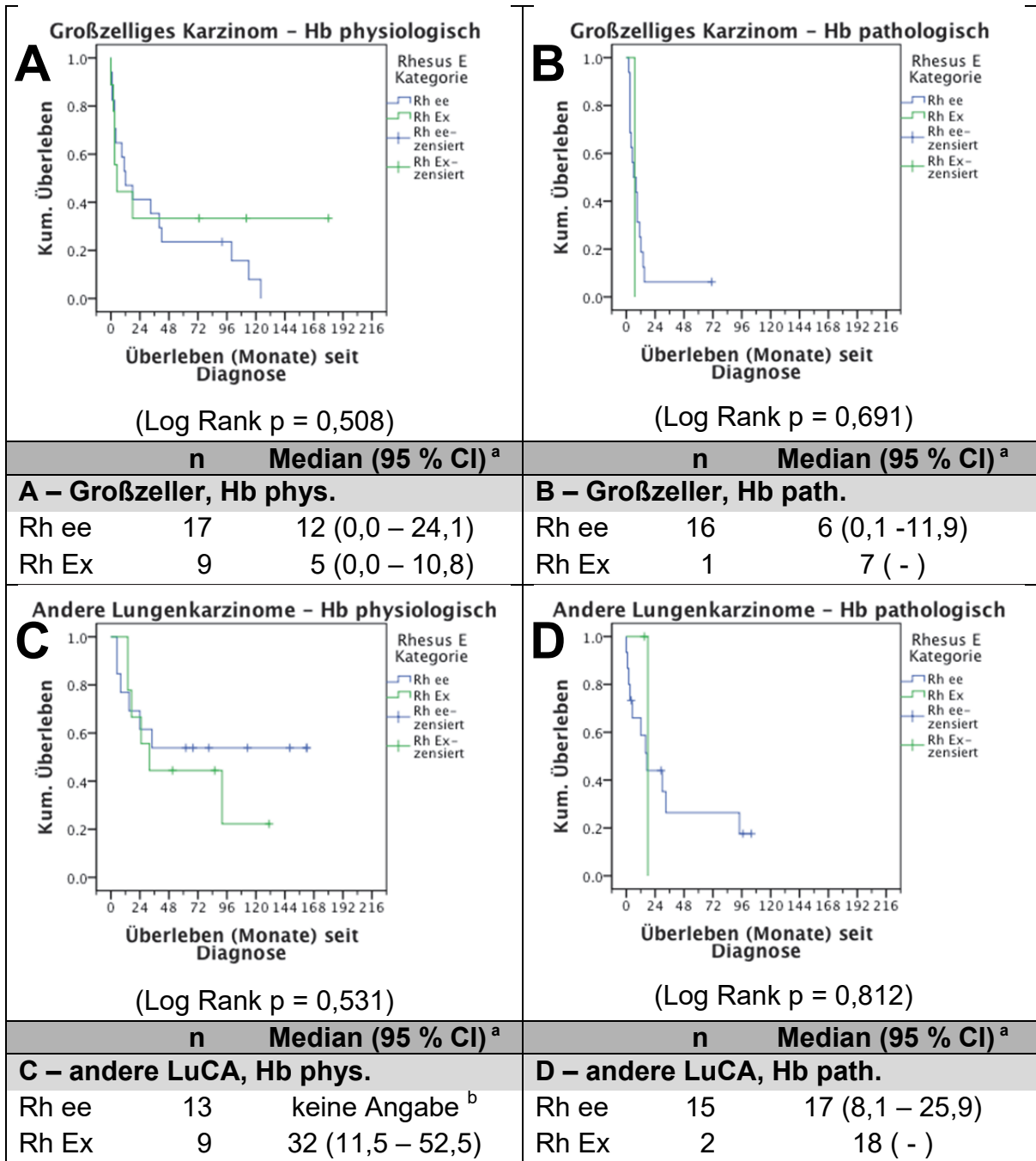


**Abbildung 64: Überlebensanalyse nach RhCE-Protein Gruppe getrennt nach Geschlecht im großzelligem und anderen Lungenkarzinomen**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> Im weibl. Geschlecht liegen bei den großzelligem Karzinomen nur Fälle mit Rh xxee vor

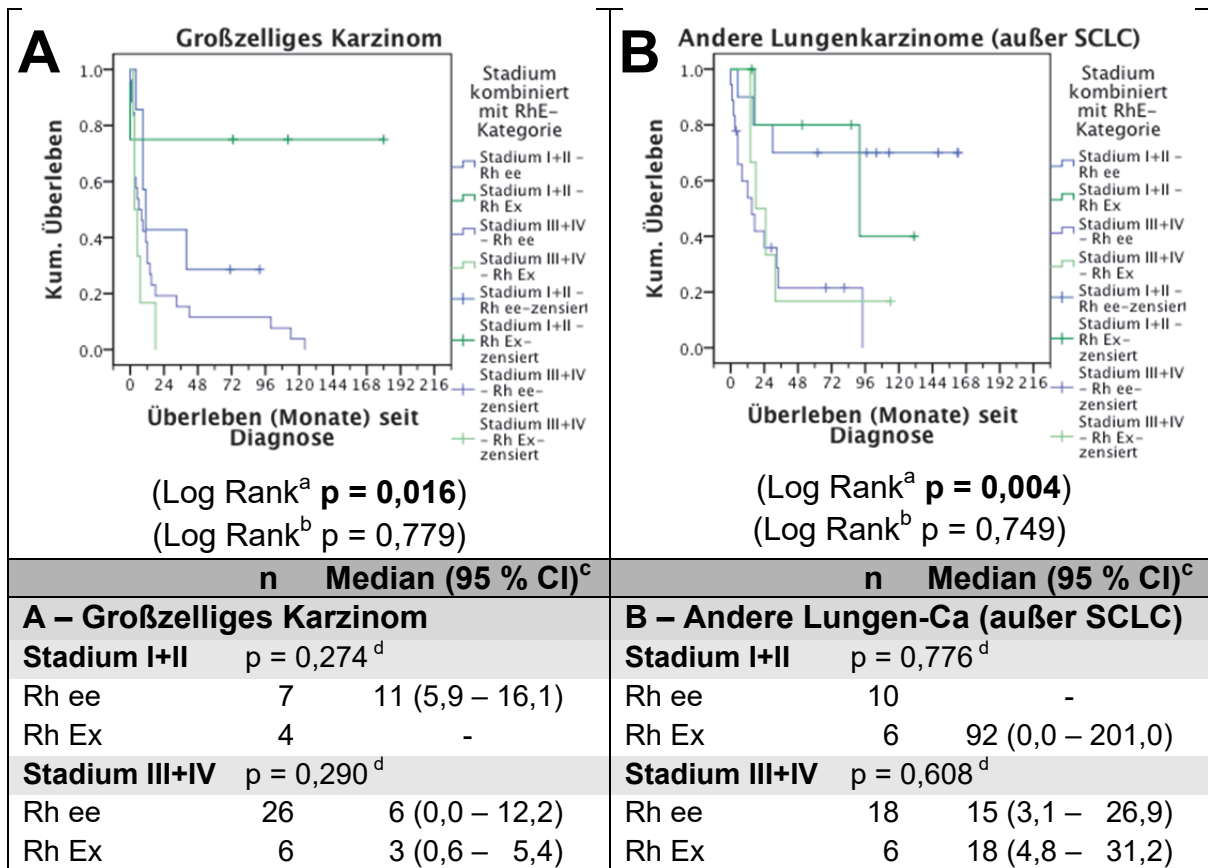
<sup>c</sup> Im weibl. Geschlecht liegen bei den anderen Lungenkarzinomen in der Kategorie Rh CxEx 2 von 3 Fällen zensiert vor.



**Abbildung 65: Überlebensanalyse nach Hb-Wert getrennt nach Histologie (II)**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>b</sup> keine Angabe, da 8 Fälle der 14 Fälle zensiert sind



**Abbildung 66: Überlebensanalyse über die Stadien kombiniert mit der RhE-Kategorie getrennt nach Histologie (II)**

<sup>a</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten der Gesamtanalyse

<sup>b</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten zusammengefasst über die beiden Stadienkategorien

<sup>c</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

<sup>d</sup> Log Rank-Test für zensierte Daten für die jeweilige Stadienkategorie I+II oder III+IV

**Tabelle 49: Grading gegen Stadium**

	G1 (n = 14)		G2 (n = 165)		G3 & G4 (n = 222)		keine Angabe (n = 116)	
	abs.	in % <sup>a</sup>	abs.	in % <sup>a</sup>	abs.	in % <sup>a</sup>	abs.	in % <sup>a</sup>
<b>Stadium nach 7. Edition TNM<sup>1</sup></b>	<b>p &lt; 0,001</b>							
Stadium I	9	64,3	47	28,5	39	17,6	9	7,8
Stadium II	3	21,4	32	19,4	44	19,8	9	7,8
Stadium III	1	7,1	42	25,5	59	26,6	38	32,8
Stadium IV	1	7,1	44	26,7	80	36,0	60	51,7

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test

<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie

Tabelle 50: Multivariate Cox-Regression RhCE bei verbundener Rechnung

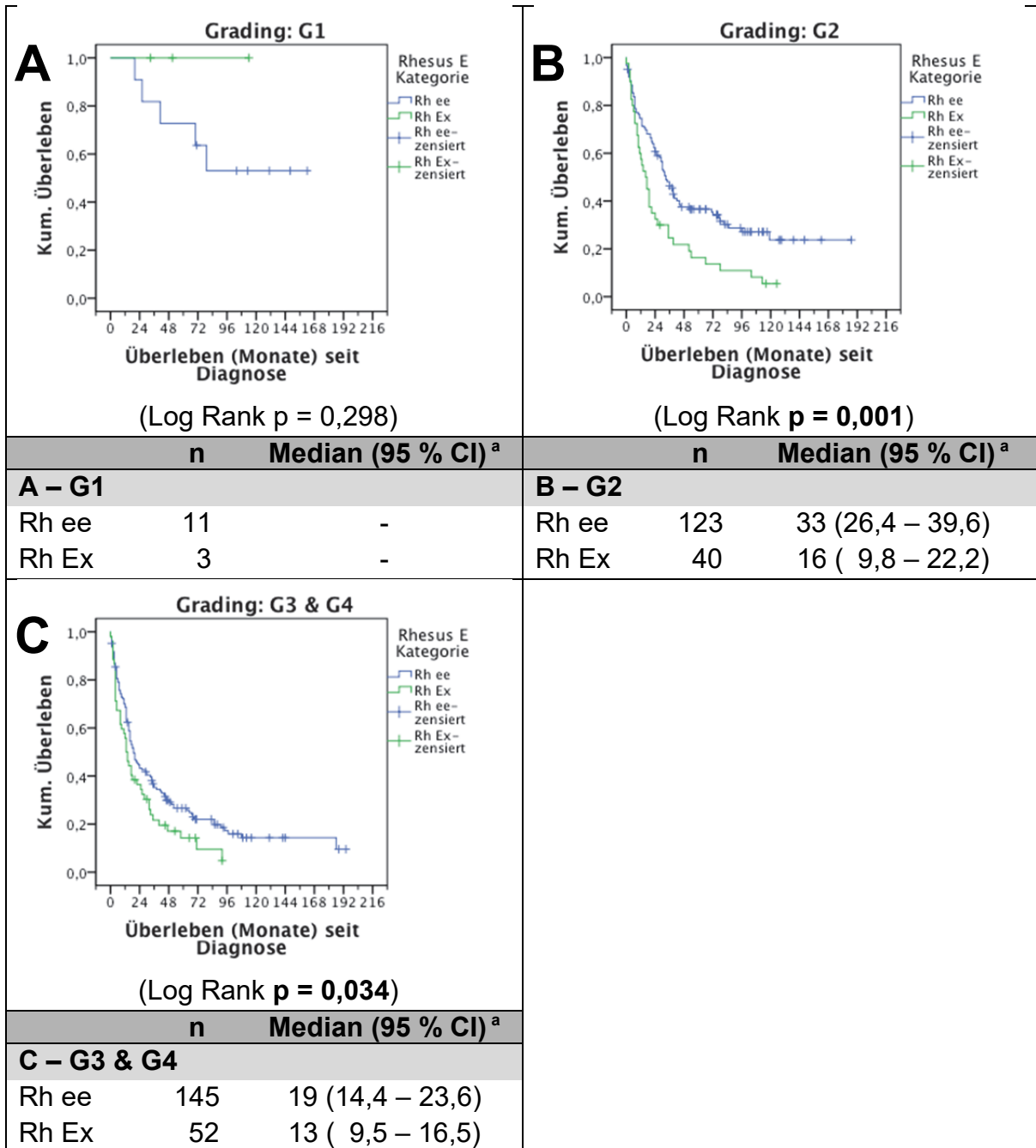
Index	unverbunden			verbunden		
	HR <sup>a</sup>	95 % CI <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>a</sup>	95 % CI <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Alter</b>			<b>0,037</b>			<b>0,022</b>
< 70 Jahre	≥ 70 Jahre	1,28	1,02 – 1,61	1,31	1,04 – 1,64	
<b>Geschlecht</b>			<b>0,044</b>			<b>0,026</b>
weiblich	männlich	1,28	1,01 – 1,63	1,32	1,03 – 1,68	
<b>Rauchen</b>			<b>0,032</b>			<b>0,019</b>
Nichtraucher	Raucher	1,68	1,10 – 2,57	1,77	1,16 – 2,69	<b>0,008</b>
	k. A.	1,28	0,70 – 2,33	1,36	0,74 – 2,48	0,321
<b>ECOG</b>			<b>0,003</b>			<b>0,005</b>
	ECOG I	1,19	0,94 – 1,50	1,20	0,95 – 1,52	0,133
ECOG 0	ECOG II-IV	1,96	1,38 – 2,80	1,88	1,33 – 2,67	<b>&lt; 0,001</b>
	k. A.	1,10	0,69 – 1,73	1,06	0,67 – 1,67	0,815
<b>Tumor Ursprung</b>			<b>0,019</b>			<b>0,023</b>
	hilär	1,16	0,89 – 1,52	1,19	0,91 – 1,55	0,206
	zentral	1,44	1,06 – 1,96	1,44	1,06 – 1,96	<b>0,018</b>
peripher	Pancoast	0,44	0,14 – 1,41	0,47	0,15 – 1,49	0,199
	multipel	2,56	1,26 – 5,19	2,47	1,22 – 5,00	<b>0,012</b>
	k. A.	1,06	0,78 – 1,43	1,04	0,77 – 1,41	0,801
<b>Fernmetastasen (M1b)</b>			<b>0,003</b>			<b>0,005</b>
keine	singulär	1,42	0,90 – 2,25	1,46	0,92 – 2,33	0,107
Fernm.	multipel	2,13	1,35 – 3,36	2,10	1,32 – 3,34	<b>0,002</b>
<b>Grading</b>			<b>0,002</b>			<b>0,002</b>
	G2	2,43	0,97 – 6,06	2,38	0,96 – 5,92	0,063
G1	G3 & G4	2,63	1,06 – 6,54	2,59	1,04 – 6,43	<b>0,041</b>
	k. A.	3,74	1,49 – 9,40	3,65	1,46 – 9,17	<b>0,006</b>
<b>Stadium (7. Ed. TNM)</b>			<b>&lt; 0,001</b>			<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium II	2,25	1,53 – 3,30	2,20	1,50 – 3,22	<b>&lt; 0,001</b>
Stadium I	Stadium III	3,33	2,36 – 4,69	3,23	2,29 – 4,57	<b>&lt; 0,001</b>
	Stadium IV	4,53	2,77 – 7,39	4,28	2,62 – 7,02	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Laktatdehydrogenase</b>			0,068			<b>0,046</b>
physiolog.	patholog.	1,36	1,05 – 1,78	1,39	1,07 – 1,80	<b>0,014</b>
	k. A.	1,18	0,89 – 1,57	1,19	0,90 – 1,59	0,224
<b>Hämoglobin-Wert</b>			<b>0,013</b>			<b>0,010</b>
physiolog.	patholog.	1,37	1,05 – 1,78	1,39	1,11 – 1,73	<b>0,004</b>
	k. A.	0,81	0,44 – 1,48	0,87	0,48 – 1,59	0,648
<b>Rhesus CE-Kategorie</b>			<b>0,028</b>			<b>0,002</b>
Rh xxee	Rh ccEx	1,43	1,05 – 1,96			
	Rh CxEx	1,30	0,97 – 1,48	/	/	/
Non-Adeno	Adeno			1,55	1,03 – 2,34	<b>0,037</b>
X Rh xxee	X Rh ccEx	/	/			
	Adeno			1,88	1,23 – 2,86	<b>0,003</b>
	X Rh CxEx					

<sup>a</sup> HR: Hazard Ratio < 1 steht für ein besseres Überleben

<sup>b</sup> 95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

<sup>c</sup> p-Wert nach Likelihoodratio

**Variablen nicht in der Gleichung:**  
 -Primarius: Tumorseite, Tumorlappen  
 -Labor: AB0, CRP, Leukozyten, CYFRA21.1, NSE, CEA, GOT, Calcium



**Abbildung 67: Überlebensanalyse nach Grading unter Exklusion großzelliger Karzinome**

<sup>a</sup> Median (95 % Konfidenzintervall) der Überlebenszeit seit Diagnose in Monaten

**Tabelle 51: Korrelation des CRP-Werts mit dem Rauchstatus**

	CRP < 5 mg/l		CRP ≥ 5 mg/l		kein CRP-Wert	
	n = 54	in % <sup>a</sup>	n = 131	in % <sup>a</sup>	n = 293	in % <sup>a</sup>
<b>Rauchstatus<sup>1</sup></b>						
<b>(n = 478)<sup>b</sup></b>	p = 0,961					
- Nichtraucher	5	11,6	11	25,6	27	62,8
- Raucher	49	11,3	120	27,6	266	61,1

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -Test<sup>a</sup> in % der vorhandenen Werte der Kategorie<sup>b</sup> Anzahl der vorliegenden Datensätze

The image displays two screenshots of the PubMed website interface. The top screenshot shows a search for "CcEe antigens" AND "cancer" with the result "No items found." The bottom screenshot shows a search for "RhCE" AND "cancer" with 42 results, including three articles listed below.

**Top Screenshot: Search for "CcEe antigens" AND "cancer"**

Search details: "CcEe antigens"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]

Recent Activity: "CcEe antigens" AND "cancer" (0)

**Bottom Screenshot: Search for "RhCE" AND "cancer"**

Display Settings: Summary, Sorted by Recently Added

See 42 articles about RHCE gene function

See also: RHCE Rh blood group, CcEe antigens in the Gene database

rhce in Homo sapiens Macaca mulatta Canis lupus familiaris All 46 Gene records

See also: 2 tests for RHCE in the Genetic Testing Registry

**Results: 3**

- Identification of FoxM1/Bub1b signaling pathway as a required component for growth and survival of rhabdomyosarcoma.  
 Wan X, Yeung C, Kim SY, Dolan JG, Ngo VN, Burkett S, Khan J, Staudt LM, Helman LJ. *Cancer Res.* 2012 Nov 15;72(22):5889-99. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1991. Epub 2012 Sep 20. PMID: 23002205 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article  
[Related citations](#)
- Shift from Rh-positive to Rh-negative phenotype caused by a somatic mutation within the RHD gene in a patient with chronic myelocytic leukaemia.  
 Chérif-Zahar B, Bony V, Steffensen R, Gane P, Raynal V, Goosens D, Laursen JS, Varming K, Jersild C, Cartron JP. *Br J Haematol.* 1998 Sep;102(5):1263-70. PMID: 9753055 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)
- Assignment of the chromosomal locus of the human 30-kDal Rh (rhesus) blood group-antigen-related protein (Rh30A) to chromosome region 1p36.13---p34.  
 MacGeoch C, Mitchell CJ, Carritt B, Avent ND, Ridgwell K, Tanner MJ, Spurr NK. *Cytogenet Cell Genet.* 1992;59(4):261-3. PMID: 1544319 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)

Search details: "RhCE"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]

Recent Activity: "RhCE" AND "cancer" (3)

Abbildung 68: Pubmed-Recherche "CcEe antigens" "cancer"/ "RhCE" "cancer"

The screenshot shows a Google Scholar search interface. The search bar contains the query "CcEe antigens" "lung cancer". The results are listed on the right side of the page, with large numbers 1 through 10 placed to the right of each result title. The left sidebar contains navigation and filtering options.

**Search Results:**

- Companion diagnostic assays for cancer therapy**  
MG Anderson, PE Kroeger, SH Rosenberg... - US Patent App. 11/ ... , 2007 - Google Patents  
... In particular, the inventive assays are useful with therapy selection for small cell **lung cancer** and leukemia/lymphoma ... O-acetyltransferase 1 (lysophosphatidic acid acyltransferase, alpha); RHCE (official symbol RHCE) Rhesus blood group, **CcEe antigens**; CDC42SE1 (official ...  
Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- Companion diagnostic assays for cancer therapy**  
MG Anderson, PE Kroeger, SH Rosenberg... - US Patent App. 12/ ... , 2009 - Google Patents  
... In particular, the inventive assays are useful with therapy selection for small cell **lung cancer** and leukemia/lymphoma ... O-acetyltransferase 1 (lysophosphatidic acid acyltransferase, alpha); RHCE (official symbol RHCE) Rhesus blood group, **CcEe antigens**; CDC42SE1 (official ...  
Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- [HTML] Transcriptional Profiling of Human Hematopoiesis During In Vitro Lineage-Specific Differentiation** [HTML] von wiley.com  
M Komor, S Güller, CD Baldus, S de Vos... - Stem ... , 2005 - Wiley Online Library  
... 211573\_X\_AT, TGM2, M98478, Transglutaminase 2, 20q11.23, x, 210586\_X\_AT, RHCE, AF312679, Rhesus blood group, **CcEe antigens**, 1p36.2-p34, x, x, 207087\_X\_AT, ANK, NM\_020478, Ankyrin 1, erythrocytic, 8p21.1-p11.2, x, x, ...  
Zitiert von: 55 Ähnliche Artikel Alle 6 Versionen Zitieren Speichern
- Biomarkers for cancer-related fatigue and use thereof**  
LN Saligan - US Patent 8,597,883, 2013 - Google Patents  
... In some embodiments, the solid tumor is a prostate cancer, bladder cancer, kidney cancer, pancreatic cancer, melanoma, breast cancer, **lung cancer**, or colon cancer tumor. ... RHCE (Rh blood group, **CcEe antigens**): A gene encoding the RhC and RhE blood group antigens. ...  
Ähnliche Artikel Alle 4 Versionen Zitieren Speichern
- [HTML] Gene expression analysis predicts insect venom anaphylaxis in indolent systemic mastocytosis** [HTML] von wiley.com  
M Niedoszytko, M Bruinenberg, JJ Van Doormaal... - Allergy, 2011 - Wiley Online Library  
Skip to Main Content. Wiley Online Library. Log in / Register. Log In E-Mail  
Address Password Forgotten Password? Remember Me. ...  
Zitiert von: 9 Ähnliche Artikel Alle 9 Versionen Zitieren Speichern
- Individualized cancer treatments**  
J Lancaster, J Nevins - US Patent App. 11/541,165, 2006 - Google Patents  
... disease. **Lung cancer** is one of the most common cancers with an estimated 172,000 new cases projected for 2003 and 157,000 deaths. ... cancers. Hierarchical clustering of pathway activity in samples of human **lung cancer**. ...  
Zitiert von: 7 Ähnliche Artikel Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- Methods for the identification, assessment, and treatment of patients with cancer therapy**  
B Bryant, A Darnokosh, G Mulligan - US Patent App. 11/891,213, 2007 - Google Patents  
The present invention is directed to the identification of predictive markers that can be used to determine whether patients with cancer are expected to demonstrate long term or short term survival times. In particular, the present invention is directed to the use of certain individual and ...  
Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- Individualized cancer treatments**  
JM Lancaster, JR Nevins - US Patent App. 12/761,866, 2010 - Google Patents  
... disease. **Lung cancer** is one of the most common cancers with an estimated 172,000 new cases projected for 2003 and 157,000 deaths. ... cancers. Hierarchical clustering of pathway activity in samples of human **lung cancer**. ...  
Ähnliche Artikel Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- Compositions and methods for tissue-based protein truncation test for disease diagnosis**  
JT Holt - US Patent App. 12/442,771, 2007 - Google Patents  
... 11. The method of claim 10, wherein the cancer comprises breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, **lung cancer**, brain cancer, thyroid cancer, bowel cancer, stomach cancer, skin cancer or throat cancer or combination thereof. 12. ...  
Alle 2 Versionen Zitieren Speichern
- A review of association and linkage studies for genetical analyses of learning disorders**  
E Caylak - American Journal of Medical Genetics Part B: ... , 2007 - Wiley Online Library  
Skip to Main Content. ...  
Zitiert von: 24 Ähnliche Artikel Alle 5 Versionen Zitieren Speichern

Alert erstellen

Über Google Scholar Über Google Datenschutzerklärung & Nutzungsbedingungen  
Feedback geben

Abbildung 69: Google Scholar-Recherche "CcEe antigens" "lung cancer"

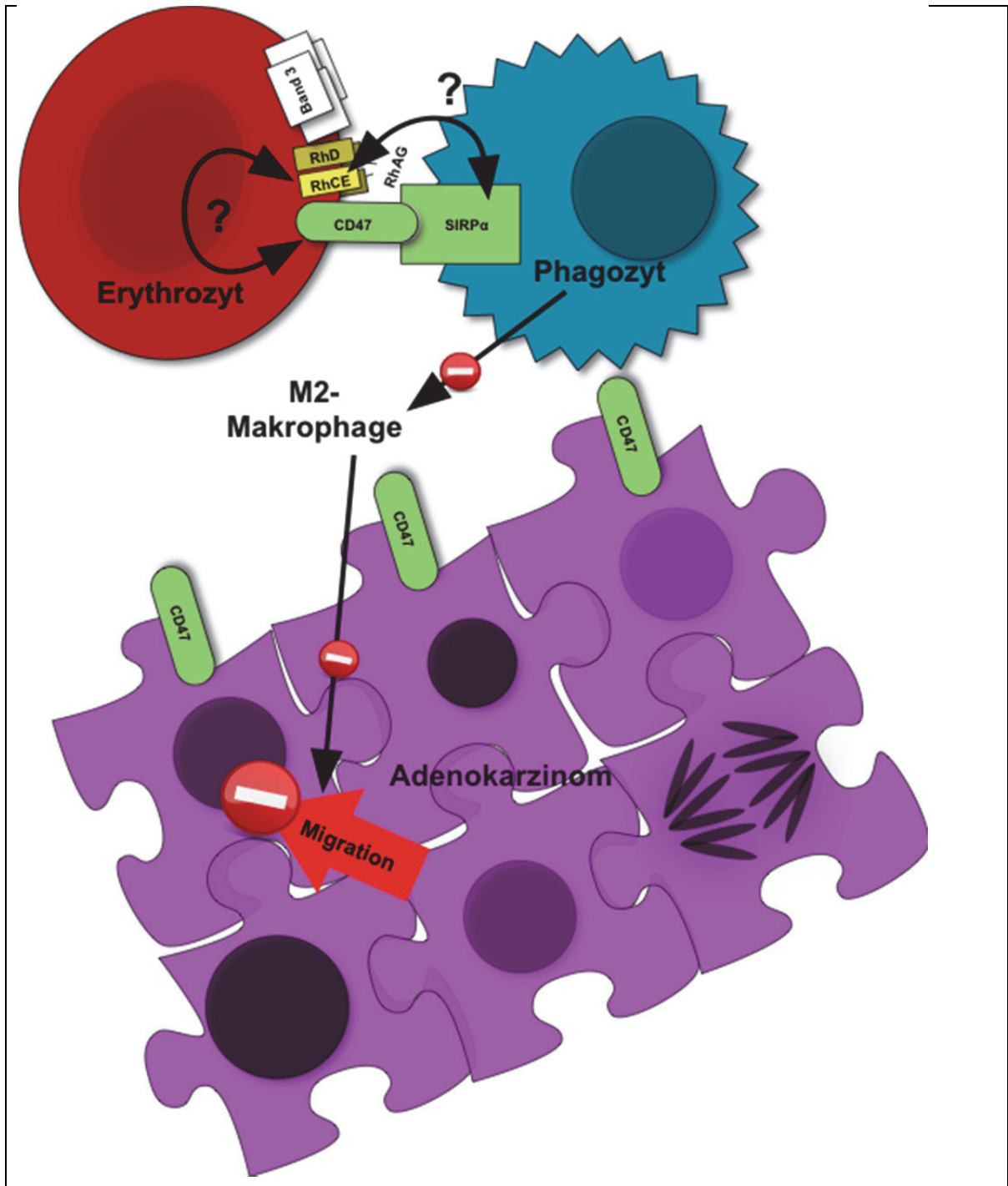


The image displays two screenshots of the Web of Science interface. The top screenshot shows the search results page for the query "CcEe antigens" "cancer", which returned no records. The bottom screenshot shows the search results page for the query "RhCE" "cancer", which returned 5 results. The results are sorted by publication date (newest to oldest) and include titles, authors, and citation counts.

**Search Results for "RhCE" "cancer":**

Rank	Title	Author(s)	Journal	Year	Times Cited
1	Upregulation of alpha-synuclein during localized radiation therapy signals the association of cancer-related fatigue with the activation of inflammatory and neuroprotective pathways	Saligan, L. N.; Heiao, C. F.; Wang, D.; et al.	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	2013	1
2	The proximal cis-regulatory region of the RHD/RHCE promoter is 105 bp and contains a 55-bp core devoid of known binding motifs but necessary for transcription	Denomme, Gregory A.; Wang, Duncheng; Matheson, Kimberly A.; et al.	TRANSFUSION	2009	1
3	Rh-null syndrome: Identification of a novel mutation in RHCE gene	Reid, ME; Rosa, KA; Powell, VI; et al.	BLOOD	2004	0
4	Shift from Rh-positive to Rh-negative phenotype caused by a somatic mutation within the RHD gene in a patient with chronic myelocytic leukaemia	Cherif-Zahar, B; Bony, V; Steffensen, R; et al.	BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY	1998	14
5	Characterization of the recombination hot spot involved in the genomic rearrangement leading to the hybrid D-CE-D gene in the D-VI phenotype	Matassi, G; CherifZahar, B; Mouro, I; et al.	AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS	1997	23

Abbildung 70: Web Of Science-Recherche "CcEe antigens" "cancer"/ "RhCE" "cancer"



**Abbildung 71: Hypothese des Einflusses des RhCE-Proteins auf die Metastasierung von Adenokarzinomen**

Eine veränderte Bindung des CD47-SIRP $\alpha$ -Signalwegs zwischen Erythrozyt und Phagozyt/ eine veränderte CD47-Dichte in der Ausprägung Rh ee gegenüber Rh Ex führt zu einer verminderten Interaktion des Phagozyten mit der Tumorzelle und Verhindert so die Differenzierung des Phagozyten zum M2-Makrophagen als auch die Entwicklung eines proliferations- und migrationsfreundlichen Milieus für die Tumorzelle.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. habil. Rainer Wiewrodt, der mich während der gesamten Dauer der Datenerhebung und Auswertung immer wieder lehrte, Aspekte kritisch zu hinterfragen und aus gewonnenen Informationen logisch zu schlussfolgern. Seinem intensiven Einsatz, der vielen konstruktiven Kritik und Unterstützung ist es zu verdanken, dass die Arbeit an Tiefe als auch an Prägnanz gewonnen hat.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Klinische Forschung unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Andreas Faldum danken, ohne dessen hervorragenden SPSS-Kurs eine statistisch korrekte Auswertung um ein Vielfaches schwerer geworden wäre.

Zu Dank verpflichtet bin ich Dr. med. Reinhard Kelsch aus dem Institut für Transfusionsmedizin und Transplantationsimmunologie. Er gab mir entscheidende Hinweise zum Verständnis der Rhesusmoleküle und hatte stets ein offenes Ohr bei Fragen bezüglich dieser Thematik.

Weiterer Dank gilt Frau Lara Baie, mit dessen Unterstützung gemeinsam eine systematisierte Datenbankarbeit stattgefunden hat und die im Prozess der statistischen Auswertung immer wieder ein Anlaufpunkt für den gemeinsamen Fortschritt und wissenschaftlichen Austausch war.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meinen Eltern. Dank ihnen war es mir möglich, das Studium der Medizin unter ständiger Bestätigung und positivem Zuspruch zu bestreiten und das vorliegende Dissertationsprojekt ungehindert absolvieren zu können.

**10. Lebenslauf**

**Name:** Arik Bernard Schulze

