

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

**Der Einfluss von alternativen Lymphknotenklassifikationen
auf das Patientenüberleben nach operativer Therapie des
Pankreaskarzinoms.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Maria Chara Stylianidi

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Andreas Krieg

Zweitgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Christoph Rodenburg

" Ithaka gave you the marvellous journey.
Without her you wouldn't have set out.
She has nothing left to give you now.

And if you find her poor, Ithaka won't have fooled you.
Wise as you will have become, so full of experience,
you'll have understood by then what these Ithakas mean. "

C. P. Cavafy, "The City" from *C.P. Cavafy: Collected Poems*.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Prassas D, Safi SA, Stylianidi MC, Telan LA, Krieg S, Roderburg C, Esposito I, Luedde T, Knoefel WT, Krieg A. N, LNR or LODDS: Which Is the Most Appropriate Lymph Node Classification Scheme for Patients with Radically Resected Pancreatic Cancer? *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 6;14(7):1834. doi: 10.3390/cancers14071834. PMID: 35406606; PMCID: PMC8997819.

Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist die elfthäufigste Krebserkrankung weltweit und die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache in den westlichen Ländern. Die Prognose der Patientinnen und Patienten, die an einem Pankreaskarzinom leiden, ist von der Größe des Tumors und auch von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten abhängig. Das TNM-System und die daraus resultierende UICC-Klassifikation dienen aktuell der Tumorklassifikation des Pankreaskarzinoms. Jüngst wurden in der internationalen Literatur zwei neue Lymphknotenklassifikationen, die Lymph Node Ratio (LNR) und der Log Odds of positive Lymph Nodes (LODDS) beschrieben, wodurch die Prognose von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Tumoren genauer differenziert werden soll. Für gastrointestinale Tumoren wurden bereits verschiedene Grenzwerte zur Klassifizierung durch die LNR und den LODDS eingeführt. Bisher wurde aber nicht die prognostische Diskriminationsfähigkeit der einzelnen LNR- bzw. LODDS-Klassifikationen beim Pankreaskarzinom untersucht. Ziel dieser Arbeit ist daher, die prognostische Aussagekraft der LNR- bzw. LODDS-Klassifikationen beim Pankreaskarzinom zu evaluieren.

Analysiert wurden elektronisch erfasste Daten von Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2020 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgrund eines Pankreaskarzinoms in kurativer Intention operiert wurden. Aus den erhobenen Daten wurden die Klassifikationen LODDS und LNR berechnet. Die prognostische Wertigkeit und Diskriminationsfähigkeit von 25 verschiedenen LNR- und 27 unterschiedlichen LODDS-Klassifikationen wurde mittels Cox-Regression und C-Statistik untersucht. Ein Basismodell bestehend aus Alter, Geschlecht, T-Kategorie, Tumorlokalisation, M-Kategorie, Differenzierungsgrad, R-Status und neoadjuvanter Therapie wurde durch die unterschiedlichen Lymphknotenklassifikationen angepasst.

In der vorliegenden Doktorarbeit zeigte sich, dass die LNR und der LODDS als kontinuierliche Variablen mit dem Tumorstadium, Fernmetastasen, dem R1-Status und der Tumorlokalisation im Pankreaskopf oder -korpus assoziiert sind. Von den verschiedenen LNR- und LODDS-Klassifikationen erwiesen sich jeweils eine LNR- und LODDS-Klassifikation gegenüber der klassischen N-Kategorie im gesamten Patientenkollektiv als überlegen. Jedoch zeigte nur diese LODDS-Klassifikation eine signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit in den folgenden Untergruppen: Karzinome des Pankreaskopf bzw. -korpus, R0-resezierte Tumore und Pankreaskarzinome ohne Fernmetastasen (M0).

Eine Verwendung der neuen alternativen Lymphknotenklassifikationen wie die LNR- bzw. die LODDS-Einteilung könnte für eine personalisierte adjuvante Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas äußerst hilfreich sein. Mit Hilfe der neu vorgeschlagenen alternativen Lymphknotenklassifikationen könnten die Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas in Untergruppen stratifiziert werden und optimierte Protokolle für eine Chemotherapie oder Radiotherapie für jeder Untergruppe erstellt werden. Es wäre wünschenswert, dass die Ergebnisse dieser Arbeit zu neuen Studien führen, die zu einer Verbesserung der Therapie des Adenokarzinom des Pankreas beitragen.

Summary

Pancreatic cancer is the eleventh most common cancer worldwide and the fourth most common cause of cancer-related death in the Western world. Its prognosis is determined by tumor size and number of metastatic lymph nodes. The TNM system and the resulting UICC classification are currently used to classify pancreatic cancer. Recently, to better differentiate the prognosis of patients with gastrointestinal tumors, two new lymph node classification schemes, Lymph Node Ratio (LNR) and Log Odds of Positive Lymph Nodes (LODDS), have been introduced in the international literature. Different cut-off values for LNR and LODDS classifications have been introduced for gastrointestinal tumors. However, the prognostic discriminative ability of each LNR/LODDS classification has not been evaluated in pancreatic cancer. Therefore, the aim of this study was to evaluate the prognostic value of LNR/LODDS classifications in pancreatic cancer.

The electronically recorded data of patients who underwent curative surgery for pancreatic cancer at the Department of General, Visceral and Paediatric Surgery of the University Hospital Düsseldorf between 2004 and 2020 were analysed. From the collected data the LODDS and LNR classifications were calculated. The prognostic value and discriminatory ability of 25 different LNR and 27 different LODDS classifications were examined using Cox regression and C statistics. A baseline model consisting of age, sex, T category, tumor location, M category, degree of differentiation, R status, and neoadjuvant therapy was adjusted to the different lymph node classifications.

LNR and LODDS as continuous variables were correlated with tumor stage, distant metastases, R1 status and tumor location in the head/body of the pancreas. Among the different LNR and LODDS classifications, only one LNR and LODDS classification was found to be superior to the classic N category in the entire patient population. In addition, this LODDS classification showed significantly higher discriminatory ability in the following subgroups Pancreatic head/body carcinomas, R0 resected tumors and non-remote metastatic (M0) pancreatic carcinomas

New alternative staging systems such as LNR and LODDS may be useful in adjuvant therapy research for patients with pancreatic cancer. Using the newly proposed alternative lymph node classifications, patients with curatively resected pancreatic adenocarcinoma could be stratified into subgroups, and appropriate chemotherapy and/or radiotherapy protocols could be established for each subgroup of patients. Hopefully, the results of this work will lead to new studies that help improve treatment of pancreatic adenocarcinoma.

Abkürzungsverzeichnis

AMS	Arteria mesenterica superior
BMI	Body Mass Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CE-EUS	Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasound
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CI	Konfidenzintervalle
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
EGF	Epidermal Growth Factor, Epidermal Wachstumsfaktor
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom
FOLFIRINOX	Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin
HIBOC	Hereditary breast and ovarian cancer syndromes
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio
IAP	International Association of Pancreatology
IORT	Intraoperative Radiotherapie
ISGPS	International Study Group for Pancreatic Surgery
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
ITPN	Intraduktale tubulär-papilläre Neoplasie
LNR	Lymph Node Ratio
LODDS	Log Odds of positive Lymph Nodes
MCN	Muzinös-zystische Neoplasie
MDCT	Multi-Detektor-Computertomographie
MiNEN	Gemischte neuroendokrine/nichtneuroendokrine Neoplasien
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzungsverzeichnis

NET	Neuroendokrine Tumoren
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PanIN	Intraepitheliale Pankreas-Neoplasie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
pLN	Anzahl der positiven Lymphknoten
PPPD	Pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie
RKI	Robert-Koch-Institut
SPINK1	Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1
SSAT	Society for Surgery of the Alimentary Tract
SSO	Society of Surgical Oncology
STK11	Serine/Threonine-Protein-Kinase 11
TC	Truncus coeliacus
tLN	Anzahl der entfernten Lymphknoten
TNM	T = Tumor; N = Nodes; M = Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
VCI	Vena Cava Inferior
VMS	Vena mesenterica superior
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Tumorstadien des Pankreas (Quelle: adaptiert von Ott et al., 2007; Ren et al., 2019).....	3
Tabelle 2: Maligne Tumoren des Pankreas (Quelle: adaptiert von: Haeberle und Esposito, 2019).....	4
Tabelle 3: Klassifikation nach TNM der Tumoren des exokrinen Pankreas (Quelle: adaptiert von: Kamarajah et al., 2017; Shin und Kim, 2020; “TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition 24 Jan 2018 ”).....	5
Tabelle 4: UICC-Stadien der Tumoren des exokrinen Pankreas (Quelle: adaptiert von: Kamarajah et al., 2017; Shin und Kim, 2020; “TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition 24 Jan 2018”).....	5
Tabelle 5: Zusammenfassung der Standard-Lymphadenektomie bei Pankreaskarzinom basierend auf der Lokalisation des Tumors (Quelle: Tol et al., 2014).	13
Tabelle 6: Publierte Grenzwerte für die unterschiedlichen LNR-Klassifikationen. ...	21
Tabelle 7: Publierte Grenzwerte für unterschiedlichen LODDS-Klassifikationen.....	23
Tabelle 8: Demographische und histopathologische Charakteristika aller Patientinnen und Patienten der Studie. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	29
Tabelle 9: Demographische und histopathologische Charakteristika der Patientinnen und Patienten entsprechend der durchgeführten Operation. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.....	30
Tabelle 10: ROC-Analyse der tLN, der pLN, des LNR und des LODDS für die 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensrate. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	33
Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse der Variablen des multivariat angepassten Basismodells. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	35
Tabelle 12: Gesamtüberleben abhängig von der N-Klassifikation, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.....	36
Tabelle 13: Gesamtüberleben abhängig von der LNR-Klassifikation, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	38
Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von der LODDS-Klassifikation. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	41
Tabelle 15: C-Statistik als Maß der Modelldiskriminierung für verschiedene LNR-Klassifikationen im Vergleich zur N-Kategorie für das gesamte Patientenkollektiv, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	42

Tabelle 16: C-Statistik als Maß der Modelldiskriminierung für verschiedene LODDS-Klassifikationen im Vergleich zur N-Kategorie für das gesamte Patientenkollektiv Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	43
Tabelle 17: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	43
Tabelle 18: Darstellung der LNR-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	44
Tabelle 19: Darstellung der LODDS-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	45
Tabelle 20: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit Tumor in Pankreaskopf bzw. -korpus . Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	46
Tabelle 21: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreaskopf bzw.-korpus . Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	47
Tabelle 22: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreaskopf bzw. -korpus . Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	47
Tabelle 23: Darstellung der N-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreasschwanz . Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.	48

Tabelle 24: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreasschwanz**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 48

Tabelle 25: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (PHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreasschwanz**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 49

Tabelle 26: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 49

Tabelle 27: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 50

Tabelle 28: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 51

Tabelle 29: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M1-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 51

Tabelle 30: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 52

Tabelle 31: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 52

Tabelle 32: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-

Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 53

Tabelle 33: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 53

Tabelle 34: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 54

Tabelle 35: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 54

Tabelle 36: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 55

Tabelle 37: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022. 55

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der regionalen Lymphknotenstationen beim Pankreaskarzinom: 5: suprapylorische Lymphnoten; 6: infrapylorische Lymphnoten; 7: Lymphnoten entlang der Wurzel der Arteria gastrica sinistra; 8: Lymphnoten entlang der A. hepatica communis; 9: Lymphnoten um den Truncus coeliacus; 10: Lymphnoten am Milzhilus; 11: Lymphknoten entlang der proximalen A. linealis; 12: Lymphnoten am Ligamentum hepatoduodenale; 13: Lymphnoten auf der Hinterfläche des Pankreaskopfes; 14: Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior oder V. mesenterica superior; 15: Lymphnoten entlang der A. colica media; 16b: Lymphknoten um die abdominale Aorta; 17a: Lymphknoten an der Vorderfläche des oberen Teils des Pankreaskopfes; 17b: Lymphknoten an der Vorderfläche des unteren Teils des Pankreaskopfes (Quelle: adaptiert von Strobel et al., 2020).....	13
Abb. 2: Violin-Plots, die die Assoziation von LNR und LODDS mit der T-Kategorie (a und e), dem Vorhandensein von Fernmetastasen (b und f), den Resektionsrändern (c und g) und der Tumorlokalisation (d und h) beschreiben. ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al, 2022.....	31
Abb. 3: ROC-Analyse der verschiedenen Lymphknotenklassifikationssysteme. ROC-Kurven wurden für LNR, LODDS, pLN, tLN als kontinuierliche Variablen erstellt, um (A) 1-Jahres-OS und (B) 3-Jahres-OS vorherzusagen. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al, 2022.....	32
Abb. 4: Zusammenhang zwischen positiven Lymphknoten (pLN), LNR und LODDS. Streudiagramme, die die Verteilung von (A) LNR versus pLN, (B) LODDS versus pLN und (C) LNR versus LODDS darstellen. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al 2022.....	34
Abb. 5: Nomogramm. Das Modell für das Nomogramm wurde von den unabhängigen Variablen (Alter, Vorhandensein von Fernmetastasen, Resektionsrandstatus, Grading Tumorlokalisation) sowie den Grenzwerten der LODDS-Klassifikation von Calero und der 1-, 3- bzw. 5- Jahres-Überlebensrate erstellt (A) (Calero et al., 2015). Das endgültige Modell wurde durch Bootstrap-resampling (B = 100-mal) basierend auf dem vorliegenden Datensatz und durch Bewertung der Kalibrierungskurven (B) validiert. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al (2022).....	57

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	i
Summary	ii
Abkürzungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	ix
Inhaltsverzeichnis	x
1. Einleitung	1
1.1 Das Pankreaskarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.1.3 Pathologie und Staging.....	2
1.1.4. Klinik und Diagnostik	5
1.1.5 Therapiemöglichkeiten	8
1.2 Lymphknotenbeteiligung beim Pankreaskarzinom.....	11
1.2.1 Lymphadenektomie	11
1.2.2 Lymphknotenklassifikationen	14
1.2.2.1 TNM-Staging-System.....	14
1.2.2.2 Lymphknotenverhältnis	15
1.2.2.3 LODDS	15
2. Ziel der Arbeit	17
3. Material und Methode	18
3.1 Datensammlung und Auswahlkriterien.....	18
3.2 Tumor-Staging und Lymphknotenklassifikation	18
3.3 Datenauswertung.....	23
4. Ergebnisse	28

4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	28
4.2 Korrelation der LNR- und LODDS-Klassifikationen mit den klinischen und histopathologischen Charakteristiken der Patientinnen und Patienten	30
4.3. ROC-Analyse von pLN, tLN, LNR, LODDS und Überlebensrate.....	32
4.4. Korrelation nach Pearson für pLN, LNR und LODDS.....	33
4.5 Cox-Analyse und C-Statistik.....	34
4.6 Erstellung eines Nomogramms	56
5. Diskussion.....	58
6. Schlussforderung	69
7. Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom stellt nach wie vor eine große Herausforderung für die Medizin dar. Es ist die elfthäufigste Krebserkrankung weltweit, die siebthäufigste Krebstodesursache weltweit und die vierthäufigste Krebstodesursache in den westlichen Ländern (Rawla et al., 2019; McGuigan et al., 2018). Globocan, eine Online-Databank mit globalen Krebsstatistiken und Schätzungen der Mortalität und der Inzidenz in 185 Ländern für 36 Krebsarten schätzt ca. 458 918 neue Erkrankungen und etwa 432 242 Todesfälle weltweit, allein im Jahr 2018 (McGuigan et al., 2018). Das Pankreaskarzinom tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf; in der Regel sind ältere Personen betroffen. Neunzig Prozent der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten sind über 55 Jahre alt, bei einem Durchschnittsalter von 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen (Ryan et al., 2014; Ducreux et al., 2015; McGuigan et al., 2018). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 5 % (Ducreux et al., 2015; Ilic und Ilic, 2016).

Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland nach den Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) rund 19 000 Menschen an einem Pankreaskarzinom, davon 9860 Männer und 9160 Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 76 Jahre bei Frauen und 72 Jahre bei Männern. Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache für beide Geschlechter in Deutschland. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 8-9 % und die relativen 10-Jahres-Überlebensraten bei 6 % (RKI, 2021).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Bei 5–10 % der Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom liegt eine genetische Disposition vor (Ducreux et al., 2015). Circa 30 % aller hereditär bedingten Pankreaskarzinome treten im Rahmen erblicher Tumorsyndrome auf, z. B. Peutz-Jeghers-Syndrom, Lynch-Syndrom, HIBOC oder FAMM. Die restlichen 70 % werden in die Gruppe der familiären Pankreaskarzinome eingeordnet (Ehehalt und Grützmann, 2011). Bislang existiert keine einheitliche Definition des familiären Pankreaskarzinoms (Lynch et al., 2001). Erkrankten zwei oder mehr Verwandte ersten Grades an einem

histologisch gesicherten Pankreaskarzinom, wird von einer familiären Häufung ausgegangen (Petersen, 2016). In den letzten Jahren zeigte sich, dass mehrere Gene mit dem Pankreaskarzinom assoziiert sind, z. B. BRCA2, PALB2, PRSS1, SPINK1, STK11, DNA-Mismatch-Reparaturgene, CFTR-Gene und ABO. Da diese Gene nur 10–15 % der familiären Häufung des Pankreaskarzinoms erklären, bleibt der Großteil der genetischen Basis dieser Erkrankung nach wie vor unklar (Klein, 2012; Ducreux et al., 2015).

Der bedeutsamste Umweltrisikofaktor für nichtgenetischen Bauchspeicheldrüsenkrebs ist Nikotinabusus. Rauchen ist nachweislich für etwa 25 % aller Pankreaskarzinome verantwortlich (Lowenfels und Maisonneuve, 2006). Ein weiterer Risikofaktor für das Pankreaskarzinom ist Adipositas. Ein BMI von > 30 kg/m² korreliert mit einer um 20 bis 40 % erhöhten Mortalitätsrate beim Pankreaskarzinom (Ducreux et al., 2015). Chronische Pankreatitis ist für ca. 5 % der Pankreaskarzinome verantwortlich (Ducreux et al., 2015). Weitere prädisponierende Faktoren sind Diabetes mellitus, eine Helicobacter-pylori-Infektion, Hepatitis B, Hepatitis C und HIV. In bisherigen Studien konnte kein gesicherter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einem Pankreaskarzinom gefunden werden (Lowenfels und Maisonneuve, 2006; Ducreux et al., 2015; McGuigan et al., 2018). Andere diskutierte Faktoren, die möglicherweise eine Verbindung mit dem Pankreaskarzinom haben, sind obstarme Ernährung und erhöhter Verzehr von rotem Fleisch und Butter (Ducreux et al., 2015).

1.1.3 Pathologie und Staging

Histomorphologisch wurde für das Pankreaskarzinom ein Progressionsmodell mit Tumorstadien beschrieben – vergleichbar der Adenom-Karzinom-Sequenz beim Kolonkarzinom. Zu diesen Stadien gehören nichtzystische Veränderungen wie die intraepitheliale Pankreas-Neoplasie (PanIN) und zystische Stadien, z. B. die intraduktale papillär muzinöse Neoplasie (IPMN), die intraduktale tubulo-papilläre Neoplasie (ITPN) und die muzinös-zystische Neoplasie (MCN). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert diese Stadien in drei Grade von Dysplasien: geringgradige, mittelgradige und hochgradige Dysplasie (Haeberle und Esposito, 2019; Ren et al., 2019). Die Charakteristika jeder Läsion sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Charakteristika der Tumorvorläufer Läsionen des Pankreas	
PanIN	<ul style="list-style-type: none"> • mikroskopische muzinöse duktale Läsionen (< 0.5mm) • papilläres oder flaches, nichtinvasives Epithelium • zylindrische bis kubische Zellen • atypische hyperchromatische Kerne • von geringgradiger bis hochgradige Dysplasie
IPMN	<ul style="list-style-type: none"> • Schleimbildende, nicht invasive, meist papilläre, selten flache epitheliale Neoplasien • aus dem Hauptgang oder aus Nebengängen • > 1 cm Durchmesser • zytologische und architektonische Zellatypien
ITPN	<ul style="list-style-type: none"> • makroskopische intraduktale tubuläre epitheliale Massenläsion mit hochgradiger Dysplasie • selten intraduktale epitheliale Neoplasien • 95 % vom Hauptgang ausgehen • solides Wachstumsmuster als IPMN • cork-of-wine-bottle sign in MRCP • durchschnittliche Größe: 3 cm (1–15 cm) • 30 % im Pankreaskopf, 33 % Korpus/Schwanz, > 10 % Hauptgang
MCN	<ul style="list-style-type: none"> • muzinöse zystische Läsion • keine Verbindung mit Hauptgang oder sekundären Gängen • schleimbildendes Zylinderepithel • subepitheliales, zellreiches, ovarielles‘ Stroma • am häufigsten im Pankreasschwanz • ausschließlich Frauen (mittleres Erkrankungsalter: 50 Jahre)

Tabelle 1: Charakteristika der Tumorvorläuferläsionen des Pankreas (Quelle: adaptiert von Ott et al., 2007; Ren et al., 2019)

Die meisten Pankreastumoren gehen von den Gangzellen aus und sind exokrine Tumoren. Das duktale Adenokarzinom mit seinen Variationen ist mit 90 % der häufigste maligne Tumor des Pankreas. Aus diesem Grund sind für die meisten Mediziner und Wissenschaftler das Pankreaskarzinom und das duktale Adenokarzinom des Pankreas Synonyme. Andere exokrine maligne Tumoren des Pankreas sind selten und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Maligne Tumoren des Pankreas
Azinuszellkarzinom
Azinuszellzystadenokarzinom
Duktales Adenokarzinom
Intraduktal Papillär Muzinöse Neoplasien (IPMN) assoziierte mit invasivem Karzinom
Intraduktale tubulopapilläre Neoplasien (ITPN) assoziierte mit invasivem Karzinom
Gemischte neuroendokrine/nichtneuroendokrine Neoplasien (MiNEN)
Pankreatoblastom

Tabelle 2: Maligne Tumoren des Pankreas (Quelle: adaptiert von: Haerberle und Esposito, 2019)

Sechzig bis siebenzig Prozent der duktaalen Adenokarzinome des Pankreas sind im Pankreaskopf lokalisiert, 5–15 % im Korpus und 10–15 % im Pankreasschwanz. Makroskopisch stellt sich das duktaale Adenokarzinom als eine weiß-gelbliche, kaum abgrenzbare Struktur dar. Der Pankreashauptgang und der distale Gallengang sind häufig dilatiert. Daneben treten eine Fibrose und Atrophie des Parenchyms oft auf (Ren et al., 2019). Mikroskopisch lassen sich tubuläre oder solide Epithelformationen erkennen, deren Zellen dem Gangepithel ähneln und Muzin produzieren. Die Zellen sind von einem desmoplastischen Stroma umgeben. Die Mehrzahl der duktaalen Adenokarzinome ist immunhistochemisch reaktiv für die Zytokeratine 17, 18, 19 und 20 sowie für die Krebsmarkerantigene (CEA, B 72.3, CA 19-9, mesothelin, S-100A4) (Zimmermann, 1998; Ren et al., 2019;).

Die Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms erfolgt nach der internationalen TNM-Klassifikation. Dabei steht die T-Kategorie für die Ausdehnung des Primärtumors und seine Ausbreitung in Nachbarorgane, die N-Kategorie für die Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten und die M-Kategorie für das Vorliegen von Fernmetastasen. Diese Einteilung gibt Auskunft über die Prognose sowie über Therapiemöglichkeiten. Nach den Richtlinien der Union for International Cancer Control (UICC) werden die klinischen Stadien des Pankreaskarzinoms nach dem TNM-System definiert (Tabellen 3 und 4) (Kamarajah et al., 2017; Shin und Kim, 2020).

TNM-Klassifikation der Tumoren des exokrinen Pankreas	
T – Primärtumor	
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor im Pankreas, ≤ 2 cm
T1a	≤ 0.5 cm
T1b	> 0.5 cm, ≤ 1 cm
T1c	> 1 , ≤ 2 cm
T2	Tumor im Pankreas, > 2 cm, ≤ 4 cm
T3	Tumor im Pankreas, > 4 cm
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis
N – Regionäre Lymphknotenmetastasen	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1–3 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	≥ 4 regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Klassifikation nach TNM der Tumoren des exokrinen Pankreas (Quelle: adaptiert von: Kamarajah et al., 2017; Shin und Kim, 2020; “TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition 24 Jan 2018”)

UICC-Stadien der Tumoren des exokrinen Pankreas			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: UICC-Stadien der Tumoren des exokrinen Pankreas (Quelle: adaptiert von: Kamarajah et al., 2017; Shin und Kim, 2020; “TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition 24 Jan 2018”)

1.1.4. Klinik und Diagnostik

In frühen Stadien verursacht das Pankreaskarzinom häufig keine klinischen Symptome. Die ersten Symptome treten meist erst auf, wenn das Karzinom bereits fortgeschritten ist. Je nach Lokalisation des Tumors präsentieren sich die Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Symptomen. Tumoren im Pankreaskopf können zu

Einleitung

einer Obstruktion der Gallengänge und einer Cholestase führen. Kennzeichen der Cholestase sind Ikterus (Gelbfärbung der Haut und Bindehaut), farbloser Stuhl und dunkelbrauner Urin. Tumoren im Korpus bzw. Schwanz können bis in fortgeschrittene Stadien asymptomatisch bleiben. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Juckreiz, neu aufgetretener Diabetes mellitus, unklarer Gewichtsverlust und Steatorrhoe sein. Eine Infiltration des Duodenums kann zur Obstruktion des oberen Gastrointestinaltrakts führen (Muniraj et al., 2013; Ducreux et al., 2015).

Bezüglich der Diagnose des Pankreaskarzinoms spielen die bildgebenden Verfahren die bedeutsamste Rolle. Die Sonographie ist eine schnelle, nichtinvasive sowie kostengünstige Untersuchungsmethode und daher oft die erste Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit Ikterus und abdominellen Schmerzen. Typische sonographische Merkmale eines Pankreaskopftumors sind eine echoarme Raumforderung, eine Erweiterung des Pankreasgangs und/oder eine Erweiterung des Gallengangs. Tumoren im Pankreasschwanz oder -körper sind sonographisch jedoch schwer zu beurteilen. Da die Qualität der Sonographie stark von der Erfahrung der Untersucherin /des Untersuchers und vom Tumorstadium abhängt, liegt die Sensitivität der Sonographie zwischen 50 und 90 %.(Lee und Lee, 2014).

Die Multidetektor-Computertomographie (MDCT) ist mit einer Sensitivität von 89 bis 97 % das am häufigsten eingesetzte und am besten validierte bildgebende Verfahren und die Methode der Wahl für die Detektion von Pankreaskarzinomen bzw. deren Einordnung in die TNM-Klassifikation (Fogel et al., 2017; Zhang et al., 2018). Zur bestmöglichen Beurteilung von Pankreastumoren sollte eine Untersuchung in der arteriellen Phase und eine in der portalvenösen Phase durchgeführt werden. In der arteriellen Phase, in der das Pankreasgewebe maximal kontrastiert ist, stellt sich der Pankreastumor in 75-90% der Fälle als hypodense, kaum scharf begrenzte Masse dar. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann eine zentrale Nekrose im CT sichtbar sein. In der portalvenösen Phase kann der Pankreastumor isodens erscheinen, aber die peripankreatischen Venen und die Leber sind besser beurteilbar, was für das Staging von erheblicher Bedeutung ist. Eine bekannte Limitierung der CT ist die Erkennung von Lymphknotenmetastasen sowie kleiner Leber- und Peritonealmetastasen (Grenacher und Klauß, 2009; Fogel et al., 2017; Zhang et al., 2018). Weiterhin ist hervorzuheben, dass die CT eine Sensitivität von 65-75% für Pankreastumore < 2 cm hat. Für diese Tumoren ist der endoskopische Ultraschall (EUS) sensitiver (Fogel et al., 2017).

In der Kernspintomographie stellt sich das Pankreaskarzinom im Vergleich zum normalen Pankreas vor Kontrastmittelgabe in der T1-Gewichtung hypointens und nach Kontrastmittelgabe in der T1-Gewichtung hypointens oder normointens dar. Im Gegensatz zur CT hat die MRT eine höhere Sensitivität bei der Erkennung von Fernmetastasen und kleinen Leber- sowie Peritonealmetastasen, wobei die Sensitivität und Spezifität von MRT und CT in der Diagnose und im Staging des Pankreaskarzinoms in zahlreichen Metaanalysen ähnlich sind. Daher, aber auch aufgrund von Kosten- und Verfügbarkeitsproblemen, ist die CT in den meisten Zentren die Methode der Wahl für die Diagnostik des Pankreaskarzinoms (Miller et al., 2006; Zhang et al., 2018).

Die EUS ist der empfindlichste nichtoperative bildgebende Test zum Nachweis von Pankreasraumforderungen und spielt eine wichtige Rolle beim Staging. In den meisten Studien variiert die Richtigkeit der T-Kategorie zwischen 78 und 94 % sowie die Genauigkeit der N-Kategorie zwischen 64 und 82 %. Die meisten soliden Raumforderungen des Pankreas stellen sich unabhängig von der Pathologie als heterogene, echoarme Raumforderungen dar. Daher ist die EUS besonders hilfreich bei der Identifizierung kleiner Tumoren (≤ 20 mm Durchmesser), die mit anderen bildgebenden Verfahren nicht erkannt werden. Auch der Nachweis einer Infiltration der Pfortader oder der Vena linealis kann mit der EUS beurteilt werden. Dies gilt jedoch nicht für die A. und V. mesenterica superior. (Hunt und Faigel, 2002; Fogel et al., 2017).

In der Literatur gibt es zahlreiche Studien, die eine genauere Charakterisierung solider Pankreasläsionen mittels kontrastmittelverstärkter Endosonographie (CE-EUS) zeigen. Das Adenokarzinom des Pankreas erscheint im Gegensatz zu neuroendokrinen Tumoren (NET), Lymphomen und Pankreasmetastasen im CE-EUS als echoarme Läsion. (D'Onofrio et al., 2015; Fogel et al., 2017).

Die retroperitoneale Lage des Pankreas erschwert die Durchführung einer CT- oder US-gesteuerten Biopsie. Außerdem ist die Sensitivität beider Methoden äußerst niedrig. Daher ist die EUS-gesteuerte Feinnadelaspiration mit einer Sensitivität von 85 bis 90 % und einer Spezifität von ca. 100 % die beste Methode zur histologischen Sicherung des Pankreaskarzinoms. (Clarke et al., 2004; Fogel et al., 2017; Kitano et al., 2019).

Hingegen bleibt die ^{18}F -FDG-PET/CT immer noch unzureichend für das präoperative Staging von Pankreaskarzinomen. Die PET-CT übertrifft zwar alle Verfahren in der Erkennung von Fernmetastasen, aber es gibt Einschränkungen bezüglich

der Identifikation von lokoregionären Lymphknotenmetastasen und von Gefäßinfiltrationen (Jha und Bijan, 2015; Zhang et al., 2019).

Mehrere Tumormarker des Pankreaskarzinoms, z. B. CECAM-1, Span-1, DUPAN-2, Alpha4GnT, PAM4, CEA, CA 19-9 und CA 242, werden derzeit untersucht (Fogel et al., 2017). CA 19-9 gilt derzeit als Goldstandard in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms (Ballehaninna und Chamberlain, 2011). Darüber hinaus kann ein erhöhter C19-9-Wert laut mehreren Studien eine ungünstige Prognose bedeuten. (Meng et al., 2017).

1.1.5 Therapiemöglichkeiten

Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom profitieren am meisten von der Behandlung durch ein multidisziplinäres Team, zu dem Chirurgen, Onkologen, Radioonkologen, Radiologen, Gastroenterologen, Ernährungsmedizinern, Palliativmedizinern und Schmerztherapeuten gehören (Muniraj et al., 2013). Die Therapiemodalitäten des Pankreaskarzinoms umfassen kurative und palliative Strategien. Grundsätzlich besteht die kurative Therapie des Pankreaskarzinoms in der vollständigen chirurgischen Resektion des Tumors mit Lymphadenektomie (Klaiber et al., 2019). Bei ca. 15–20 % der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom ist eine Resektion indiziert (Kim et al., 2011).

Aus therapeutischer und chirurgischer Sicht wird ein nach dem Konsensus der International Association of Pancreatology (IAP) in Abhängigkeit von der anatomischen Beziehung zu den lokoregionären Gefäßen (Truncus coeliacus (TC), Arteria mesenterica superior (AMS), Arteria hepatica communis, Vena mesenterica superior (VMS) und Vena portae), tumorbiologischen Faktoren (CA19-9- Wert und Befall von regionären Lymphknoten) und dem Allgemeinzustand des Patienten als resektabel, grenzwertig resektabel und lokal fortgeschritten eingestuft (Isaji et al., 2017; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2021). Ein Tumor gilt als resektabel, wenn der CEA < 500 IU/ml ist, keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen vorliegen und kein Kontakt zu lokoregionären Gefäßen oder $\leq 180^\circ$ Kontakt zur Vena portae ohne Konturunregelmäßigkeit der Vene besteht (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2021). Anatomisch ist ein Pankreaskarzinom grenzwertig resektabel, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: $<180^\circ$ solider Kontakt des Tumors zur AMS oder TC oder solider Kontakt des Tumors zur Arteria hepatica communis ohne Ausdehnung zur Arteria

Einleitung

hepatica propria oder TC oder $\geq 180^\circ$ solider Kontakt des Tumors zur Vena portae oder VMS mit Konturunregelmäßigkeit der Vene oder Thrombose der Vene, möglicher Erhalt der Vene proximal und distal des betroffenen Gefäßsegments und keine arterielle Infiltration. Darüber hinaus gelten anatomisch resektable Tumoren mit einem CEA > 500 IU/ml und histologisch oder bildmorphologisch mittels PET-CT gesicherten regionalen Metastasen als grenzwertig resektabel. Patientinnen und Patienten mit einem EGOC-Status > 2 werden trotz anatomischer Resektabilität ebenfalls als grenzwertig resektabel eingestuft. Als lokal fortgeschritten gelten alle Pankreaskarzinome mit $> 180^\circ$ Tumorkontakt zur AMS oder TC, Aortenbeteiligung und nicht rekonstruierbarem Tumorbefall oder Verschluss der Vena portae oder VMS (Isaji et al., 2017; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2021).

Patientinnen und Patienten mit resektablen und grenzwertig resektablen Tumoren wird in erster Linie eine Operation angeboten. Die häufigste Operation bei Tumoren des Pankreaskopfes ist die partielle Pankreatoduodenektomie, bei der der Pankreaskopf, der Zwölffingerdarm, der distale Hauptgallengang, die Gallenblase und das Magenantrum entfernt werden. In den letzten Jahren wird häufig eine Modifikation der klassischen Whipple-Operation durchgeführt: die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD). Bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom im Pankreaskorpus oder -schwanz ist die distale Pankreatektomie mit Splenektomie indiziert. (Kim et al., 2011; Lambert et al., 2019). Eine zusätzliche Gefäßresektion und -rekonstruktion sollte bei grenzwertig resektablen Tumoren erfolgen. (Kim et al., 2011; Klaiber et al., 2019).

Postoperativ sollte, da mehrere multizentrische Studien einen Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie nach Pankreaskarzinomresektion gezeigt haben, den Patientinnen und Patienten eine adjuvante Chemotherapie empfohlen werden. (Jones et al., 2014; Conroy et al., 2018a; Seaton et al., 2019). Gemcitabin, Gemcitabin plus Capecitabin und modifiziertes FOLFIRINOX sind der aktuelle Standard der adjuvanten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms (Strobel et al., 2019; S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). Alternative Chemotherapeutika sind: 5-Fluorouracil/Folinsäure sowie S-1, ein orales 5-FU-Prodrug (Oneda und Zaniboni, 2019). Die Chemotherapie sollte möglichst binnen 12 Wochen nach der Operation begonnen werden und wird im Allgemeinen ein halbes Jahr lang durchgeführt (S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). Aufgrund der erhöhten perioperativen Morbidität

Einleitung

nach Pankreaschirurgie kann ein Teil der Patientinnen und Patienten jedoch keine adjuvante Chemotherapie erhalten. (Heinrich und Lang, 2017).

Beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom ist die Chemotherapie die Therapie der ersten Wahl. (Draper, 2019). Bis 2010 war die Chemotherapie mit Gemcitabin der einzige Standard. Aufgrund der großen Fortschritte in der Erforschung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms werden heute FOLFIRINOX und Gemcitabin in Kombination mit nab-Paclitaxel als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. (Vienot et al., 2017; Draper, 2019, S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). Bei Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand wird eine Monotherapie mit Gemcitabin erwogen. (S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). Nicht selten kommt es bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom trotz Chemotherapie früher oder später zu einer Tumorprogression. Bis heute besteht kein Konsens über die Zweitlinien-Chemotherapie des Pankreaskarzinoms. In der Literatur sind unterschiedliche Schemata mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht und beschrieben, die aber gemäß den S-3 Leitlinien nur für bestimmte Untergruppen von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom in Frage kommen. Beispiele sind Gemcitabin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin als Monotherapie, platinhaltigen Agenzien (zum Beispiel Oxaliplatin und Cisplatin), der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib (Rahma et al., 2013; Walker und Ko, 2014; Aprile et al., 2017; S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). Weitere Therapieoptionen wie zielgerichtete Therapien für Pankreaskarzinome wurden untersucht. (zum Beispiel: Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib, Selumetinib, Bevacizumab plus Erlotinib) (Walker und Ko, 2014; Aprile et al., 2017; S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021). In der S3-Leitlinie wird empfohlen, diese Kombinationen nur in prospektiv kontrollierten Studien anzuwenden. (S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021).

Der Einsatz der neoadjuvanten Therapie hat in den letzten 10 Jahren zugenommen, insbesondere bei grenzwertig resektablen und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen (Vidri et al., 2019). Als mögliche neoadjuvante Therapieoptionen werden derzeit verschiedene Chemotherapieschemata wie FOLFIRINOX, Gemcitabin, Gemcitabin plus Cisplatin, Gemcitabin plus Oxaliplatin sowie die Radiochemotherapie untersucht (Russo et al., 2016; Klaiber et al., 2018; Vidri et al., 2019; Zhou et al., 2019;

Harrison et al., 2020). Sowohl die Chemotherapie als auch die Radiotherapie und die intraoperative Radiotherapie (IORT) als Neoadjuvans sollten jedoch gemäß S3-Leitlinie außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2021).

Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es bisher nur wenige randomisierte Studien zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms und Langzeitergebnisse stammen meist aus Phase-II-Studien und retrospektiven Analysen (Heinrich und Lang, 2017; Vidri et al., 2019). Da die aktuellen Publikationen inhomogen sind und sowohl Patientinnen und Patienten aller Resektabilitätsklassen als auch Patientinnen und Patienten mit nicht resektablen Tumoren einschließen, ist die Interpretation der Ergebnisse schwierig. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus den kleinen Fallzahlen und der Anwendung älterer Chemotherapeutika, Monochemotherapien oder der alleinigen Anwendung von Strahlentherapie (Russo et al., 2016). In jedem Fall sind randomisierte Studien erforderlich, um zu ermitteln, welche Patientinnen und Patienten am meisten von diesem Ansatz profitieren (McGuigan et al., 2018).

1.2 Lymphknotenbeteiligung beim Pankreaskarzinom

Der Befall oder Nicht-Befall von Lymphknoten ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit einem Pankreaskarzinom (Orci et al., 2015). Der Lymphknotenstatus ist sowohl für die geeignete prognostische Stratifizierung dieser Patientinnen und Patienten als auch für Therapieentscheidungen von entscheidender Bedeutung. Interessanterweise ist bei Patientinnen und Patienten ohne befallene Lymphknoten eine höhere Anzahl entfernter Lymphknoten mit einer besseren Prognose verbunden. (Ramacciato et al., 2017a). Die Bedeutung der Lymphknotenklassifikation für das Pankreaskarzinom wird unter Berücksichtigung aller oben genannten Punkte deutlich.

1.2.1 Lymphadenektomie

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten beim Pankreaskarzinom liegt in den publizierten Studien zwischen 10 und 17 bei Tumoren des Pankreaskopfes und bis zu 20 bei Tumoren des Pankreaskorpus oder des Pankreasschwanzes. (Faron et al., 2018; Arrington et al., 2019; Malleo et al., 2019). Auch die Standard-Lymphadenektomie und die erweiterte Lymphadenektomie werden intensiv diskutiert. Die International Study

Einleitung

Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definiert als Standard-Lymphadenektomie bei Pankreaskopf-/ -körper tumor die Entfernung folgender Lymphknoten: supra- und subpylorisch (Station 5/6), entlang der A. hepatica communis (Station 8), am Ligamentum hepatoduodenale (Station 12b1/12b2/ 12c), auf der Hinterfläche des Pankreaskopfes (Station 13a/13b), anterior-superiore Gruppe entlang der A. mesenterica superior (Station 14a und 14b), Vorderfläche des oberen (Station 17a) bzw. unteren (Station 17b) Anteils des Pankreaskopfes. Als erweiterte Lymphadenektomie definiert die ISGPS die Standard-Lymphadenektomie plus die Skelettierung von Leberarterien (LN Station 8), A. mesenterica superior (LN Station 14), zwischen der Aorta und der A. pancreaticoduodenalis inferior, Truncus coeliacus (LN-Station 9) und eine Dissektion des anterolateralen Aspekts der Aorta sowie der V. cava einschließlich Gerota-Faszie (Tol et al., 2014; Erdem et al., 2020). Die Standard-Lymphadenektomie während einer distalen Pankreatektomie umfasst Lymphknoten in den Stationen 10 (Milzhilus), 11 (entlang der Milzarterie) und 18 (entlang der unteren Grenze des Körpers und des Schwanzes der Bauchspeicheldrüse). Lymphknoten der Station 9 sollten bei auf den Pankreaskorpus beschränkte Tumoren entfernt werden (Tol et al., 2014; Kostov, 2016). In Abbildung 1 sind die oben genannten Lymphknotenstationen dargestellt. Die Lymphknotenstationen bei einer Standard-Lymphadenektomie abhängig von der Tumorlokalisation sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Metaanalysen zeigten längere Operationszeiten, erhöhten Bluttransfusionsbedarf und höhere postoperative Morbidität für die erweiterte Lymphadenektomie im Vergleich zur Standard-Lymphadenektomie. Außerdem ist in der Literatur keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nach einer erweiterten Lymphadenektomie belegt (Shrikhande, 2010; Tol et al., 2014; Dasari et al., 2015; Orci et al., 2015; Sun et al., 2015; Lee et al., 2017; Erdem et al., 2020;).

Da für die Einstufung eines Tumors als pN0 in der TNM-Klassifikation die Untersuchung von mindestens 12 regionären Lymphknoten erforderlich ist, empfiehlt die S3-Leitlinie die Entfernung von mindestens 12 regionären Lymphknoten. Mehrere Studien aus westlichen Ländern und Japan zeigen keinen Überlebensvorteil gegenüber der Standard-Lymphadenektomie. Aus diesen Gründen wird die erweiterte Lymphadenektomie in den deutschen Leitlinien nicht empfohlen (S3-Leitlinie Zum Exokrinen Pankreaskarzinom, 2021).

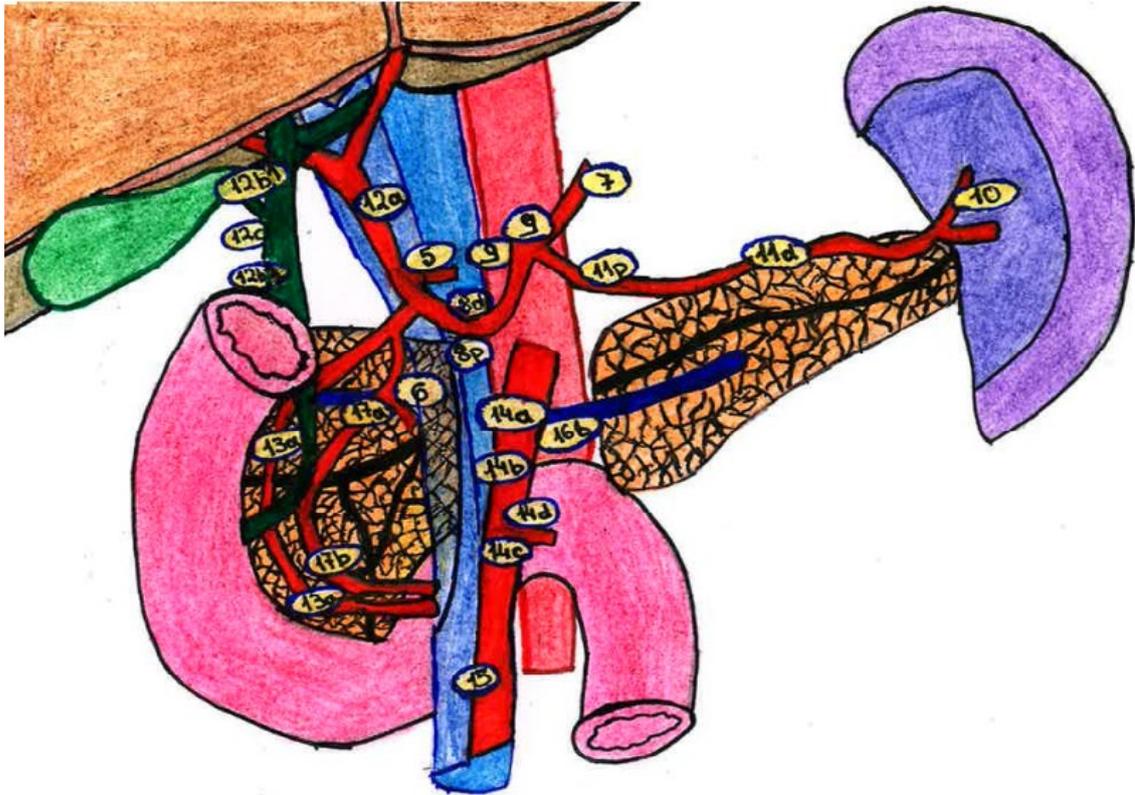


Abb. 1: Schematische Darstellung der regionalen Lymphknotenstationen beim Pankreaskarzinom: 5: suprapylorische Lymphknoten; 6: infrapylorische Lymphknoten; 7: Lymphknoten entlang der Wurzel der Arteria gastrica sinistra; 8: Lymphknoten entlang der A. hepatica communis; 9: Lymphknoten um den Truncus coeliacus; 10: Lymphknoten am Milzhilus; 11: Lymphknoten entlang der proximalen A. linealis; 12: Lymphknoten am Ligamentum hepatoduodenale; 13: Lymphknoten auf der Hinterfläche des Pankreaskopfes; 14: Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior oder V. mesenterica superior; 15: Lymphknoten entlang der A. colica media; 16b: Lymphknoten um die abdominale Aorta; 17a: Lymphknoten an der Vorderfläche des oberen Teils des Pankreaskopfes; 17b: Lymphknoten an der Vorderfläche des unteren Teils des Pankreaskopfes (Quelle: adaptiert von Strobel et al., 2020)

Tumor Lokalisation	Standard Lymphadenektomie
Pankreaskopf	Lymphknoten der Stationen Nr. 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a und 17b
Pankreaskorpus/schwanz	Lymphknoten der Stationen 10, 11 und 18 und ggfs. 9

Tabelle 5: Zusammenfassung der Standard-Lymphadenektomie bei Pankreaskarzinom basierend auf der Lokalisation des Tumors (Quelle: Tol et al., 2014).

1.2.2 Lymphknotenklassifikationen

1.2.2.1 TNM-Staging-System

Das Pankreaskarzinom wird derzeit nach der TNM-Klassifikation der UICC und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeteilt (Song et al., 2018; “TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition 24 Jan 2018). In der 7. Auflage des TNM-Staging-Systems wurden Lymphknotenmetastasen entweder als fehlend (N0) oder vorhanden (N1) definiert (Robinson et al., 2012). Da eine bessere prognostische Stratifizierung anhand der Anzahl positiver Lymphknoten erreicht werden kann, wird in der 8. Auflage des TNM-Staging für Pankreaskarzinome die Kategorie N in N1 (1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen) und N2 (≥ 4 regionäre Lymphknotenmetastasen) unterteilt (Roalsø et al., 2020). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten ist jedoch nicht definiert. Um das Überleben von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas zu verbessern, sollten Klassifikationen entwickelt werden, die Lymphknotenmetastasen besser beschreiben und effektiver eingesetzt werden können (Aoyama et al., 2018).

Trotz der Änderung der N-Kategorie in der 8. Auflage des TNM-Staging für Pankreaskarzinome, ist die N-Kategorie des TNM-Systems immer noch anfällig für eine Unterschätzung des Lymphknotenstadiums (Wang et al., 2013). Die Wahrscheinlichkeit, einen befallenen Lymphknoten zu übersehen, ist umso geringer, je mehr Lymphknoten untersucht werden. Wenn zum Beispiel nur sechs Lymphknoten untersucht sind, besteht die Gefahr, dass Nummer sieben möglicherweise metastatisch befallen sein könnte. Infolgedessen würde der Patient oder die Patientin fälschlicherweise als N0 klassifiziert. Dieser Effekt wird als *Stage-Migration-Phänomen* oder *Will Rogers-Phänomen* bezeichnet (Feinstein et al., 1985). Um das Lymphknoten-Staging der Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom zu optimieren, wurden in den letzten Jahren als Alternative zur klassischen TMN-Klassifikation zwei neue Lymphknotenklassifikationsschemata eingeführt: das Lymphknotenverhältnis, (Lymph-Node-Ratio, LNR) und der Log Odds of positive Lymph Nodes (LODDS) (Persiani et al., 2012; Arslan et al., 2014; Fang et al., 2017; Fortea-Sanchis et al., 2018;).

Bei den gastrointestinalen Tumoren wurden von verschiedenen Autoren für die LNR- und LODDS-Klassifikation verschiedene Grenzwerte zur Klassifizierung eingeführt. Wie diese Grenzwerte ausgewählt wurden, ist sehr unterschiedlich. Calero et al. zum Beispiel schlägt fünf LNR-basierte Patientenuntergruppen, eine für jede Quatile, und vier LODDS-basierte Patientenuntergruppen beruhen auf dem long-rank Test (Calero et al., 2015). Andererseits wurden in der Studie von Sun et al. die LODDS-Klassifizierungsintervalle bestimmt, indem Gesamtüberlebensraten gemäß LODDS mit einem Anfangsintervall von 0,5 verglichen wurden und Patienten mit ähnlicher Prognose kombiniert wurden (Sun et al., 2010a). Durch You et al. wurden die LNR-Patientenuntergruppen auf der Grundlage früher vorgeschlagener Grenzwerte kategorisiert und die LODDS-Patientenuntergruppen nach Quartilen in vier Gruppen eingeteilt (You et al., 2019a). Es ist aktuell unklar, welche publizierten Grenzwerte zur prognostischen Diskrimination tatsächlich auf andere Patientenkollektive übertragbar sind und somit auch in der Praxis anwendbar wären.

1.2.2.2 Lymphknotenverhältnis

Das Lymphknotenverhältnis ist definiert als das Verhältnis der metastatisch befallenen Lymphknoten, dividiert durch die Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten (Song et al., 2011; Cao et al., 2016; Conci et al., 2017;) In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass die LNR-Klassifizierung, insbesondere für kolorektale Karzinome, Ösophaguskarzinome und cholangiozelluläre Karzinome, ein besserer prognostischer Faktor als die N-Kategorie der UICC/AJCC-TNM-Klassifikation ist (Persiani et al., 2012; Cao et al., 2016; Conci et al., 2017; Fang et al., 2017; Agnes et al., 2019). Wenn entweder keiner der entfernten Lymphknoten betroffen ist oder alle entfernten Lymphknoten betroffen sind, besteht zwischen der LNR-Klassifikation und der TNM-Klassifikation allerdings kein Unterschied. Insbesondere bei einer unzureichenden Anzahl entfernter Lymphknoten besteht bei der LNR das Risiko eines ‚Understaging‘, in dessen Folge eine Fehlentscheidung bezüglich postoperativer adjuvanter Therapien getroffen werden könnte (Persiani et al., 2012; Cao et al., 2016; Fang et al., 2017; Agnes et al., 2019).

1.2.2.3 LODDS

Die LODDS-Klassifikation wurde erstmals von Wang et al. für Kolonkarzinome bzw. von Sun et al. für Magenkarzinome vorgeschlagen und ist der natürliche Logarithmus des Verhältnisses der Wahrscheinlichkeit von metastasierenden zu nicht

Einleitung

metastasierenden Lymphknoten (Wang et al., 2008; Sun et al., 2010). Der Log Odds kann manuell mit einer empirischen logarithmischen Transformationsformel, $\log(\text{Anzahl der positive Lymphknoten} + 0,5) / (\text{Anzahl der entfernte Lymphknoten} - \text{Anzahl der positiven Lymphknoten} + 0,5)$ berechnet werden (Sun et al., 2010; Arslan et al., 2014). Studien zeigen, dass der LODDS eine bessere Unterscheidung bei Patientinnen und Patienten ohne metastasierte Lymphknoten ermöglicht (Jian-hui et al., 2016). Außerdem belegen einzelne Studien die Überlegenheit von LODDS gegenüber der klassischen N-Kategorie und LNR-Klassifikationen in Bezug auf die prognostische Bedeutung bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, Pankreaskarzinomen, aber auch bei Adenokarzinomen des Kolons und der Brustdrüse (Song et al., 2011; Persiani et al., 2012; Jian-hui et al., 2016; Fang et al., 2017).

2. Ziel der Arbeit

Die Prognose von Patientinnen und Patienten, die an einem Pankreaskarzinom leiden, ist von der Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten abhängig. Das universelle Staging-System für Adenokarzinome des Pankreas ist das TNM-System. Jüngst wurden in der internationalen Literatur zwei neue Lymphknoten-Klassifikationsinstrumente untersucht: die LNR und der LODDS. Die prognostische Bedeutung der unterschiedlichen LNR- und LODDS-Klassifikationen beim Pankreaskarzinom ist aktuell unklar. Vor allem wurde die prognostische Diskriminationsfähigkeit der einzelnen LNR-/LODDS-Klassifikationen im Pankreaskarzinom bislang nicht untersucht. Außerdem wurden von mehreren Autoren für verschiedene Tumoren differierende Grenzwerte für die LNR und LODDS zur Klassifizierung eingeführt. Allerdings bleibt unklar, welche publizierte Klassifikation bzw. welche Grenzwerte zur prognostischen Diskrimination tatsächlich auf andere Patientenkollektive übertragbar sind und somit auch in der Praxis anwendbar wären. Ziel dieser Dissertation ist es, weiterführende Informationen über die prognostische Aussagekraft und die am besten geeigneten Grenzwerte der LNR- bzw. LODDS-Klassifikationen im Pankreaskarzinom zu liefern.

3. Material und Methode

3.1 Datensammlung und Auswahlkriterien

Als Grundlage für diese Arbeit standen für Forschungszwecke Daten von Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas zur Verfügung, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie von 2003 bis 2020 operiert worden waren. Um diese Patientinnen und Patienten zu finden, wurde die vorhandene Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie durchsucht. Es wurden demographische sowie operative und klinisch-pathologische Daten der Patientinnen und Patienten gesammelt und in eine Exceltabelle übertragen. Folgende Parameter wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Lokalisation des Tumors (Kopf, Korpus oder Schwanz), histopathologische Charakteristiken des Tumors und ob die Betroffenen eine neoadjuvante Therapie erhielten. Alle Patientinnen und Patienten wurden sowohl prä- als auch postoperativ im interdisziplinären hepato-gastro-onkologischen Kolloquium (IHOK) des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgestellt.

Einschlusskriterien waren die Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas sowie eine Operation in kurativer Intention. Alle Operationen wurden von erfahrenen Pankreaschirurgen durchgeführt und es erfolgte zumindest eine Standard-Lymphadenektomie. In mehreren Fällen wurde eine erweiterte Lymphadenektomie realisiert. Ausschlusskriterien waren unvollständige histopathologische Daten, Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ und nicht eruierbare Informationen bezüglich der Nachsorge.

Die Studie wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der guten klinischen Praxis und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf liegt vor (Aktenzeichen: 2019-428-ProspDEuA 4449).

3.2 Tumor-Staging und Lymphknotenklassifikation

Die histopathologischen Untersuchungsergebnisse aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden sorgfältig erneut überprüft, sodass das Tumorstadium in dieser Studie gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation bösartiger Tumoren

reklassifiziert wurde. Der LNR- und der LODDS-Wert wurden für jeden Patienten kalkuliert.

Formel zum Berechnen des LNR:

$$\text{LNR} = \frac{\text{Anzahl der positiven Lymphknoten (pLN)}}{\text{Anzahl der entfernten Lymphknoten (tLN)}}$$

Formel zum Berechnen des LODDS:

$$\text{LODDS} = \log \left[\frac{\text{Anzahl der positiven Lymphknoten} + 0,5}{\text{Anzahl der entfernten Lymphknoten} - \text{Anzahl der positiven Lymphknoten} + 0,5} \right]$$

$$\text{LODDS} = \log \frac{pLN + 0,5}{tLN - pLN + 0,5}$$

Die neuartigen LN-Klassifikationsschemata wurden sowohl als kontinuierliche als auch als kategoriale Variablen analysiert. Bei Verwendung als kategoriale Variablen wurden Grenzwerte verwendet, wie sie von 25 verschiedenen Studien für die LNR und von 27 Untersuchungen für LODDS vorgeschlagen wurden (Agnes et al., 2019; Amini et al., 2016, 2015; Arslan et al., 2014; Bagante et al., 2016; Calero et al., 2015; Cao et al., 2019, 2016; Chang et al., 2012; Conci et al., 2017; Fang et al., 2017; Fortea-Sanchis et al., 2018; He et al., 2018; Huang et al., 2016; Jian-hui et al., 2016; la Torre et al., 2014; Liu et al., 2013; Malleo et al., 2020; Negi et al., 2011; Persiani et al., 2012; Ramacciato et al., 2017; Riediger et al., 2016; Rosenberg et al., 2008; Smith et al., 2014; Song et al., 2011; Sun et al., 2010; Tóth et al., 2017; Wang et al., 2008, 2011, 2013; Wu et al., 2015.; Xu et al., 2017, 2013; Yang et al., 2017; Zhou et al., 2016) Nach dem 31. Dezember 2019 veröffentlichte vorgeschlagene Grenzwerte wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die ausgewählten Studien sind in Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Studie	Untergruppe	LN-R-Range
Agnes et al. (Agnes et al., 2019)	1	0
	2	0,01; 0,10
	3	0.11; 0.25
	4	0.26; 0.40
	5	> 0.40
Arslan et al. (Arslan et al., 2014)	1	≤ 0.05
	2	> 0.05–0.20
	3	> 0.20
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	1	0
	2	0.01; 0.25
	3	0.26; 0.50
	4	> 0.50
Calero et al. (Calero et al., 2015)	1	0
	2	0.01; 0.25
	3	0.26; 0.75
	4	> 0.75
Cao et al. (Cao et al., 2019)	1	0; 0.24
	2	0.25; 0.28
	3	> 0.28
Chang et al. (Chang et al., 2012)	1	≤ 0.08
	2	0.09; 0.17
	3	0.18; 0.33
	4	> 0.33
Conci et al. (Conci et al., 2017)	1	0
	2	> 0; ≤ 0.25
	3	> 0.25
Fang et al. (Fang et al., 2017)	1	< 0.10
	2	0.10; 0.33
	3	≥ 0.34
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	1	0; 0.24
	2	0.25; 0.60
	3	> 0.60
Huang et al. (Huang et al., 2016)	1	< 0.25
	2	≥ 0.25; < 0.5
	3	≥ 0.50; < 0.75
	4	≥ 0.75
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	1	0
	2	0.01; ≤ 0.10
	3	> 0.10; ≤ 0.25
	4	> 0.25
La Torre et al. (la Torre et al., 2014)	1	0
	2	0.010; 0.199
	3	0.200; 0.399
	4	> 0.399
Lee et al. (Lee et al., 2016)	1	≤ 0.10
	2	> 0.10; ≤ 0.20
	3	> 0.20; ≤ 0.30
	4	> 0.30
Liu et al. (Liu et al., 2013)	1	0
	2	0.01; 0.10
	3	0.11; 0.40
	4	> 0.40
Malleo et al. (Malleo et al., 2020)	1	0
	2	> 0; ≤ 0.20
	3	> 0.20; 0.40
	4	> 0.40

Negi et al. (Negi et al., 2011)	1	0
	2	$> 0; \leq 0.50$
	3	> 0.50
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	1	< 0.10
	2	0.10; 0.199
	3	≥ 0.20
Rosenberg et al. (Zhang et al., 2020)	1	0
	2	0.01; 0.17
	3	0.18; 0.41
	4	0.42; 0.69
	5	≥ 0.70
Smith et al. (Smith et al., 2014)	1	0
	2	$> 0; \leq 1/15$
	3	$> 1/15; \leq 3/10$
	4	$> 3/10; \leq 7/10$
	5	$> 7/10$
Song et al. (Song et al., 2011)	1	0
	2	0.01; 0.11
	3	0.12; 0.36
	4	0.37; 0.66
	5	> 0.66
Sun et al. (Sun et al., 2010)	1	0
	2	0.01; 0.20
	3	0.21; 0.50
	4	> 0.5
Wang et al. (Wang et al., 2008)	1	0
	2	0.01; 0.30
	3	0.31; 0.60
	4	0.61; 1
Wang et al. (Wang et al., 2011)	1	< 0.07
	2	0.07; < 0.25
	3	0.25; < 0.50
	4	0.50; 1
Xu et al. (Xu et al., 2017)	1	0
	2	$> 0; \leq 0.125$
	3	$> 0.125; \leq 0.425$
	4	$> 0.425; \leq 1$
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	1	$0; \leq 0.30$
	2	$> 0.30; \leq 0.70$
	3	$> 0.70; \leq 1$

Tabelle 6: Publiizierte Grenzwerte für die unterschiedlichen LNR-Klassifikationen.

Studie	Untergruppe	LODDS - Range
Amini et al. (Amini et al., 2015)	1	$\leq - 2$
	2	$- 2; < 0$
	3	≥ 0
Amini et al. (Amini et al., 2016)	1	$\leq - 3$
	2	$> - 3; < 0$
	3	≥ 0
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	1	$< - 2$
	2	- 1.99; - 0.90
	3	- 0.89; 1.50
	4	> 1.5
Calero et al. (Calero et al., 2015)	1	$\leq - 3$
	2	$> - 3; \leq - 1$

	3	$> -1; \leq 3$
	4	> 3
Cao et al. (Cao et al., 2019)	1	≤ -0.5
	2	$> -0.5; \leq 0$
	3	$> 0; \leq 0.5$
	4	> 0.5
Cao et al. (Cao et al., 2016)	1	≤ -2.6
	2	$> -2.6; \leq -1.6$
	3	$> -1.6; \leq -0.5$
	4	> -0.5
Chang et al. (Chang et al., 2012)	1	≤ -0.92
	2	$-0.91; -0.62$
	3	$-0.61; -0.26$
	4	> -0.26
Conci et al. (Conci et al., 2017)	1	≤ -1.35
	2	$> -1.35; \leq -1$
	3	$> -1; \leq -0.25$
	4	> -0.25
Fang et al. (Fang et al., 2017)	1	< -0.82
	2	$\geq -0.82; < -0.57$
	3	≥ -0.57
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	1	< -2
	2	$\geq -2; \leq -1$
	3	> -1
He et al. (He et al., 2018)	1	< -3
	2	$\geq -3; < -2$
	3	$\geq -2; < -1$
	4	$\geq -1; < 0$
	5	≥ 0
Huang et al. (Huang et al., 2016)	1	< -1
	2	$\geq -1; < 0$
	3	$\geq 0; < 1$
	4	$\geq 1; < 2$
	5	≥ 2
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	1	≤ -1.5
	2	$> -1.5; \leq -1$
	3	$> -1; \leq 0$
	4	> 0
Lee et al. (Lee et al., 2016)	1	≤ -4
	2	$> -4; \leq -2.5$
	3	$> -2.5; \leq -2$
	4	$> -2; \leq -0.5$
	5	> -0.5
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	1	≤ -1.36
	2	$-1.35; -0.53$
	3	≥ -0.52
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	1	< -0.005
	2	$\geq -0.005; < 0.012$
	3	$\geq 0.012; < 0.026$
	4	≥ 0.026
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	1	< -1
	2	$-1; -0.500$
	3	$-0.499; -0.001$
	4	≥ 0
	5	> -0.5
Song et al. (Song et al., 2011)	1	≤ -2.51
	2	$> -2.51; \leq -1.68$
	3	$> -1.68; \leq -0.51$
	4	$> -0.51; \leq 0.73$
	5	> 0.73

Sun et al. (Sun et al., 2010)	1	$\leq - 1.500$
	2	- 1.499; - 1.000
	3	- 0.999; - 0.500
	4	- 0.499; 0
	5	> 0
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	1	$< - 1.125$
	2	- 1.125; - 0.251
	3	- 0.250; 0.749
	4	≥ 0.750
Wang et al. (Wang et al., 2013)	1	$< - 2.2$
	2	- 2.2; $< - 1.1$
	3	- 1.1; < 0
	4	0; < 1.1
	5	≥ 1.1
Wang et al. (Wang et al., 2011)	1	$\leq - 2.5$
	2	$> - 2.5; \leq - 1$
	3	$> - 1; \leq 0.9$
	4	> 0.9
Wu et al. (Wu et al., 2015)	1	$\leq - 1.46$
	2	- 1.45; - 1.17
	3	- 1.16; - 0.73
	4	$\geq - 0.72$
Xu et al. (Xu et al., 2017)	1	$\leq - 2.80$
	2	$> - 2.80; \leq -1.60$
	3	$> - 1.60; \leq - 0.31$
	4	$> - 0.31$
Xu et al. (Xu et al., 2013)	1	$< - 1$
	2	- 1.000; - 0.501
	3	- 0.500; - 0.001
	4	0; 0.499
	5	≥ 0.500
Yang et al. (Yang et al., 2017)	1	$\leq - 1.43$
	2	$> - 1.43; \leq - 1.20$
	3	$> - 1.20; \leq - 0.69$
	4	$> - 0.69$
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	1	$\leq - 1$
	2	- 0.999; - 0.500
	3	- 0.499; 0.500
	4	> 0.500

Tabelle 7: Publiizierte Grenzwerte für unterschiedlichen LODDS-Klassifikationen.

3.3 Datenauswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte sowohl mit SPSS Statistics for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.) als auch mit der Statistiksoftware, R⁴, Version 3.6.347 (Lüdecke et al., 2020).

LNR und LODDS als kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit Interquartilsabstand zusammengefasst. Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen den klinisch-pathologischen und demographischen Patientendaten und den beiden neuen Lymphknotenklassifikationen mittels deskriptiver Statistik untersucht. Dazu wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Ergebnisse wurden in Form von Violin-Plots

dargestellt. Ein Violin-Plot ist eine Mischung aus einem Box-Diagramm und einem Kern-Dichte-Diagramm, das Spitzen in den Daten zeigt. Im Gegensatz zu Box-Plots zeigen Violin-Plots nicht nur zusammenfassende Statistiken, sondern auch die Dichte jeder Variablen.

Um die diagnostische Genauigkeit von tLN, pLN, LNR und LODDS zu vergleichen, wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven für die 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensrate konstruiert. ROC-Kurven untersuchen die Sensitivität (richtig-positive Rate) und Spezifität (falsch-positive Rate) diagnostischer Tests und sind ein Werkzeug zur Auswahl von Grenzwerten. Alle Wertepaare von Sensitivität (y-Achse) und Spezifität (x-Achse) werden in einem Koordinatensystem zur Bildung der ROC-Kurve aufgetragen. Der Diagnosetest hat eine hohe Diskriminationsfähigkeit, wenn die Kurve signifikant von der Diagonalen (linke untere Ecke - rechte obere Ecke) abweicht. Idealerweise liegt die Kurve an der oberen Grenze des sie umgebenden Quadrats.

Zunächst wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet, um die Güte des Tests zu messen. Die AUC-Werte werden mit einem 95%-Konfidenzintervall (95% CI) angegeben. Die AUC misst die gesamte zweidimensionale Fläche unter der ROC-Kurve und nimmt einen Wert zwischen 0 und 1 an: Ein Modell, dessen Vorhersagen zu 100 % falsch sind, hat eine AUC von 0; ein Modell, dessen Vorhersagen zu 100 % richtig sind, hat eine AUC von 1.

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen Anzahl der pLN, dem LODDS und der LNR mittels Pearson-Korrelation untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wird verwendet, um den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen mindestens zwei quantitativen Größen zu bestimmen. Er misst die Korrelationsstärke zwischen intervallskalierten Merkmalen und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ist der Korrelationskoeffizient r größer als 0, so ist die Beziehung zwischen den Größen positiv, ist der Korrelationskoeffizient r kleiner als 0, so ist die Beziehung negativ. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 besteht kein linearer Zusammenhang zwischen den Größen. Der lineare Zusammenhang ist umso schwächer, je näher r an 0 liegt, und umso stärker, je näher r an -1 oder +1 liegt.

Die Korrelation zwischen pLN-LNR, sowie pLN-LODDS und LNR-LODDS wurde anhand Streudiagramme visualisiert. Streudiagramme werden oftmals zur

Einschätzung eines Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Parametern genutzt. Ist die Korrelation positiv, so ist eine Tendenz von links unten nach rechts oben zu erkennen, ist sie negativ, so ist eine Tendenz von links oben nach rechts unten zu erkennen. Keine Korrelation zwischen den Parametern liegt vor, wenn die Punkte im Streudiagramm ungeordnet verteilt sind und kein Trend erkennbar ist.

Um eine potenzielle Überlegenheit der neuen LNR- und LODDS-Klassifikationen über die N-Kategorie des TNM-Staging-Systems zu belegen, wurde eine proportionale Hazard Regression nach Cox (Cox-Proportional-Hazards-Regression) für jedes LN-Klassifikationssystem durchgeführt. Das Cox-Modell, die gebräuchlichste Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten, wird verwendet, wenn gleichzeitig der Einfluss mehrerer Kovariaten auf die Überlebenszeit der Patienten untersucht werden soll. In dieser Arbeit wurde die prognostische Aussagekraft der folgenden Kovariaten: Alter, Geschlecht, T-Kategorie (T1 + 2, T3 + 4), Differenzierungsgrad (G1 + 2, G3 + 4), Lokalisation (Kopf und Korpus, Schwanz), Vorhandensein von Fernmetastasen, Positivität von Resektionsrändern und neoadjuvante Therapie in einem Basismodell für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalysen wurden die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben des Patientenkollektives mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet. Die Hazard Ratio ist das Verhältnis des Ereignisrisikos in der Vergleichsgruppe zum Ereignisrisiko in der Referenzgruppe. Eine Hazard Ratio (HR) von 1 bedeutet gleiches Ereignisrisiko in beiden Gruppen. Eine Hazard Ratio > 1 bedeutet ein erhöhtes Ereignisrisiko und eine Hazard Ratio < 1 bedeutet ein geringeres Ereignisrisiko in der Vergleichsgruppe im Vergleich zur Referenzgruppe.

Die Diskriminationsfähigkeit jeder Lymphknotenklassifikation wurde anschließend mittels C-Statistik untersucht (Caetano et al., 2018) Dabei wird der sogenannte C-Index bestimmt, der angibt, wie gut die binären Ergebnisse in einem logistischen Regressionsmodell angepasst sind. Der C-Index gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein zufällig gezogener Patient, bei dem ein Ereignis auftritt, ein größeres Risiko hat als ein zufällig gezogener Patient, bei dem das Ereignis nicht auftritt. Der C-Index soll zwischen 0,5 und 1 liegen und entspricht der Fläche unter der ROC-Kurve. Wenn der C-Index näher bei 0,5 liegt, hat das Prädiktionsmodell keine wesentliche

Diskriminationsfähigkeit. Liegt der C-Index näher an 1, ist die Diskriminationsfähigkeit besser.

Die Differenz zwischen zwei C-Indizes wurde unter Verwendung desselben Datensatzes und der Berechnung von Jackknife-Varianzschätzungen ihrer Differenz verglichen. Jackknife ist eine statistische Resampling-Methode, die zur Abschätzung des Zufallsfehlers einer Schätzmethode und der möglichen Verzerrung geeignet ist. Dieser Unterschied wurde nach Berechnung des Delta-C-Parameters der N-Kategorie im Vergleich zu jeder anderen LN-Klassifikation quantifiziert. Die P-Werte wurden mit der Methode der False Discovery Rate (FDR) adjustiert (Efron und Stein, 1981; Parr, 1983). FDR ist definiert als der Anteil der abgelehnten Nullhypothesen, die fälschlicherweise abgelehnt wurden. Beim Testen der Signifikanz einer Nullhypothese wird ein Konfidenzmaß, der p-Wert, berechnet und mit einem Konfidenzniveau α verglichen. Wenn k Hypothesen mit einem Konfidenzniveau α gleichzeitig getestet werden, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens falsch positiver Ergebnisse (d. h. die Nullhypothese wird verworfen, obwohl sie tatsächlich wahr ist) gleich $1 - (1 - \alpha)^k$, was zu einer hohen Fehlerrate im Experiment führen kann. Daher ist eine Korrektur durch einen multiplen Test wie die FDR erforderlich, um die statistischen Konfidenzmaße auf der Grundlage der Anzahl der durchgeführten Tests anzupassen.

Verschiedene Untergruppen des Patientenkollektivs wurden wie oben beschrieben weiter untersucht und durch die Tumorlokalisierung (Kopf und Korpus, Schwanz), das Vorhandensein einer Metastasierung sowie die Resektionsränder definiert. Schließlich wurde aus den unabhängigen Variablen ein Nomogramm erstellt und die Trennschärfe dieses Modells bewertet. Das Modell für das Nomogramm wurde von den unabhängigen Variablen (Alter, Vorhandensein von Fernmetastasen, Tumorfreiheit des Resektionsrandes, Differenzierungsgrad und Tumorlokalisierung) sowie den Grenzwerten der LODDS-Klassifikation von Calero und der 1-, 3- bzw. 5- Jahres-Überlebensrate erstellt (Calero et al., 2015). Nomogramme sind Diagramme, die die Beziehung zwischen drei oder mehr Variablen darstellen, sodass der Wert einer Variable aus den Werten der anderen abgeleitet werden kann, indem eine gerade Linie gezeichnet wird. Nomogramme werden zumeist aus Gleichungen multivariabler Regressionsmodelle, wie zum Beispiel Cox-Regression, abgeleitet und dienen in der Medizin als Vorhersagemodelle für Wahrscheinlichkeiten.

Die Validierung des endgültigen Modells erfolgte durch Bootstrap-Resampling (B = 100 mal) auf der Grundlage des vorliegenden Datensatzes und der Auswertung der Kalibrierkurven. Die Bootstrap-Technik ist ein Resampling-Verfahren, das die Schätzung von Parametern aus einer Stichprobe ohne Annahmen über eine bestimmte Verteilung ermöglicht und in der Praxis eingesetzt wird, wenn die untersuchten Werte keiner bekannten Verteilung folgen. Für Risikofaktoren mit fehlenden Daten wurde eine einfache Imputationsmethode unter Verwendung der größten Häufigkeit für kategoriale Werte und Mediane für kontinuierliche Werte verwendet. Das Statistikprogramm R, Version 3.6.347 (Lüdecke et al., 2020) wurde verwendet. Es wurden Reporting-Werkzeuge auf Basis des R-Pakets ‚knitr‘ verwendet (Xie, 2015). Die R-Pakete ‚Survival‘ und ‚rms‘ wurden für die Analyse der Cox-Regression, C-Statistiken und die Konstruktion von Graphen verwendet (Package for Survival Analysis in R., 2020; Harrell und Frank, 2021).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Von den 319 ausgewählten Patientinnen und Patienten waren 174 (55 %) Männer und 145 (45 %) Frauen. Das mediane Alter lag bei 68 Jahren mit einer Spannweite von 17 bis 95 Jahren. Bei den meisten Patientinnen und Patienten war der Tumor im Pankreaskopf oder Pankreaskorpus lokalisiert und in der überwiegenden Zahl der Fälle war der Tumor auf das Pankreas begrenzt, d. h. T1 oder T2 Stadien (n=191; 59,8 %). Eine Lymphknotenbeteiligung wurde bei 80,5 % (n = 257) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten festgestellt. Der Median der entfernten Lymphknoten (tLN) war 27 mit einer Spannweite von 1 bis 95 Lymphknoten. Der Median der positiven Lymphknoten (pLN) war 3 mit einer Spannweite von 1 bis 43 Lymphknoten. Fernmetastasen wurden nur bei 71 Patientinnen und Patienten (22 %) nachgewiesen. Bei den meisten Patientinnen und Patienten (n = 303; 95 %) wurde präoperativ keine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Der häufigste chirurgische Eingriff war die pyloruserhaltende, partielle Pankreatikoduodenektomie (n = 274, 85,9 %), gefolgt von der distalen Pankreasresektion (n = 28; 8,8 %) und der totalen Pankreatektomie (n = 17; 5,3 %). Meistens konnten tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektionen) erzielt werden (n = 254; 70 %).

Die demographischen und histopathologischen Daten aller Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 7 aufgeführt und die Charakteristika der Patientinnen und Patienten entsprechend der durchgeführten Operation sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Patientinnen und Patienten	319 (100 %)
Alter - Median (Spannweite)	68 Jahre (17–95 Jahre)
Geschlecht - Frauen - Männer	145 (45 %) 174 (55 %)
Lokalisation - Kopf oder Korpus - Schwanz	291 (91 %) 28 (8.8 %)
Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T) - T1 - T2 - T3 - T4	25 (7.8 %) 166 (52 %) 120 (37.6 %) 8 (2.6 %)
Lymphknotenmetastasen (N) - N0 - N1 - N2	62 (19.4 %) 241 (75.5 %) 16 (5.1 %)
tLN-Median (Spannweite)	27 (1–95)
pLN-Median (Spannweite)	3 (0–43)
Fernmetastasen (M) - M0 - M1	248 (78 %) 71 (22 %)
Resektionsrand (R) - R0 - R1	254 (70 %) 65 (20 %)
Differenzierung (G) - G1 - G2 - G3	4 (1.3 %) 180 (56.4 %) 135 (42.3 %)
Neoadjuvante Therapie - Ja - Nein	16 (5 %) 303 (95 %)
Adjuvante Therapie - Ja - Nein - Unbekannt	263/277 (94.9 %) 14/277 (5.1 %) 42 (13.2 %)

Tabelle 8: Demographische und histopathologische Charakteristika aller Patientinnen und Patienten der Studie. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Variable	PPPD	Distale Pankreatektomie	Totale Pankreatektomie
Patientinnen / Patienten	274	28	17
Alter			
- Median (Spannweite)	69 Jahre (42–95)	61.5 Jahre (17–80)	70 Jahre (55–83)
Geschlecht			
- Frauen	150 (54.7 %)	16 (57.1 %)	8 (47.1 %)
- Männer	124 (45.3 %)	12 (42.9 %)	9 (52.9 %)
Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T)			
- T1	21 (7.7 %)	4 (14.3 %)	0
- T2	152 (55.2 %)	9 (32.1 %)	5 (29.4 %)
- T3	95 (34.7 %)	15 (53.6 %)	10 (58.8 %)
- T4	6 (2.2 %)	0	2 (11.8 %)
Lymphknotenmetastasen (N)			
- N0	45 (16.4 %)	15 (53.6 %)	2 (11.8 %)
- N1	219 (79.9 %)	13 (46.4 %)	9 (52.9 %)
- N2	10 (3.6 %)	0	6 (35.3 %)
tLN-Median (Spannweite)	27 (6–95)	17.5 (1–58)	42 (13–68)
pLN-Median (Spannweite)	3 (0–43)	0 (0–13)	4 (0–20)
Fernmetastasen (M)			
- M0	218 (79.6 %)	20 (71.4 %)	10 (58.8 %)
- M1	56 (20.4 %)	8 (28.6 %)	7 (41.2 %)
Resektionsrand (R)			
- R0	220 (80.3 %)	24 (85.7 %)	10 (58.8 %)
- R1	54 (19.7 %)	4 (14.3 %)	7 (41.2 %)
Differenzierung (G)			
- G1	1 (0.4 %)	3 (10.7 %)	0
- G2	153 (55.8 %)	16 (57.1 %)	11 (64.7 %)
- G3	120 (43.8 %)	9 (32.1 %)	6 (35.3 %)
Neoadjuvante Therapie			
- Ja	8 (2.9 %)	6 (21.4 %)	2 (11.8 %)
- Nein	266 (97.1 %)	22 (78.6 %)	15 (88.2 %)
Adjuvante Therapie			
- Ja	224/237 (94.5 %)	25/26 (96.1 %)	14 (82.4 %)
- Nein	10/237 (5.5 %)	1/26 (3.9 %)	3 (17.6 %)
- Unbekannt	40 (14.6 %)	2 (7.1 %)	0

Tabelle 9: Demographische und histopathologische Charakteristika der Patientinnen und Patienten entsprechend der durchgeführten Operation. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

4.2 Korrelation der LNR- und LODDS-Klassifikationen mit den klinischen und histopathologischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Es wurde kein Zusammenhang zwischen den kontinuierlichen LNR- und LODDS-Werten und dem Alter bzw. dem Geschlecht der Patientinnen und Patienten festgestellt. Zusätzlich besteht keine Assoziation zwischen dem Differenzierungsgrad des

Tumors und den LNR- und LODDS-Werten. Hingegen wiesen Patientinnen und Patienten im Tumorstadium T3 und T4 höhere LNR- und LODDS-Werte auf als Patientinnen und Patienten im Tumorstadium T1 und T2. Fernmetastasen und positive Resektionsränder waren ebenfalls mit hohen LNR- und LODDS-Werten assoziiert (Abbildung 2).

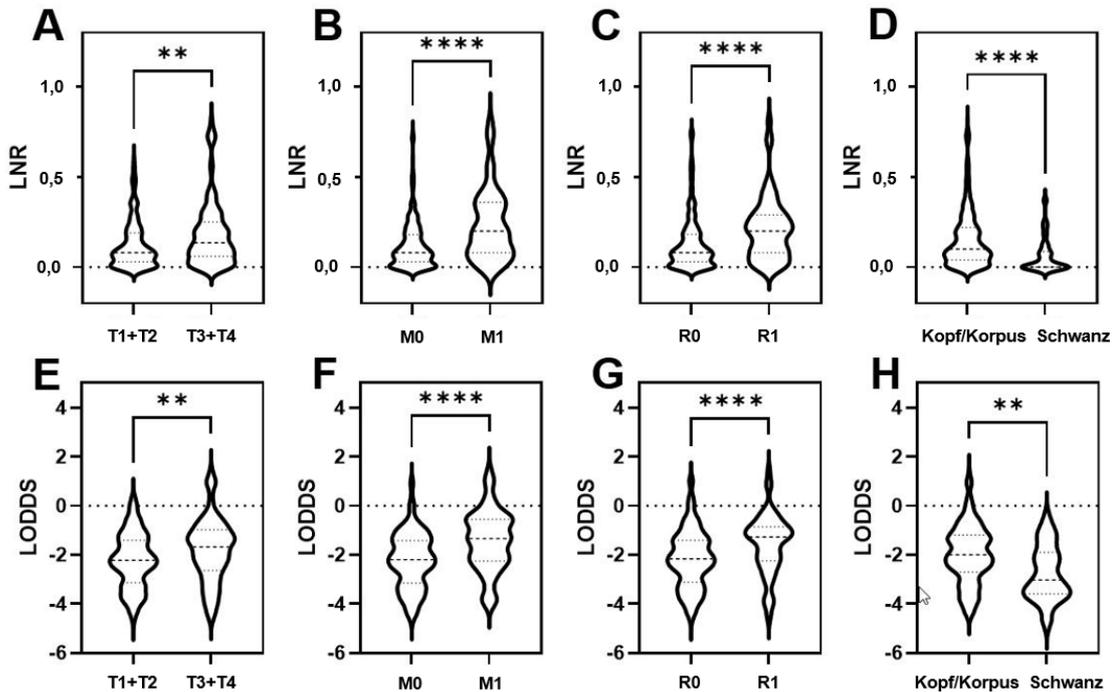


Abb. 2: Violin-Plots, die die Assoziation von LNR und LODDS mit der T-Kategorie (a und e), dem Vorhandensein von Fernmetastasen (b und f), den Resektionsrändern (c und g) und der Tumorlokalisation (d und h) beschreiben. ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al, 2022.

Wie die Violin-Plots demonstrieren, weisen die vorliegenden Daten keine Normalverteilung auf, weshalb der Median anstelle des Mittelwerts für die Beschreibung der Daten verwendet wurde. Patientinnen und Patienten mit Tumoren im T3- und T4-Stadium sowie Erkrankte mit Fernmetastasen, R1-Resektion und Tumor, der am Kopf oder Korpus lokalisiert war, haben einen größeren LNR-Medianwert und einen höheren LODDS-Medianwert als Betroffene mit Tumoren im T1- und T2-Stadium sowie M0-Status, R0-Status und einen am Pankreasschwanz lokalisierten Tumor.

4.3. ROC-Analyse von pLN, tLN, LNR, LODDS und Überlebensrate

Zur Darstellung der diagnostischen Relevanz von pLN, tLN, LNR und LODDS in Bezug auf das Überleben unserer Patientinnen und Patienten wurden ROC-Kurven erstellt, in denen die Richtig-Positiv-Rate in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv-Rate und die AUC bestimmt wurden. Die ROC-Kurven und die Ergebnisse der ROC-Analyse sind in Abbildung 2 und Tabelle 9 dargestellt.

Die ROC-Kurven geben einen Überblick darüber, ob und wie gut pLN, tLN, LNR und LODDS die Überlebensrate vorhersagen können. Da die ROC-Kurve für die tLN nahe der Winkelhalbierenden verläuft und der AUC-Wert für die 1-Jahres-Überlebensrate bei 0,521 (95%-Konfidenzintervall [0,451-0,591]) und für die 3-Jahres-Überlebensrate bei 0,579 ((95%-Konfidenzintervall [0,494-0,664]) liegt, muss von einem Zufallsprozess ausgegangen werden. Das bedeutet, dass tLN eine ungeeignete Klassifikation für das Überleben von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas ist und keine Überlegenheit gegenüber einer Zufallsdiagnose zeigt.

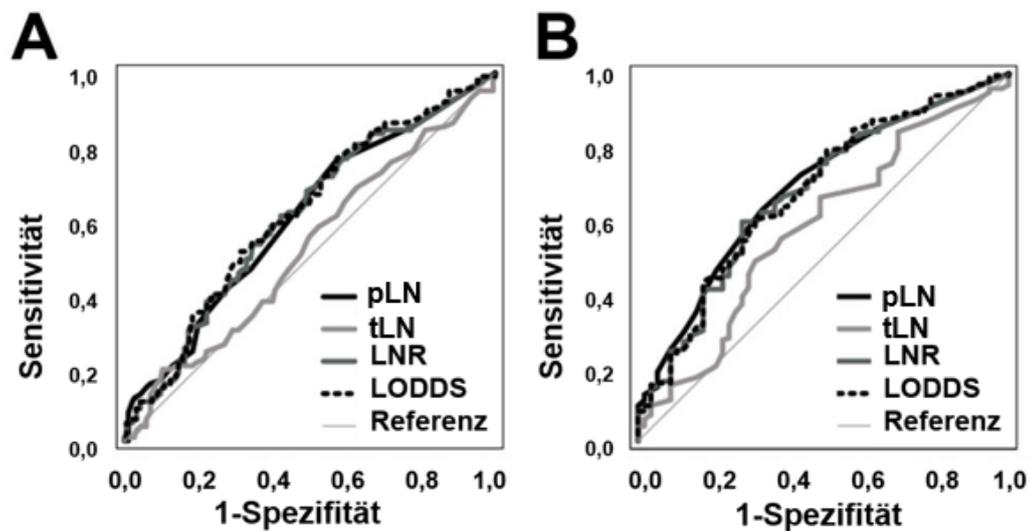


Abb. 3: ROC-Analyse der verschiedenen Lymphknotenklassifikationssysteme. ROC-Kurven wurden für LNR, LODDS, pLN, tLN als kontinuierliche Variablen erstellt, um (A) 1-Jahres-OS und (B) 3-Jahres-OS vorherzusagen. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al, 2022.

Gesamtüberleben (OS)	LN-Analyse	ROC-Analyse		
	Type	AUC	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1-Jahres- Überlebensrate	LODDS	0,616	0,549–0,683	0,001
	LNR	0,608	0,540–0,676	0,002
	pLN	0,605	0,537–0,673	0,003
	tLN	0,521	0,451–0,591	0,558
3-Jahres- Überlebensrate	LODDS	0,676	0,596–0,755	> 0,001
	LNR	0,672	0,593–0,751	> 0,001
	pLN	0,686	0,610–0,763	> 0,001
	tLN	0,579	0,494–0,664	0,068

Tabelle 10: ROC-Analyse der tLN, der pLN, des LNR und des LODDS für die 1-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensrate. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Der AUC-Wert der LODDS-Klassifikation in der 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 0,616 und weist den größten AUC-Wert unter den Lymphknoten-Variablen auf. Im Gegenteil dazu erreichten für die 3-Jahres-Überlebensrate die pLN mit einem Wert von 0,686 den höchsten AUC-Wert.

4.4. Korrelation nach Pearson für pLN, LNR und LODDS

Der Zusammenhang zwischen pLN und LNR- bzw. LODDS wurde mittels Korrelation nach Pearson untersucht und Streudiagramme wurden erstellt (Abbildung 3). Es wurde der Zusammenhang zwischen pLN sowohl mit der LNR als auch der LODDS bestimmt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient für pLN und LNR betrug $r = 0,850$ bzw. für pLN und LODDS $r = 0,758$. Unter Berücksichtigung des Pearson-Korrelationskoeffizienten besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der pLN und LNR bzw. LODDS. Der Pearson-Korrelationskoeffizient für die LNR und den LODDS betrug $r = 0,913$. Hinsichtlich dieses Wertes liegt auch ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen LNR und LODDS vor. Der Pearson-Korrelationskoeffizient für die LNR und den LODDS zeigt, dass die Korrelation zwischen den beiden Klassifikationen sehr stark positiv und linear ist.

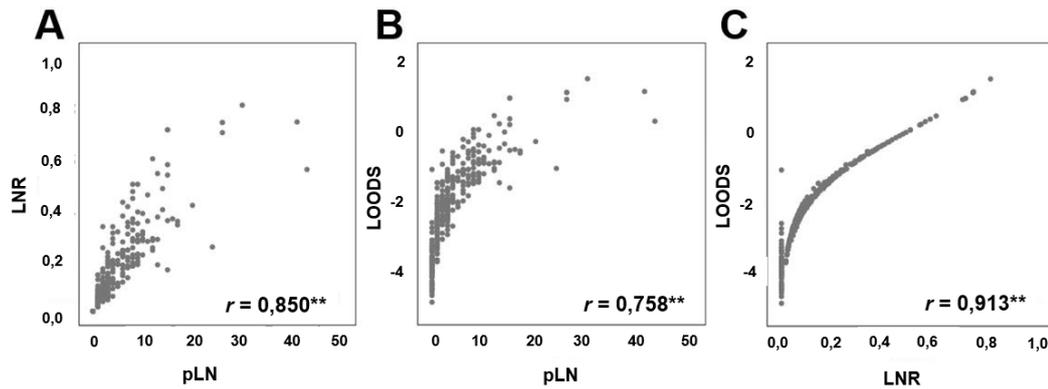


Abb. 4: Zusammenhang zwischen positiven Lymphknoten (pLN), LNR und LODDS. Streudiagramme, die die Verteilung von (A) LNR versus pLN, (B) LODDS versus pLN und (C) LNR versus LODDS darstellen. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al 2022.

Die Streudiagramme stellen die Ergebnisse der Pearson Korrelation bezüglich der untersuchten Lymphknotenvariablen sehr gut graphisch dar. Sowie LNR und pLN ($r = 0,850$, Abb.3A) als auch LODDS und p LN ($r = 0,758$, Abb. 3b) nehmen parallel zu. Darüber hinaus nehmen auch die LODDS-Werte mit den LNR-Werten zu ($r = 0,913$).

4.5 Cox-Analyse und C-Statistik

Der Einfluss von Patientenalter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), Resektionsrand, Differenzierungsgrad (G), neoadjuvanter Therapie und Fernmetastasen (M) auf das Überleben wurde mit einer proportionalen Hazardregression nach Cox untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Klinische und histopathologische Variablen	Hazard Ratio (HR) 95 % Konfidenzintervalle (CI)	p-Wert
Geschlecht		
- Frauen	1.0 (Referenz)	0.458
- Männer	1.11 (0.85–1.44)	
Alter		
- < 68	1.0 (Referenz)	0.052
- ≥ 68	1.31 (1.00–1.72)	
Lokalisation		
- Kopf/Korpus	1.0 (Referenz)	0.003
- Schwanz	2.50 (1.37–4.58)	
Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T)		
- T1 + T2	0.92 (0.70–1.22)	0.556
- T3 + T4	1.0 (Referenz)	
Fernmetastasen (M)		
- M0	1.0 (Referenz)	0.003
- M1	1.63 (1.19–2.24)	
Resektionsrand (R)		
- R0	1.0 (Referenz)	0.024
- R1	1.44 (1.05–1.99)	
Differenzierung (G)		
- G1 + G2	0.65 (0.50–0.85)	0.002
- G3	1.0 (Referenz)	
Neoadjuvante Therapie		
- Ja	1.0 (Referenz)	0.344
- Nein	1.41 (0.69–2.88)	

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse der Variablen des multivariat angepassten Basismodells. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Die Tumorlokalisierung (p -Wert = 0.003), die Fernmetastasierung (p -Wert = 0,003), schlechter Differenzierungsgrad (p -Wert = 0.002) und positive Resektionsränder (p -Wert = 0.024) sind im Gegensatz zu Alter (p -Wert = 0.052), Geschlecht (p -Wert=0.458), Tumorstadium (p -Wert=0.556) und neoadjuvanter Therapie (p -Wert=0.344) signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Interessant ist, dass bei einem Tumor im Pankreasschwanz das Risiko für eine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu einem Tumor im Pankreaskopf/-korpus mehr als zweifach erhöht war. Die Tumorlokalisierung, das Vorliegen von Fernmetastasen, schlechter Differenzierungsgrad und positive Resektionsränder sind unabhängige Risikofaktoren des Gesamtüberlebens der Patientinnen und Patienten.

Basierend auf diesem Basismodell wurde eine separate Cox-Analyse unter Einschluss des N-Stadiums bzw. der verschiedenen LNR-und LODDS-Klassifikationen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Modelle für die jeweilige

Ergebnisse

Lymphknotenklassifikation mit Hazard-Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (CI) und p-Wert sind in den Tabellen 11, 12 und 13 dargestellt.

	Untergruppe	(HR)*	95 % (CI)	p-Wert*
N-Klassifikation	0	1	Referenz	
	1	1.233	0.871–1.744	0.237
	2	0.638	0.193–2.109	0.461

Tabelle 12: Gesamtüberleben abhängig von der N-Klassifikation, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	Untergruppe	LNR-Range	Hazard Ratio (HR)*	95 % CI	p-Wert*
Agnes et al. (Agnes et al., 2019)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0,01; 0,10	0.947	0.626–1.432	0.795
	3	0.11; 0.25	1.472	0.995–2.178	0.053
	4	0.26; 0.40	1.227	0.743–2.026	0.425
	5	> 0.40	2.484	1.379–4.475	0.002
Arslan et al. (Arslan et al., 2014)	1	≤ 0.05	1	(Referenz)	
	2	> 0.05–0.20	1.563	1.107–2.207	0.011
	3	> 0.20	1.697	1.155–2.494	0.007
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.25	1.176	0.821–1.685	0.378
	3	0.26; 0.50	1.357	0.846–2.176	0.205
	4	> 0.50	2.097	1.008–4.361	0.047
Calero et al. (Calero et al., 2015)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.25	1.170	0.816–1.676	0.393
	3	0.26; 0.75	1.447	0.918–2.280	0.112
	4	> 0.75	2.990	0.382–23.350	0.297
Cao et al. (Cao et al., 2019)	1	0; 0.24	1	(Referenz)	
	2	0.25; 0.28	1.210	0.846–1.729	0.296
	3	> 0.28	1.254	0.781–2.015	0.349
Chang et al. (Chang et al., 2012)	1	≤ 0.08	1	(Referenz)	
	2	0.09; 0.17	1.911	1.343–2.722	0.0003
	3	0.18; 0.33	1.466	1.027–2.029	0.035
	4	> 0.33	1.660	1.040–2.651	0.034
Conci et al. (Conci et al., 2017)	1	0	1	(Referenz)	
	2	> 0; ≤ 0.25	1.174	0.818–1.683	0.384
	3	> 0.25	1.392	0.892–2.173	0.146
Fang et al. (Fang et al., 2017)	1	< 0.10	1	(Referenz)	
	2	0.10; 0.33	1.532	1.139–2.060	0.005
	3	≥ 0.34	1.590	1.004–2.519	0.048

Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	1	0; 0.24	1	(Referenz)	
	2	0.25; 0.60	1.171	0.822–1.667	0.381
	3	> 0.60	2.487	1.038–5.964	0.041
Huang et al. (Huang et al., 2016)	1	< 0.25	1	(Referenz)	
	2	≥ 0.25 ; < 0.5	1.104	0.757–1.611	0.607
	3	≥ 0.50 ; < 0.75	1.939	0.983–3.828	0.056
	4	≥ 0.75	1.485	0.451–4.894	0.516
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; ≤ 0.10	0.920	0.609–1.390	0.692
	3	> 0.10; ≤ 0.25	1.462	0.988–2.164	0.058
	4	> 0.25	1.520	0.967–2.390	0.070
La Torre et al. (la Torre et al., 2014)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.010; 0.199	1.170	0.808–1.692	0.405
	3	0.200; 0.399	1.238	0.803–1.909	0.335
	4	> 0.399	2.233	1.247–4.000	0.007
Lee et al. (Lee et al., 2016)	1	≤ 0.10	1	(Referenz)	
	2	> 0.10; ≤ 0.20	1.566	1.110–2.208	0.011
	3	> 0.20; ≤ 0.30	1.687	1.123–2.533	0.012
	4	> 0.30	1.380	0.900–2.117	0.139
Liu et al. (Liu et al., 2013)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.10	0.943	0.624–1.426	0.781
	3	0.11; 0.40	1.405	0.962–2.052	0.078
	4	> 0.40	2.506	1.392–4.512	0.002
Malleo et al. (Malleo et al., 2020)	1	0	1	(Referenz)	
	2	> 0; ≤ 0.20	1.169	0.809–1.690	0.405
	3	> 0.20; 0.40	1.236	0.800–1.909	0.339
	4	> 0.40	2.496	1.367–4.459	0.003
Negi et al. (Negi et al., 2011)	1	0	1	(Referenz)	
	2	> 0; ≤ 0.50	1.206	0.848–1.716	0.298
	3	> 0.50	2.061	0.992–4.283	0.053
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	1	< 0.10	1	(Referenz)	
	2	0.10; 0.199	1.583	1.132–2.215	0.007
	3	≥ 0.20	1.499	1.064–2.113	0.021
Rosenberg et al. (Zhang et al., 2020)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.17	1.176	0.805–1.716	0.401
	3	0.18; 0.41	1.224	0.813–1.842	0.333
	4	0.42; 0.69	1.188	1.114–4.298	0.023
	5	≥ 0.70	2.933	1.155–7.446	0.024
Smith et al. (Smith et al., 2014)	1	0	1	(Referenz)	
	2	> 0; $\leq 1/15$	0.835	0.513–1.360	0.469
	3	> 1/15; $\leq 3/10$	1.405	0.673–2.028	0.070
	4	> 3/10; $\leq 7/10$	1.156	0.697–1.914	0.574
	5	> 7/10	2.861	1.123–7.284	0.027

Song et al. (Song et al., 2011)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.11	0.835	0.673–1.499	0.981
	3	0.12; 0.36	1.405	1.011–2.181	0.044
	4	0.37; 0.66	1.156	0.603–2.118	0.703
	5	> 0.66	2.861	1.184–7.679	0.020
Sun et al. (Sun et al., 2010)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.20	1.151	0.797–1.662	0.454
	3	0.21; 0.50	1.347	0.883–2.055	0.166
	4	> 0.5	2.085	1.004–4.331	0.049
Wang et al. (Wang et al., 2008)	1	0	1	(Referenz)	
	2	0.01; 0.30	1.475	1.075–2.025	0.016
	3	0.31; 0.60	1.398	0.913–2.141	0.123
	4	0.61; 1	2.327	1.224–4.425	0.001
Wang et al. (Wang et al., 2011)	1	< 0.07	1	(Referenz)	
	2	0.07; < 0.25	1.228	0.860–1.753	0.258
	3	0.25; < 0.50	1.149	0.691–1.910	0.592
	4	0.50; 1	2.777	1.092–7.065	0.032
Xu et al. (Xu et al., 2017)	1	0	1	(Referenz)	
	2	> 0; ≤ 0.125	1.072	0.723–1.589	0.729
	3	> 0.125; ≤ 0.425	1.322	0.896–1.951	0.159
	4	> 0.425; ≤ 1	2.400	1.307–4.403	0.005
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	1	0; ≤ 0.30	1	(Referenz)	
	2	> 0.30; ≤ 0.70	0.971	0.642–1.468	0.889
	3	> 0.70; ≤ 1	2.290	0.957–5.474	0.063

Tabelle 13: Gesamtüberleben abhängig von der LNR-Klassifikation, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	Untergruppe	LODDS-Ränge	Hazard Ratio (HR)	95 % CI	p-Wert*
Amiri et al. (Amiri et al., 2015)	1	≤ - 2	1	(Referenz)	
	2	- 2; < 0	1.499	1.118–2.012	0.007
	3	≥ 0	2.224	1.193–4.150	0.012
Amiri et al. (Amiri et al., 2016)	1	≤ - 3	1	(Referenz)	
	2	> - 3; < 0	1.660	1.168–2.358	0.005
	3	≥ 0	2.742	1.396–5.388	0.003
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	1	< - 2		(Referenz)	
	2	- 1.99; - 0.90	1.607	1.187–2.178	0.002
	3	- 0.89; 1.50	1.390	0.924–2.093	0.114
	4	> 1.5	-	-	-
Calero et al. (Calero et al., 2015)	1	≤ - 3	1	(Referenz)	
	2	> - 3; ≤ - 1	1.649	1.153–2.358	0.006

Ergebnisse

	3	$> -1; \leq 3$	1.837	1.173–2.878	0.008
	4	> 3	-	-	-
Cao et al. (Cao et al., 2019)	1	≤ -0.5	1	(Referenz)	
	2	$> -0.5; \leq 0$	0.842	0.446–1.589	0.595
	3	$> 0; \leq 0.5$	1.261	0.464–3.428	0.650
	4	> 0.5	2.256	0.949–5.366	0.066
Cao et al. (Cao et al., 2016)	1	≤ -2.6	1	(Referenz)	
	2	$> -2.6; \leq -1.6$	1.573	1.088–2.274	0.016
	3	$> -1.6; \leq -0.5$	1.725	1.201–2.478	0.003
	4	> -0.5	1.679	0.961–2.934	0.069
Chang et al. (Chang et al., 2012)	1	≤ -0.92	1	(Referenz)	
	2	$-0.91; -0.62$	0.982	0.560–1.723	0.949
	3	$-0.61; -0.26$	0.816	0.453–1.468	0.497
	4	> -0.26	2.049	1.194–3.517	0.009
Conci et al. (Conci et al., 2017)	1	≤ -1.35	1	(Referenz)	
	2	$> -1.35; \leq -1$	1.223	0.789–1.896	0.368
	3	$> -1; \leq -0.25$	1.082	0.718–1.630	0.706
	4	> -0.25	2.197	1.273–3.792	0.005
Fang et al. (Fang et al., 2017)	1	< -0.82	1	(Referenz)	
	2	$\geq -0.82; < -0.57$	0.895	0.525–1.526	0.684
	3	≥ -0.57	1.118	0.691–1.811	0.649
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	1	< -2	1	(Referenz)	
	2	$\geq -2; \leq -1$	1.541	1.129–2.104	0.006
	3	> -1	1.561	1.064–2.291	0.023
He et al. (He et al., 2018)	1	< -3	1	(Referenz)	
	2	$\geq -3; < -2$	1.438	0.943–2.192	0.092
	3	$\geq -2; < -1$	1.836	1.251–2.697	0.002
	4	$\geq -1; < 0$	1.688	1.048–2.717	0.031
	5	≥ 0	2.723	1.388–5.345	0.004
Huang et al. (Huang et al., 2016)	1	< -1	1	(Referenz)	
	2	$\geq -1; < 0$	1.124	0.764–1.655	0.551
	3	$\geq 0; < 1$	1.945	0.985–3.838	0.055
	4	$\geq 1; < 2$	1.495	0.454–4.929	0.509
	5	≥ 2	-	-	
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	1	≤ -1.5	1	(Referenz)	
	2	$> -1.5; \leq -1$	1.241	0.869–1.772	0.236
	3	$> -1; \leq 0$	1.247	0.842–1.847	0.270
	4	> 0	1.935	0.987–3.792	0.055
Lee et al. (Lee et al., 2016)	1	≤ -4	1	(Referenz)	
	2	$> -4; \leq -2.5$	1.042	0.471–2.307	0.919
	3	$> -2.5; \leq -2$	1.394	0.609–3.194	0.432
	4	$> -2; \leq -0.5$	1.763	0.814–3.818	0.150
	5	> -0.5	1.682	0.690–4.101	0.253

Ergebnisse

Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	1	$\leq - 1.36$	1	(Referenz)	
	2	$- 1.35; - 0.53$	1.297	0.935–1.800	0.120
	3	$\geq - 0.52$	1.178	0.711–1.953	0.525
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	1	$< - 0.005$	1	(Referenz)	
	2	$\geq - 0.005; < 0.012$	1.893	0.460–7.795	0.377
	3	$\geq 0.012; < 0.026$	-	-	-
	4	≥ 0.026	1.744	0.905–3.361	0.097
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	1	$< - 1$	1	(Referenz)	
	2	$- 1; - 0.500$	1.276	0.847–1.923	0.244
	3	$- 0.499; - 0.001$	0.777	0.384–1.573	0.483
	4	≥ 0	1.789	0.974–3.285	0.061
	5	$> - 0.5$	-	-	-
Song et al. (Song et al., 2011a)	1	$\leq - 2.51$	1	(Referenz)	
	2	$> - 2.51; \leq - 1.68$	1.610	1.107–2.343	0.013
	3	$> - 1.68; \leq - 0.51$	1.678	1.188–2.370	0.003
	4	$> - 0.51; \leq 0.73$	1.365	0.745–2.499	0.314
	5	> 0.73	3.552	1.430–8.825	0.006
Sun et al. (Sun et al., 2010)	1	$\leq - 1.500$	1	(Referenz)	
	2	$- 1.499; - 1.000$	1.231	0.862–1.759	0.253
	3	$- 0.999; - 0.500$	1.376	0.900–2.104	0.141
	4	$- 0.499; 0$	0.959	0.497–1.850	0.900
	5	> 0	1.901	0.969–3.730	0.062
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	1	$< - 1.125$	1	(Referenz)	
	2	$- 1.125; - 0.251$	1.041	0.722–1.501	0.830
	3	$- 0.250; 0.749$	1.972	1.025–3.792	0.042
	4	≥ 0.750	2.450	1.026–5.851	0.044
Wang et al. (Wang et al., 2013)	1	$< - 2.2$	1	(Referenz)	
	2	$- 2.2; < - 1.1$	1.463	1.069–2.002	0.017
	3	$- 1.1; < 0$	1.340	0.901–1.994	0.148
	4	$0; < 1.1$	2.191	1.138–4.218	0.019
	5	≥ 1.1	3.314	0.429–25.595	0.251
Wang et al. (Wang et al., 2011)	1	$\leq - 2.5$	1	(Referenz)	
	2	$> - 2.5; \leq - 1$	1.573	1.143–2.165	0.005
	3	$> - 1; \leq 0.9$	1.666	1.101–2.520	0.016
	4	> 0.9	2.165	0.640–7.327	0.214
Wu et al. (Wu et al., 2015)	1	$\leq - 1.46$	1	(Referenz)	
	2	$- 1.45; - 1.17$	1.409	0.925–2.147	0.110
	3	$- 1.16; - 0.73$	1.386	0.900–2.137	0.139
	4	$\geq - 0.72$	1.357	0.889–2.069	0.157
Xu et al. (Xu et al., 2017)	1	$\leq - 2.80$	1	(Referenz)	
	2	$> - 2.80; \leq - 1.60$	1.509	1.035–2.201	0.033
	3	$> - 1.60; \leq - 0.31$	1.595	1.087–2.339	0.017
	4	$> - 0.31$	2.965	1.632–5.387	0.0004

Xu et al. (Xu et al., 2013)	1	< - 1	1	(Referenz)	
	2	- 1.000; - 0.501	1.294	0.857–1.952	0.220
	3	- 0.500; - 0.001	0.796	0.392–1.617	0.528
	4	0; 0.499	1.452	0.636–3.314	0.376
	5	≥ 0.500	2.396	0.998–5.756	0.051
Yang et al. (Yang et al., 2017)	1	≤ - 1.43	1	(Referenz)	
	2	> - 1.43; ≤ - 1.20	1.447	0.898–2.332	0.129
	3	> - 1.20; ≤ - 0.69	1.356	0.912–2.018	0.133
	4	> - 0.69	1.307	0.853–2.003	0.219
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	1	≤ - 1	1	(Referenz)	
	2	- 0.999; - 0.500	1.317	0.874–1.985	0.188
	3	- 0.499; 0.500	0.990	0.566–1.733	0.973
	4	> 0.500	2.468	1.028–5.927	0.043

Tabelle 14: Gesamtüberleben abhängig von der LODDS-Klassifikation. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft der klassischen N-Kategorie des TNM-Systems ergab die Cox-Analyse in unserem Modell keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Von den untersuchten vorgeschlagenen Grenzwerten der LNR-Klassifikationen ergaben nur die LNR-Klassifikation von Arslan et al., Chan et al. und Fang et al. in der Cox- Analyse statistische signifikante Ergebnisse (p-Werte < 0.05 allen vorgeschlagenen Grenzwertgruppen) (Arslan et al., 2014; Chang et al., 2012; Fang et al., 2017). Hinsichtlich der untersuchten LODDS-Klassifikationen zeigten sich bei den LODDS-Grenzwerten von Amini et al., Calero et al., Fortea-Sanchis et al. und Xu et al. statistische signifikante Ergebnisse in der Cox-Analyse (p-Werte < 0.05 in allen vorgeschlagenen Grenzwertgruppen) (Calero et al., 2015; Amini et al., 2016, 2015; Xu et al., 2017; Fortea-Sanchis et al., 2018;).

Die Diskriminationsfähigkeit der verschiedenen LNR- und LODDS-Klassifikationen wurde mit der Diskriminationsfähigkeit der N-Kategorie des TNM-Systems mittels C-Statistik verglichen. Von den untersuchten vorgeschlagenen Grenzwerten der LNR-Klassifikationen ergaben nur die LNR-Grenzwerte von Arslan et al. (Pc = 0.0421453) signifikante Ergebnisse in der C-Statistik (Arslan et al., 2014). Von den untersuchten LODDS-Klassifikationen ergaben die LODDS-Grenzwerte von Calero et al. (Pc = 0.0328635), Cao et al. (Pc = 0.0335283) and He et al. (Pc = 0.0443455) signifikante Ergebnisse in der C-Statistik (Calero et al., 2015, Cao et al., 2019, He et al., 2018). Die Ergebnisse der C-Statistik sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt.

Studie	C- Statistik	C _{SE}	Delta C	P _c
LNR Agnes (Agnes et al., 2019)	0.6364693	0.0208194	0.0152308	0.1194603
LNR Arslan (Arslan et al., 2014)	0.6390056	0.0213279	0.0177670	0.0421453
LNR Bagante (Bagante et al., 2016)	0.6218198	0.0219973	0.0005812	0.4713599
LNR Calero (Calero et al., 2015)	0.6244221	0.0219783	0.0031835	0.3442393
LNR Cao (Cao et al., 2019)	0.6211064	0.0219581	- 0.0001321	0.5072421
LNR Chang (Chang et al., 2012)	0.6409078	0.0206831	0.0196692	0.0588528
LNR Conci (Conci et al., 2017)	0.6245013	0.0220587	0.0032628	0.3365385
LNR Fang (Fang et al., 2017)	0.6340916	0.0210495	0.0128530	0.1419451
LNR Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	0.6221104	0.0223456	0.0008718	0.4603308
LNR Huang (Huang et al., 2016)	0.6186891	0.0223129	- 0.0025495	0.6157067
LNR Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016)	0.6340387	0.0209895	0.0128002	0.1536905
LNR La Torre (la Torre et al., 2014)	0.6245938	0.0216094	0.0033553	0.3542798
LNR Lee (Lee et al., 2016)	0.6366807	0.0207697	0.0154421	0.1053879
LNR Liu (Liu et al., 2013)	0.6355182	0.0209761	0.0142797	0.1293472
LNR Malleo (Malleo et al., 2020)	0.6258751	0.0215936	0.0046366	0.3110239
LNR Negi (Negi et al., 2011)	0.6196270	0.0219352	- 0.0016116	0.5801421
LNR Riediger (Riediger et al., 2016)	0.6336689	0.0208742	0.0124303	0.1443088
LNR Rosenberg (Zhang et al., 2020)	0.6239465	0.0215908	0.0027080	0.3833184
LNR Smith (Smith et al., 2014)	0.6326649	0.0210261	0.0114264	0.1701391
LNR Song (Song et al., 2011)	0.6321101	0.0209902	0.0108716	0.1631999
LNR Sun (Sun et al., 2010)	0.6232464	0.0218289	0.0020079	0.4033919
LNR Wang (Wang et al., 2008)	0.6273810	0.0211816	0.0061425	0.2792208
LNR Wang (Wang et al., 2011)	0.6211857	0.0219768	- 0.0000528	0.5026851
LNR Xu (Xu et al., 2017)	0.6294550	0.0213743	0.0082164	0.2154295
LNR Zhou (Zhou et al., 2016)	0.6197987	0.0223085	- 0.0014399	0.5667048
N category	0.6212385	0.0218488	0.0000000	NA

NA, nicht anwendbar

Tabelle 15: C-Statistik als Maß der Modelldiskriminierung für verschiedene LNR-Klassifikationen im Vergleich zur N-Kategorie für das gesamte Patientenkollektiv, Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	C- Statistik	C _{SE}	Delta C	p _c
Amini et al. (Amini et al., 2015)	0.6318195	0.0211029	0.0105810	0.1748382
Amini et al. (Amini et al., 2016)	0.6375921	0.0214959	0.0163536	0.0614668
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	0.6346067	0.0207568	0.0133682	0.1267251
Calero et al. (Calero et al., 2015)	0.6404586	0.0215789	0.0192201	0.0328635
Cao et al. (Cao et al., 2019)	0.6418457	0.0211808	0.0206071	0.0335283
Cao et al. (Cao et al., 2016)	0.6185702	0.0222217	- 0.0026684	0.6212371

Chang et al. (Chang et al., 2012)	0.6206969	0.0218971	- 0.0005416	0.5213252
Conci et al. (Conci et al., 2017)	0.6245674	0.0218755	0.0033288	0.3689825
Fang et al. (Fang et al., 2017)	0.6200761	0.0222450	- 0.0011625	0.5543410
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	0.6331669	0.0210573	0.0119284	0.1570066
He et al. (He et al., 2018)	0.6405511	0.0211159	0.0193126	0.0443455
Huang et al. (Huang et al., 2016)	0.6185041	0.0222723	- 0.0027344	0.6232704
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	0.6223878	0.0219051	0.0011492	0.4499498
Lee et al. (Lee et al., 2016)	0.6379224	0.0209451	0.0166838	0.0735181
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	0.6218594	0.0219581	0.0006209	0.4714418
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017b)	0.6168926	0.0222692	- 0.0043460	0.6892700
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	0.6182928	0.0221902	- 0.0029458	0.6277033
Song et al. (Song et al., 2011)	0.6388999	0.0210377	0.0176614	0.0656073
Sun et al. (Sun et al., 2010)	0.6217141	0.0217800	0.0004755	0.4793164
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	0.6230086	0.0219990	0.0017701	0.4271036
Wang et al. (Wang et al., 2013)	0.6249505	0.0214143	0.0037119	0.3649508
Wang et al. (Wang et al., 2011)	0.6375789	0.0211583	0.0163404	0.0742148
Wu et al. (Wu et al., 2015)	0.6261658	0.0216889	0.0049272	0.3073879
Xu et al. (Xu et al., 2017)	0.6200365	0.0222427	- 0.0012021	0.5536899
Xu et al. (Xu et al., 2013)	0.6380809	0.0211336	0.0168424	0.0609815
Yang et al. (Yang et al., 2017)	0.6267206	0.0215700	0.0054820	0.2834110
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	0.6227709	0.0222931	0.0015323	0.4309522
N category	0.6212385	0.0218488	0.0000000	NA

NA, nicht anwendbar

Tabelle 16: C-Statistik als Maß der Modelldiskriminierung für verschiedene LODDS-Klassifikationen im Vergleich zur N-Kategorie für das gesamte Patientenkollektiv Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Die Ergebnisse der Cox-Analyse und der C-Statistik für das gesamte Patientenkollektiv sind in den Tabellen 16, 17 und 18 zusammengefasst. Von den verschiedenen LNR- und LODDS-Klassifikationen erreichten lediglich die LNR-Grenzwerte von Arslan et al. und die LODDS-Grenzwerte von Calero et al. sowohl in der Cox-Analyse als auch in der C-Statistik statistisch signifikante Ergebnisse (Calero et al., 2015; Arslan et al., 2014). Nur diese beiden neuen Lymphknotenklassifikationen erwiesen sich im gesamten Patientenkollektiv der klassischen N-Kategorie des TNM-Systems überlegen.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N -Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 17: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	p_c < 0.05	p_{HR} < 0.05	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	JA	JA	JA
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	NEIN	JA	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	JA
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	JA
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	JA
Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	JA	NEIN
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	JA
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 18: Darstellung der LNR-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	p_c < 0.05	p_{HR} < 0.05	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	JA	JA
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2019)	JA	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	JA	JA
He et al. (He et al., 2018)	JA	NEIN	NEIN
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Lee et al. (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	NEIN	JA	JA
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 19: Darstellung der LODDS-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (pc), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für das gesamte Patientenkollektiv. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Wie bereits erwähnt, sind Tumorlokalisierung, M-Status und R-Status im Gegensatz zu Alter, Geschlecht, T-Stadium und neoadjuvanter Therapie signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Aus diesem Grund wurde die Diskriminationsfähigkeit sowie die prognostische Aussagekraft mittels Cox-Analyse und C-Statistik auch in den folgenden Untergruppen durchgeführt: Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreaskopf oder -körper, Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreasschwanz, Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen (M0-Status), Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen (M1-Status), Patientinnen und Patienten mit R0-resezierten Tumoren sowie Patientinnen und Patienten mit mindestens R1-resezierten Tumoren. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 19-36 zusammengefasst.

Die obigen Ergebnisse verdeutlichen, dass die Grenzwerte der LODDS-Klassifikation von Calero et al. (Calero et al., 2015) und die Grenzwerte der LNR-Klassifikation von Arslan et al. (Arslan et al., 2014a) die einzigen alternativen Lymphknotenklassifikationen waren, die sowohl graduell ansteigende Hazard Ratios in einigen untersuchten Untergruppen von Patientinnen und Patienten als auch eine signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit als die N-Kategorie des TNM-Systems im gesamten Patientenkollektiv aufwiesen. Keine alternative LNR-Klassifikation außer die von Arslan et al. zeigte statistisch signifikante Ergebnisse, weder im gesamten Patientenkollektiv noch in einer Untergruppe von Patientinnen und Patienten (Arslan et al., 2014). Die vorgeschlagenen alternativen LODDS-Lymphknotenklassifikationen von

Cao et al., Wang et al. und Xu et al. zeigten nur in bestimmten Untergruppen von Patientinnen und Patienten eine höhere Diskriminationsfähigkeit und prognostische Aussagekraft als die N-Kategorie des TNM-Systems (Cao et al., 2009; Wang et al., 2013; Xu et al., 2013).

Die Gesamtleistung der N-Kategorie des TNM-Systems ist nicht optimal, wobei der N1-Status in der Cox-Regression für die Untergruppe von Patientinnen und Patienten mit positiven Resektionsrändern signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war. Darüber hinaus war keine der alternativ vorgeschlagenen Lymphknotenklassifikationen der N-Kategorie des TNM-Systems in diesen Untergruppen überlegen: Patientinnen und Patienten mit Tumor im Pankreasschwanz, Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen und Patientinnen und Patienten mit positiven Resektionsrändern. Bemerkenswert ist jedoch, dass die LODDS-Klassifikation von Calero et al. statistisch signifikante Ergebnisse im gesamten Patientenkollektiv und in folgenden Untergruppen zeigte: Patientinnen und Patienten mit einem Tumor im Pankreaskopf, Erkrankte ohne Fernmetastasen und Betroffene mit negativen Resektionsrändern. Im Gegensatz dazu zeigte die LNR-Klassifikation von Arslan et al. keine statistisch signifikanten Ergebnisse für die Untergruppe der Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen (Arslan et al., 2014). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die LODDS-Klassifikation von Calero et al. als endgültiges Modell implementiert.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 20: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor in Pankreaskopf bzw. -korpus**. Die Tabelle basiert auf Prassas et al., 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	JA	JA	JA
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	JA
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	JA	JA	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	JA
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	JA
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	JA
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	JA
Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	JA
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	JA
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 21: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreaskopf bzw.-korpus**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	JA	JA
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2019)	JA	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	JA	JA
He et al. (He et al., 2018)	JA	NEIN	NEIN
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee et al. (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	NEIN	JA	JA
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 22: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreaskopf bzw. -korpus**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	JA

Tabelle 23: Darstellung der N-Klassifikationen und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreasschwanz**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	NEIN
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 24: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreasschwanz**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	JA
Cao et al. (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	JA
He et al. (He et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee et al. (Lee et al., 2016)	JA	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 25: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (PHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **Tumor im Pankreasschwanz**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 26: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (pHR) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	JA
Arslan (Arslan et al., 2014)	NEIN	JA	JA
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	JA
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	NEIN	JA	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	JA
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	JA
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	JA
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	JA
Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	JA
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	JA
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	JA	JA
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA

Tabelle 27: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	JA	JA
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	JA	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2019)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	JA
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA

Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	JA	JA
He et al. (He et al., 2018)	JA	NEIN	JA
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA
Lee et al. (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	JA
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	JA	JA	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	NEIN	JA
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	JA	JA
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	JA	NEIN	JA
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	JA

Tabelle 28: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 29: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M1-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	NEIN
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN

Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 30: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
He et al. (He et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee et al. (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 31: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **M(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 32: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	JA	JA	JA
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	JA	NEIN	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	JA	JA
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	JA
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	JA
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Malleo (Malleo et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	JA	NEIN
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	NEIN	NEIN	NEIN
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	JA
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 33: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	JA	JA
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	JA	JA
Calero et al. (Calero et al., 2015)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2019)	JA	JA	JA
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN

Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	JA	JA
He et al. (He et al., 2018)	JA	NEIN	JA
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee et al. (Lee et al., 2016)	JA	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	JA	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2013)	JA	JA	JA
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	JA
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	JA
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	JA	JA	JA
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Zhou et al. (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 34: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R0-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Klassifikation	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
N-Kategorie	Referenz	NEIN	NEIN

Tabelle 35: Darstellung der N-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Agnes (Agnes et al., 2019)	JA	NEIN	NEIN
Arslan (Arslan et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci (Conci et al., 2017)	NEIN	JA	NEIN
Fang (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui (Jian-hui et al., 2016b)	NEIN	NEIN	NEIN
La Torre (la Torre et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Liu (Liu et al., 2013)	JA	NEIN	NEIN
Malleo (Malleo et al., 2020)	JA	NEIN	NEIN
Negi (Negi et al., 2011)	NEIN	JA	JA

Riediger (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Rosenberg (Zhang et al., 2020)	JA	NEIN	NEIN
Smith (Smith et al., 2014)	NEIN	NEIN	NEIN
Song (Song et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun (Sun et al., 2010)	NEIN	JA	NEIN
Wang (Wang et al., 2008)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu (Xu et al., 2017)	JA	NEIN	NEIN
Zhou (Zhou et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 36: Darstellung der LNR-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

Studie	$p_c < 0.05$	$p_{HR} < 0.05$	Incr. HR
Amini et al. (Amini et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Amini et al. (Amini et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Bagante et al. (Bagante et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Calero et al. (Calero et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2019)	NEIN	NEIN	NEIN
Cao et al. (Cao et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Chang et al. (Chang et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Conci et al. (Conci et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fang et al. (Fang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Fortea-Sanchis et al. (Fortea-Sanchis et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
He et al. (He et al., 2018)	NEIN	NEIN	NEIN
Huang et al. (Huang et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Jian-Hui et al. (Jian-hui et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Lee et al. (Lee et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Persiani et al. (Persiani et al., 2012)	NEIN	NEIN	NEIN
Ramacciato et al. (Ramacciato et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Riediger et al. (Riediger et al., 2016)	NEIN	NEIN	NEIN
Song et al. (Song et al., 2011a)	NEIN	NEIN	NEIN
Sun et al. (Sun et al., 2010b)	NEIN	NEIN	NEIN
Toth et al. (Tóth et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Wang et al. (Wang et al., 2011)	NEIN	NEIN	NEIN
Wu et al. (Wu et al., 2015)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN
Xu et al. (Xu et al., 2013)	NEIN	NEIN	NEIN
Yang et al. (Yang et al., 2017)	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 37: Darstellung der LODDS-Klassifikation und ihrer statistischen Signifikanz (JA/NEIN) bezüglich C-Statistik (p_c), Cox-Regression (p_{HR}) und aufsteigender HR-Werte parallel zu den sortierten Risikogruppen (Incr. HR) für Patientinnen und Patienten mit **R(+)-Status**. Die Tabelle basiert auf Prassas et. al, 2022.

4.6 Erstellung eines Nomogramms

Für die Erstellung des endgültigen Modells wurden die fünf unabhängigen Variablen (Alter, Lokalisation, Fernmetastasierung, Differenzierung und Resektionsrand) des multivariaten Basismodells mit einem p-Wert $< 0,1$ in der Cox-Analyse und die Grenzwerte der vorgeschlagenen LODDS-Klassifikation von Calero et al. verwendet. Basierend auf diesem endgültigen Modell wurde ein Nomogramm von 125 zufällig ausgewählten Patientinnen und Patienten erstellt (Abbildung 4) (Calero et al., 2015). Nach diesem Nomogramm erreichte ein 51-jähriger Patient (45 Punkte) mit R0-reseziertem (0 Punkte) und mäßig differenziertem (10 Punkte) PDAC des Pankreaskopfes (12,5 Punkte), LODDS-Calero Subkategorie 3 (27,5 Punkte) ohne Fernmetastasen (M0; 0 Punkte) insgesamt 95 Punkte, was einer 1-, 3- und 5-Jahres-OS-Wahrscheinlichkeit von 85%, 60% bzw. 45% entspricht. Der C-Index betrug 0,741 (SE 0,033) und die interne Validierung unseres Modells durch Bootstrap-Resampling zeigte einen parallelen Kurvenverlauf zur diagonalen Ideallinie, was eine gute Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Ereignissen unterstreicht.

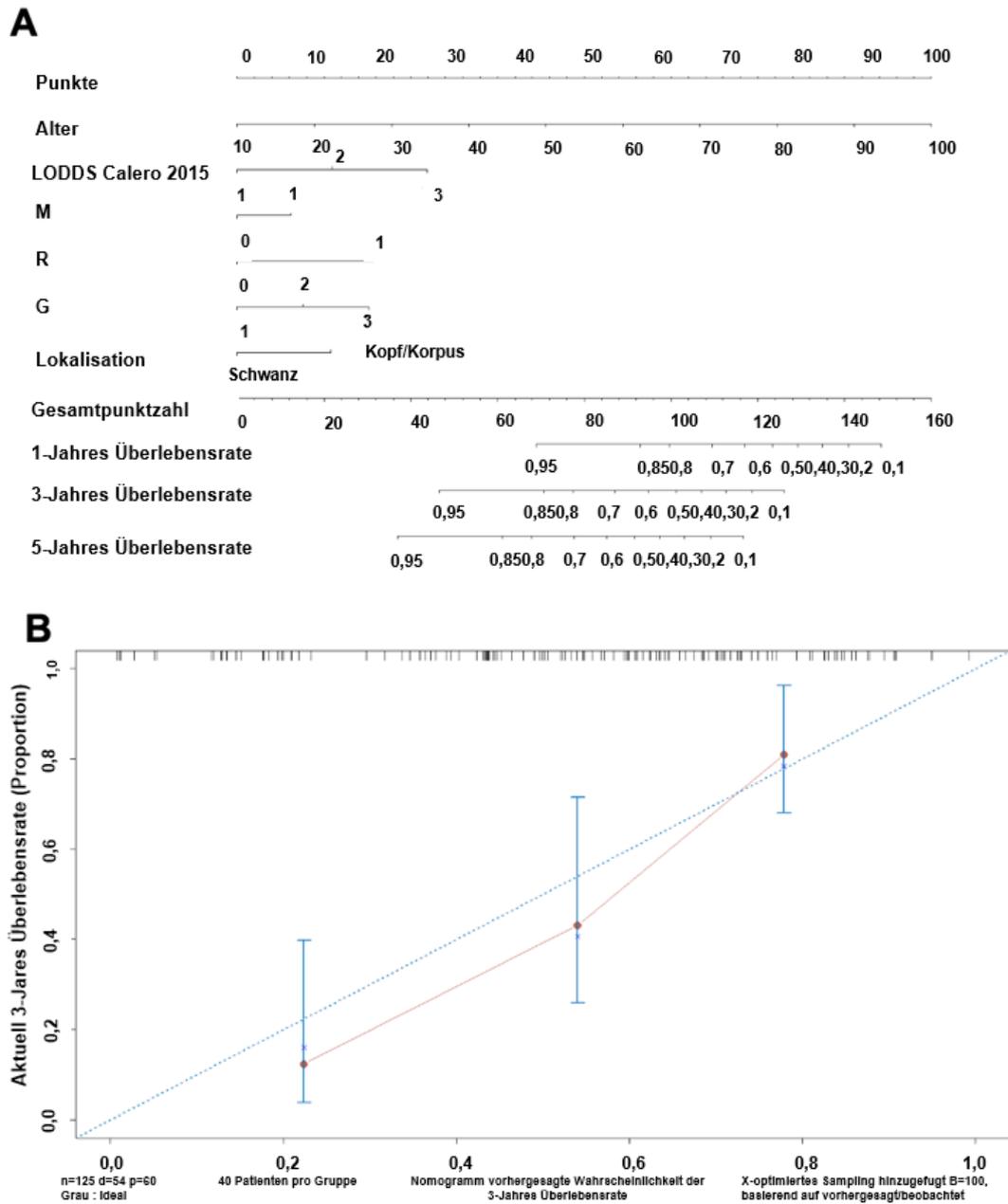


Abb. 5: Nomogramm. Das Modell für das Nomogramm wurde von den unabhängigen Variablen (Alter, Vorhandensein von Fernmetastasen, Resektionsrandstatus, Grading Tumorlokalisation) sowie den Grenzwerten der LODDS-Klassifikation von Calero und der 1-, 3- bzw. 5- Jahres-Überlebensrate erstellt (A) (Calero et al., 2015). Das endgültige Modell wurde durch Bootstrapsampling (B = 100-mal) basierend auf dem vorliegenden Datensatz und durch Bewertung der Kalibrierungskurven (B) validiert. Diese Abbildung wurde vorab veröffentlicht in: Prassas et. al (2022)

5. Diskussion

Das Adenokarzinom des Pankreas gehört zu den tödlichsten Krebsarten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 1 und 5 %; nur wenige Erkrankte überleben darüber hinaus. Die radikale chirurgische Resektion ist die einzige kurative Option und kann die 5-Jahres-Überlebensrate um bis zu 15–25 % erhöhen. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist in mehreren Studien mit einer ungünstigen Prognose und einem kürzeren Überleben assoziiert (Riediger et al., 2009; Karaca und Coker, 2019;). Während ein negativer Lymphknotenstatus zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von 25 bis 30 % führt, geht ein positiver Lymphknotenstatus mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10 % einher (Warschkow et al., 2017).

Es bestehen Hinweise in der Literatur, dass die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten beim Adenokarzinom des Pankreas einen linearen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen und Patienten hat. (Slidell et al., 2008). Aus diesem Grund wurde die erweiterte Lymphadenektomie als Ergänzung zur Pankreatoduodenektomie vorgeschlagen, um das Langzeitüberleben von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas zu verbessern. Das bedeutet, dass zusätzlich zur Standard-Lymphadenektomie die Entfernung der Lymphknoten bis zum Leberhilus und der paraaortalen Lymphknoten vom Zwerchfell bis zur Höhe der A. mesenterica inferior empfohlen wurde. In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren ein Trend zur Beschränkung der komplexen Pankreaschirurgie auf spezialisierte Pankreaszentren zu beobachten. Dies verbessert nachweislich nicht nur den kurzfristigen postoperativen Verlauf, sondern auch das langfristige Überleben der Patientinnen und Patienten (Robinson et al., 2012b).

Diese Ansicht wird durch die vorliegende Arbeit unterstützt. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden in einem tertiären Überweisungszentrum behandelt. Dabei wurde die erweiterte Lymphadenektomie favorisiert. Dies spiegelt sich in der Anzahl der entfernten Lymphknoten des Kollektivs mit einem Median von 27 resezierten Lymphknoten wider. Damit ein Lymphknotenklassifikationsschema umfassend und sinnvoll eingesetzt werden kann, ist neben seiner Gestaltung eine hohe Qualität der Operation Voraussetzung. Alle

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden von erfahrenen Chirurginnen und Chirurgen operiert.

Die TNM-Klassifikation der AJCC und der UICC, die am weitesten verbreitete Klassifikation für die Einschätzung des Lymphknotenstadiums der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, orientiert sich an der Anzahl der positiven Lymphknoten. Trotz ihrer Änderung in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation für Pankreaskarzinome, ist die N-Kategorie des TNM-Systems immer noch anfällig für eine Unterschätzung des Lymphknotenstadiums, insbesondere, wenn sie mit einer insuffizienten Lymphadenektomie erklärt werden kann. (Wang *et al.*, 2013). Radikalere Lymphknotenresektionen mit einer höheren Anzahl entnommener Lymphknoten können zum Nachweis einer gesteigerten Zahl positiver Lymphknoten und somit zu einem sogenannten „Up-Staging“ des Patienten führen. Um das Lymphknoten-Staging der Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom zu optimieren, wurden daher zwei neue Lymphknotenklassifikationen vorgeschlagen und untersucht, die LNR- und die LODDS-Klassifikation, (Ramacciato *et al.*, 2017b)

Die LNR-Klassifikation ist nicht immer von der Anzahl der entfernten Lymphknoten beeinflusst. Ist jedoch keiner der entfernten Lymphknoten betroffen, entsteht ein Verhältnis der metastatischen Lymphknoten von 0, unabhängig von der Anzahl der entfernten Lymphknoten. In diesem Fall ist leider keine weitere Stratifizierung der Patientinnen und Patienten durch die LNR-Klassifikation möglich, weswegen kein großer Unterschied zwischen der LNR-Klassifikation und der N-Kategorie des TNM-Systems bei negativem Nodalstatus besteht. Das Gleiche gilt, wenn alle entfernten Lymphknoten betroffen sind (Song *et al.*, 2011; Fang *et al.*, 2017; Ramacciato *et al.*, 2017). Um dieses Problem zu beherrschen, wurde von Wang *et al.* und Sun *et al.* die alternative LODDS-Klassifikation vorgeschlagen und untersucht (Sun *et al.*, 2010b; Wang *et al.*, 2008). Im Vergleich zur LNR-Klassifikation reagiert die LODDS-Klassifikation bei negativem Lymphknotenstatus empfindlicher auf die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten (Smith *et al.*, 2014).

Für gastrointestinale Tumoren wurden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Grenzwerte für LNR und LODDS eingeführt. Obwohl die Überlegenheit der LNR- und LODDS-Klassifikationen gegenüber der N-Kategorie des TNM-Systems in der Literatur belegt ist, muss beachtet werden, dass sowohl LNR als auch LODDS

kontinuierliche Variablen sind und für eine bessere Praktikabilität in der Klinik definierte Grenzwerte festgelegt werden sollten (Gu et al., 2021).

Derzeit ist die prognostische Aussagekraft und Diskriminationsfähigkeit der vorgeschlagenen alternativen LNR- und LODDS-Klassifikationen in Bezug auf das Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom unklar. In der Literatur gibt es derzeit nur wenige Studien, in denen die prognostische Aussagekraft der Vielzahl von LNR- und LODDS-Klassifikationen beim Pankreaskarzinom untersucht wurde. (Ia Torre et al., 2014; Riediger et al., 2016, 2009; Lahat et al., 2016; Ramacciato et al., 2017; Aoyama et al., 2018; You et al., 2019).

In der Studie von Riediger et al. wurde die prognostische Aussagekraft der LNR-Lymphknotenklassifikation bei Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas untersucht. Die von Riediger et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht aus vier Unterkategorien, die durch die Grenzwerte 0,2 und 0,3 definiert sind ($LNR < 0,2$; $LNR \geq 0,2$; $LNR < 0,3$; $LNR \geq 0,3$). Im Patientenkollektiv von Riediger et al. war die LNR-Klassifikation der stärkste Prädiktor für das Überleben (Riediger et al., 2009).

Riediger et al. publizierten 2016 eine weitere Studie, in der die prognostische Aussagekraft der LNR- und LODDS-Klassifikation bei Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem, im Pankreaskopf lokalisiertem Adenokarzinom des Pankreas untersucht wurde. Die in dieser Studie vorgeschlagene Klassifikation besteht aus drei Unterkategorien für die LNR-Klassifikation ($LNR < 0,1$; $LNR 0,1-0,199$; $LNR \geq 0,2$). Für die LODDS-Klassifikation untersuchten Riediger et al. zwei verschiedene Grenzwerte. Zunächst wurden die Patientinnen und Patienten in drei Unterkategorien ($LODDS \leq 1$; $1 < LODDS < 0,5$; $LODDS > 0,5$) und anschließend in vier Gruppen ($LODDS \leq -1$; $-1 < LODDS < -0,5$; $-0,5 < LODDS < -0,001$; $LODDS > 0$) eingeteilt. Im Patientenkollektiv von Riediger et al. waren sowohl die LNR als auch die LODDS-Klassifikation bessere Prädiktoren für das Überleben von Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreaskopfes als die N-Kategorie der TNM-Klassifikation. Darüber hinaus zeigte die LODDS-Klassifikation in diesem Patientenkollektiv keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der LNR-Klassifikation. Daher kann die Verwendung der LODDS-Klassifikation zur Vorhersage des Überlebens nach Resektion des Adenokarzinoms des Pankreaskopfes nicht zweifelsfrei empfohlen werden.

Es ist interessant, dass die Arbeitsgruppe von Riediger in dieser Studie andere Grenzwerte benutzt, als in der im Jahr 2009 veröffentlichten (Riediger et al., 2016b).

In der Studie von la Torre et al. wurde begutachtet, ob die prognostische Aussagekraft des LODDS bei Patientinnen und Patienten mit R0-reseziertem Adenokarzinom des Pankreas der Anzahl der pLN und der LNR überlegen ist. Die von la Torre et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht bei der LNR-Klassifikation aus vier Unterkategorien (0; 0-0,199; 0,2-0,399; > 0,4) und bei der LODDS-Klassifikation aus fünf Unterkategorien ($\text{LODDS} \leq -1,5$; $-1,5 < \text{LODDS} \leq -1,0$; $-1,0 < \text{LODDS} \leq 0,5$; $0,5 < \text{LODDS} \leq 0$; $\text{LODDS} > 0$). Im Patientenkollektiv von la Torre et al. waren sowohl die LNR- als auch die LODDS-Klassifikation bessere Prädiktoren für das Überleben von Patientinnen und Patienten mit R0-reseziertem Adenokarzinom des Pankreas als die N-Kategorie der TNM-Klassifikation. Zudem zeigt die Studie von La Torre et al., dass die vorgeschlagene LODDS Klassifikation im Vergleich zur LNR Klassifikation eine bessere prognostische Stratifizierung von Patientinnen und Patienten ohne befallene Lymphknoten ermöglicht (La Torre et al., 2014).

In der Studie von Lahat et al. wurde der prognostische Wert von tLN und pLN mit dem von LNR und LODDS verglichen. Die von Lahat et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht bei der LNR-Klassifikation aus zwei Unterkategorien ($\text{LNR} < 3$; $\text{LNR} \geq 3$) und bei der LODDS-Klassifikation aus vier Untergruppen ($\text{LODDS} \leq -1,5$; $-1,5 < \text{LODDS} \leq -1,0$; $-1,0 < \text{LODDS} \leq -0,5$; $\text{LODDS} > -0,5$). Wie Lahat et al. zeigen konnten, hat eine höhere Anzahl entfernter Lymphknoten bei Patientinnen und Patienten mit positivem Lymphknotenstatus keine prognostische Relevanz, obwohl dadurch ein genaueres Lymphknotenstaging möglich ist. Auch die prognostische Relevanz von pLN, LNR und LODDS war in dieser Studie begrenzt (Lahat et al., 2016).

Die Studie von Ramacciato et al. untersuchte den prognostischen Wert und die Diskriminationsfähigkeit von LNR und LODDS bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas mit Pfortaderinfiltration. Die von Ramacciato et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht bei der LNR-Klassifikation aus vier Subkategorien (0; 0,01-0,2; 0,21-0,4; > 0,4) und bei der LODDS-Klassifikation aus vier Untergruppen ($\text{LODDS} < -0,005$; $-0,005 \leq \text{LODDS} < 0,012$; $0,012 \leq \text{LODDS} < 0,026$; $\text{LODDS} \geq 0,026$). Im Patientenkollektiv von Ramacciato et al. zeigte sich keine Überlegenheit eines der Lymphknotenklassifikationssysteme (Ramacciato et al., 2017)

Aoyama et al. untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben (OS), dem rezidivfreien Überleben und der LNR bei kurativ reseziertem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse unter adjuvanter Therapie gibt. Die von Aoyama et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht aus zwei Unterkategorien, die durch den Grenzwert 0,1 definiert sind ($LNR \geq 0,1$; $LNR < 0,1$). Die Studie von Aoyama et al. zeigte, dass die LNR ein unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bei Patientinnen und Patienten mit kurativem chirurgischem Eingriff und anschließender adjuvanter Chemotherapie bei Adenokarzinom des Pankreas ist. (Aoyama et al., 2018).

In der Studie von You et al. wurde die prognostische Aussagekraft der N-Kategorie des TNM-Systems sowie der LNR und LODDS bei Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas untersucht, die anschließend eine adjuvante Therapie erhielten. Die von You et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht aus jeweils vier Unterkategorien für die LNR- und die LODDS-Klassifikation. Die Unterkategorien für die LNR-Klassifikation basieren auf den von Ramacciato et al. vorgeschlagenen Grenzwerten (0; 0,01-0,2; 0,21-0,4; $> 0,4$) und die für LODDS auf Quantilen (Ramacciato et al., 2017a). Im Patientenkollektiv von You et al. zeigten sowohl die N-Kategorie des TNM-Systems als auch die LNR- und LODDS-Klassifikation eine gute prognostische Aussagekraft für das Überleben von Patientinnen und Patienten mit R0-reseziertem Adenokarzinom des Pankreas. Darüber hinaus zeigt die Studie von You et al., dass die LNR-Klassifikation im Vergleich zu den beiden anderen Klassifikationen eine bessere prognostische Stratifizierung von Patientinnen und Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ermöglicht (You et al., 2019b).

Trotz der genannten Studien bleibt bislang offen, welche der publizierten Grenzwerte zur prognostischen Diskriminationsfähigkeit tatsächlich auf andere Patientenkollektive übertragbar und damit in der Praxis anwendbar sind (Lahat et al., 2016; Morales-Oyarvide et al., 2017; Persiani et al., 2012b; You et al., 2019). Die vorliegende Studie vergleicht nach derzeitigem Kenntnisstand erstmals die prognostische Diskriminationsfähigkeit der LNR- und LODDS-Klassifikation mit der klassischen N-Kategorie des TNM-Systems bei kurativ operiertem Pankreaskarzinom im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 319 Patientinnen und Patienten analysiert, die von 2003 bis 2020 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie aufgrund eines Pankreaskarzinoms in kurativer Intention operiert wurden. In diesem Patientenkollektiv besteht ein signifikanter und positiver Zusammenhang zwischen positiven Lymphknoten und den beiden alternativen Lymphknotenklassifikationen. Zudem sind das LNR und der LODDS als kontinuierliche Variablen mit Tumorstadium, Fernmetastasen, R1-Status und Tumorlokalisierung im Pankreaskopf bzw. -korpus assoziiert. Hingegen bestand kein Zusammenhang zwischen beiden alternativen Lymphknotenklassifikationen mit Alter, Geschlecht, T-Stadium und neoadjuvanter Therapie. Von den 25 untersuchten LNR- und den 27 betrachteten LODDS-Klassifikationen erwiesen sich im Patientenkollektiv nur die LNR-Grenzwerte von Arslan et al. und die LODDS-Cut-off-Werte von Calero et al. gegenüber der klassischen N-Kategorie als überlegen (Arslan et al., 2014b; Calero et al., 2015).

In der Studie von Arslan et al. wurde der prognostische Wert von LNR und LODDS primär bei Patientinnen und Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium I-III untersucht. Die von Arslan et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht aus drei Unterkategorien, die durch die Grenzwerte 0,05 und 0,20 definiert sind (LNR 0 ($\leq 0,05$); LNR 1 (0,05-0,20); LNR 2 ($> 0,20$)). Sowohl für die N-Kategorie als auch für die LNR und die LODDS-Klassifikation wurde ein positiver Zusammenhang mit der 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen und Patienten mit Kolonkarzinom gefunden. Allerdings zeigte sich im Patientenkollektiv von Arslan et al. keine Überlegenheit der prognostischen Aussagekraft der LNR-Klassifikation gegenüber der N-Kategorie des TNM-Systems (Arslan et al., 2014).

Interessanterweise zeigten sich dieselben Grenzwerte der LNR-Klassifikation von Arslan et al. gegenüber der N-Kategorie des TNM-Systems im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, und somit in einer anderen Tumorentität, als überlegen. Außerdem war die vorgeschlagene Klassifikation von Arslan et al. in der Untergruppe von Betroffenen mit Pankreaskopfkarcinomen, und in der der Erkrankten mit negativen Resektionsrändern der N-Kategorie des TNM-Systems überlegen. In der Untergruppe der Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen zeigte sich jedoch kein Unterschied in der prognostischen Aussagekraft zwischen der N-Kategorie des TNM-Systems und der vorgeschlagenen LNR-Klassifikation von Arslan et al. (Arslan et al., 2014b).

In der Studie von Calero et al. wurde die prognostische Aussagekraft der LNR und des LODDS bei Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom untersucht. Die von Calero et al. vorgeschlagene Klassifikation besteht aus vier Unterkategorien, definiert durch die Grenzwerte von -3 , -1 und 3 (LODDS 1 = -5 bis -3 ; LODDS 2 > -3 bis -1 ; LODDS 3 > -1 bis 3 ; LODDS 4 > 3 bis 5). Im Patientenkollektiv von Calero et al. gab es eine Überlegenheit der prognostischen Aussagekraft der LODDS-Klassifikation sowohl gegenüber der LNR-Klassifikation als auch der N-Kategorie des TNM-Systems, insbesondere, wenn eine insuffiziente Lymphadenektomie durchgeführt wurde (Calero et al., 2015).

In unserer Arbeit zeigte die LODDS-Klassifikation von Calero et al. statistisch signifikante Ergebnisse im gesamten Patientenkollektiv und in den folgenden Untergruppen: Patientinnen und Patienten mit Tumor, lokalisiert im Pankreaskopf, Erkrankte ohne Fernmetastasen und Betroffene mit negativen Resektionsrändern. Zu beachten ist, dass es im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie keine Teilnehmenden in der vierten Patientenuntergruppe gab, die durch $\text{LODDS} \geq 3$ definiert war. Somit wurde die ursprünglich von Calero et al. beschriebene Klassifikation für diese Arbeit modifiziert und die vierte Untergruppe ausgeschlossen. Trotz dieser Modifikation zeigen die LODDS-Grenzwerte von Calero statistisch signifikante Ergebnisse und verlieren bei den Patientinnen und Patienten dieser Studie weder ihre Diskriminationsfähigkeit noch ihre prognostische Aussagekraft. Sie können daher auf Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom angewendet werden.

Es sei darauf hingewiesen, dass kürzlich in der Studie von Prassas et al. die diskriminatorische Fähigkeit und prognostische Aussagekraft der Grenzwerte der LODDS-Klassifikation von Calero im Vergleich zur N-Kategorie des TNM-Systems bei Patientinnen und Patienten mit radikal reseziertem kolorektalem Karzinom im Stadium III nachgewiesen wurde (Calero et al., 2015). In der Studie von Prassas et al. wurden die prognostische Aussagekraft und die am besten geeigneten Grenzwerte der LNR- und LODDS-Klassifikation beim resezierbaren, nicht metastasierten Adenokarzinom des Kolons untersucht (Prassas et al., 2021). Im gesamten Patientenkollektiv von Prassas et al. konnte jedoch keiner der vorgeschlagenen Grenzwerte eine Überlegenheit gegenüber der N-Kategorie zeigen (Prassas et al., 2021). Lediglich in der Untergruppe der Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III zeigten zwei vorgeschlagene LNR-Klassifikationen (die von Fortea-Sanchis et al. und die von Lee et

al.) und fünf vorgeschlagene LODDS-Klassifikationen (die von Fortea-Sanchis et al., die von Calero et al., die von Bagante et al., die von Jian-Hui et al. und die von He et al.) im gesamten Patientenkollektiv eine Überlegenheit gegenüber der klassischen N-Kategorie des TNM-Systems. (Bagante et al., 2016; Calero et al., 2015; Fortea-Sanchis et al., 2018; He et al., 2018; Jian-hui et al., 2016c; Lee et al., 2016; Prassas et al., 2021).

In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte weder eine Überlegenheit der LNR-Klassifikation von Arslan et al. noch der LODDS-Klassifikation von Calero et al. gegenüber der klassischen N-Kategorie des TNM-Systems in der Untergruppe der Patientinnen und Patienten mit Tumorlokalisierung im Pankreasschwanz nachgewiesen werden (Arslan et al., 2014a; Calero et al., 2015). Allerdings war nur bei 28 der 319 Patientinnen und Patienten der Tumor im Pankreasschwanz lokalisiert, was die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in dieser Untergruppe erklären könnte. Achtundzwanzig Patientinnen und Patienten sind ein sehr kleines Patientenkollektiv, daher ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Untergruppe nicht ausreichend.

Die Leistung der untersuchten Lymphknotenklassifikationen im gesamten Patientenkollektiv ist von besonderem Interesse, da sie ihr praktisches Einsatzpotenzial im klinischen Alltag aufzeigt. Bemerkenswert ist, dass drei weitere alternative LODDS-Lymphknotenklassifikationen - die von Cao et al., Wang et al. und Xu et al. - in der Untergruppe der radikal resezierten Patientinnen und Patienten mit negativen Resektionsrändern eine höhere Trennschärfe und prognostische Aussagekraft aufweisen als die N-Kategorie des TNM-Systems (Wang et al., 2013; Xu et al., 2013; Cao et al., 2019;). Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu alternativen Lymphknotenklassifikationen und zeigen, dass eine weitere Stratifizierung in der Untergruppe von Patientinnen mit Gemeinsamkeiten, z.B. einem R0-Status, möglich ist. Dadurch konnten für diese Untergruppe andere Grenzwerte verwendet werden als für das gesamte Patientenkollektiv. Die Grenzwerte von Cao et al., Wang et al. und Xu et al. könnten diesbezüglich in Zukunft weiter untersucht werden (Wang et al., 2013; Xu et al., 2013; Cao et al., 2019).

Bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas ist die Rezidivrate auch nach R0-Resektion sehr hoch. Bei Patientinnen und Patienten mit R0/R1-Resektion und PT1-4/N0-1M0, einem ECOG Performance Status von 0 bis 1 und adäquatem Ernährungszustand wird derzeit eine adjuvante Therapie empfohlen. Eine

adjuvante Therapie ist somit bei fast allen Patientinnen und Patienten mit reseziertem Adenokarzinom erforderlich (Martin-Perez et al., 2020). Bei Patientinnen und Patienten mit reseziertem PDAC konnte in randomisierten Studien ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden. Eine 6-monatige adjuvante Therapie mit mFOLFIRINOX oder Gemcitabin oder Gemcitabin+Capecitabin oder Fluoropyrimidin (Fluorouracil plus Leucovorin oder S-1 in Japan) gilt als Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit reseziertem Adenokarzinom des Pankreas (Oettle et al., 2007 Conroy et al., 2018; Iyengar et al., 2021; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2021). Die jüngste klinische Studie zur adjuvanten Chemotherapie des Adenokarzinoms des Pankreas, die PRODIGE 24/CCTG PA.6-Studie, berichtete eine mediane Überlebenszeit von 54,4 Monaten und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 63,4% bei Patientinnen und Patienten, die nach kurativer Operation eine modifizierte Therapie mit Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Leucovorin (FOLFIRINOX) erhielten (Conroy et al., 2018a).

Trotz erheblicher Fortschritte in der adjuvanten Chemotherapie und der damit verbundenen Verbesserung der Überlebenszeiten nach kurativer Resektion bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas gibt es immer noch einen hohen Anteil von Erkrankten, deren Tumor unzureichend auf das angewandte Chemotherapieprotokoll anspricht und die unter Nebenwirkungen leiden. Zudem sind bei R0-resezierten Patientinnen und Patienten in der Regel weniger als vier Lymphknoten befallen (You et al., 2019a). Aus diesem Grund wäre eine Stratifizierung dieser Patientinnen und Patienten sinnvoll. (Klaiber et al., 2019a). Dadurch könnten neue untergruppenspezifische Protokolle hinsichtlich des geeigneten Chemotherapieeschemas und der Chemotherapiedauer entwickelt werden. Dies könnte zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenszeit und zu einer Reduktion der Nebenwirkungen führen. Dies könnte durch alternative Lymphknotenklassifikationen erreicht werden, wie sie von Calero et al. vorgeschlagen wurden (Calero et al., 2015).

Bei fast allen Patientinnen und Patienten mit reseziertem Adenokarzinom des Pankreas ist eine adjuvante Behandlung indiziert, um die Rezidivrate zu senken (Klaiber et al., 2019a). Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie wurde durch zahlreiche schlüssige randomisierte Studien überprüft und bestätigt, allerdings bleibt die Rolle der adjuvanten Radiotherapie unklar. Die randomisierten Studien, die diese Rolle bewerten, sind heterogen bzw. widersprüchlich und verwenden meist veraltete Behandlungstechniken

sowie -geräte. Dies erschwert es, die Rolle der Strahlentherapie in diesem Zusammenhang klar zu definieren (Nehlsen und Goodman, 2021). Das Gleiche gilt für die Radiochemotherapie. Randomisierte Studien wie die Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) und Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Single-Center-Analysen, Metaanalysen oder gepoolte Analysen und Tumorregisterstudien beschreiben ein verbessertes Gesamtüberleben nach postoperativer Radiochemotherapie. Andererseits berichtet die Studie der European Study Group for Pancreatic Cancer-1 (ESPAC-1) negative Ergebnisse nach adjuvanter Radiochemotherapie.

Die Verwendung der LNR- und LODDS-Klassifikationen in der Forschung bezüglich der Rolle der adjuvanten Radiotherapie kann bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas hilfreich sein. Mit Hilfe dieser Lymphknotenklassifikationen konnten die Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas in Untergruppen stratifiziert werden. So können für jede Untergruppe geeignete Bestrahlungsprotokolle erstellt werden.

Zhu et al. untersuchten eine solche Anwendung der neuartigen Lymphknotenklassifikationsschemata und vermuten, dass eine adjuvante Radiotherapie unterschiedliche Überlebensvorteile in bestimmten Lymphknotengruppen der Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas hat. Die Ergebnisse der eben genannten Forschungsgruppe zeigen, dass die adjuvante Radiotherapie das Überleben für LNR-Werte von 0,15 bis 0,25 bei Erkrankten mit negativen Resektionsrändern signifikant verbesserte. Für die Patientinnen und Patienten mit positiven Resektionsrändern verbesserte die adjuvante Radiotherapie das Gesamtüberleben für LNR-Werte von 0 bis 0,15. Aufgrund der Aussicht, Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas bezüglich der Radiotherapie besser stratifizieren zu können, sollten in der Zukunft ähnliche Untersuchungen sowie prospektive Studien durchgeführt werden (Zhu et al., 2020).

Nach aktuellem Wissensstand gibt es keine weitere Studie, die die neuen vorgeschlagenen LNR- und LODDS-Lymphknotenklassifikationen bei Patientinnen und Patienten mit kurativ reseziertem Adenokarzinom des Pankreas direkt vergleicht. Dennoch bestehen bei der vorliegenden Untersuchung Einschränkungen. Erstens ist eine inhärente Verzerrung zu nennen, da es sich um eine retrospektive unizentrische Studie

handelt. Die Ableitung von Kausalzusammenhängen ist bei retrospektiven Studien nicht möglich. Beispielsweise können keine genauen Aussagen über den Therapieentscheidungsprozess getroffen werden. Zweitens konnte das krankheitsfreie Überleben nicht untersucht werden. Ein weiterer Nachteil dieser Studie ist das kleine Patientenkollektiv. Aus diesem Grund war die Aussagekraft und die prognostische Diskriminationsfähigkeit der neuen alternativen Lymphknotenklassifikationen LNR und LODDS für einzelne Untergruppen von Patientinnen und Patienten limitiert, z. B. für Betroffene mit Tumorlokalisation im Pankreasschwanz. Zudem konnte die Gabe einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht vollständig evaluiert werden. Zudem handelt es sich bei den Teilnehmenden um eine ausgewählte Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, die in einem hochspezialisierten Setting radikal operiert wurden und nicht repräsentativ für alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Adenokarzinom des Pankreas sind.

Zu den Stärken der Studie gehören jedoch aussagekräftige, robuste Follow-up-Daten mit einer angemessenen Dauer der Follow-up-Periode. Diese Arbeit ist die erste, die die N-Kategorie in der 8. Auflage des TNM-Staging-Systems mit der neuen alternativen LNR- und LODDS-Lymphknotenklassifikation bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas vergleicht. Alle bisher veröffentlichten Studien bezüglich dieser Patientengruppe vergleichen eine alte Auflage des TNM-Systems, z. B. die 7. Auflage, mit diesen alternativen Lymphknotenklassifikationen. Die Patientinnen und Patienten wurden von der gleichen Gruppe von Spezialisten behandelt. Es wurden ein standardisierter Staging-Algorithmus und standardisierte chirurgische Techniken angewendet. Die Lymphknotenausbeute hängt in erster Linie von der chirurgischen Resektion und der histopathologischen Aufarbeitung ab. Alle Patientinnen und Patienten wurden von erfahrenen Pankreaschirurginnen und -chirurgen behandelt. Die histopathologische Untersuchung der Operationspräparate erfolgte durch dasselbe Pathologenteam.

6. Schlussforderung

In unserem Patientenkollektiv besteht ein signifikanter und positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten positiven Lymphknoten, der LNR und dem LODDS. Zudem sind die LNR und der LODDS als kontinuierliche Variablen mit dem Tumorstadium, Fernmetastasen, dem R1-Status und der Tumorlokalisation im Pankreaskopf bzw. -korpus assoziiert. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen LNR und LODDS mit dem Alter, dem Geschlecht, dem T-Stadium und der neoadjuvanten Therapie vor. Von den 25 untersuchten LNR- und den 27 betrachteten LODDS-Grenzwerten erwiesen sich im gesamten Patientenkollektiv nur die LNR-Grenzwerte von Arslan et al. und die LODDS-Grenzwerte von Calero et al. gegenüber der klassischen N-Kategorie als überlegen (Arslan et al., 2014; Calero et al., 2015). Diese beiden alternativen Lymphknotenklassifikationen könnten in Zukunft in das TNM-System integriert werden. Außerdem zeigten die LODDS-Grenzwerte von Calero et al. eine signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit in den folgenden Untergruppen: Karzinome des Pankreaskopfes bzw. -korpus, R0-resezierte Tumoren und bei fehlender Fernmetastasierung (M0) (Calero et al., 2015). Es ist die Hoffnung unserer Forschungsgruppe, dass die Verwendung der neuen alternativen LNR- und LODDS-Lymphknotenklassifikationen für die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas hilfreich sein kann. Diesbezüglich sollen in der Zukunft neue Studien durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Agnes, A., Biondi, A., Cananzi, F.M., Rausei, S., Reddavid, R., Laterza, V., Galli, F., *et al.* (2019), “Ratio-based staging systems are better than the 7th and 8th editions of the TNM in stratifying the prognosis of gastric cancer patients: A multicenter retrospective study”, *Journal of Surgical Oncology*, John Wiley and Sons Inc., Vol. 119 No. 7, pp. 948–957, doi: 10.1002/jso.25411.
2. Amini, N., Kim, Y., Wilson, A., Margonis, G.A., Ethun, C.G., Poultsides, G., Tran, T., *et al.* (2016), “Prognostic Implications of Lymph Node Status for Patients With Gallbladder Cancer: A Multi-Institutional Study”, *Annals of Surgical Oncology*, Springer New York LLC, Vol. 23 No. 9, pp. 3016–3023, doi: 10.1245/s10434-016-5243-y.
3. Amini, N., Spolverato, G., Kim, Y., Gupta, R., Margonis, G.A., Ejaz, A. and Pawlik, T.M. (2015), “Lymph node status after resection for gallbladder adenocarcinoma: Prognostic implications of different nodal staging/scoring systems”, *Journal of Surgical Oncology*, John Wiley and Sons Inc, Vol. 111 No. 3, pp. 299–305, doi: 10.1002/jso.23813.
4. Aoyama, T., Yamamoto, N., Kamiya, M., Murakawa, M., Tamagawa, H., Sawazaki, S., Numata, M., *et al.* (2018), “The lymph node ratio is an independent prognostic factor in pancreatic cancer patients who receive curative resection followed by adjuvant chemotherapy”, *Anticancer Research*, International Institute of Anticancer Research, Vol. 38 No. 8, pp. 4877–4882, doi: 10.21873/anticanres.12801.
5. Aprile, G., Negri, F. V., Giuliani, F., De Carlo, E., Melisi, D., Simionato, F., Silvestris, N., *et al.* (2017), “Second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: Which is the best option?”, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Elsevier Ireland Ltd, Vol. 115, pp. 1–12, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.025.
6. Arrington, A.K., Price, E.T., Golisch, K. and Riall, T.S. (2019), “Pancreatic Cancer Lymph Node Resection Revisited: A Novel Calculation of Number of Lymph Nodes Required”, *Journal of the American College of Surgeons*, American College of Surgeons, Vol. 228 No. 4, pp. 662–669, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.031.
7. Arslan, N.C., Sokmen, S., Canda, A.E., Terzi, C. and Sarioglu, S. (2014a), “The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer”, *Colorectal Disease*, Blackwell Publishing Ltd, Vol. 16 No. 11, pp. O386–O392, doi: 10.1111/codi.12702.
8. Bagante, F., Tran, T., Spolverato, G., Ruzzenente, A., Buttner, S., Ethun, C.G., Koerkamp, B.G., *et al.* (2016), “Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme”, *Journal of the American College of Surgeons*, Elsevier Inc., Vol. 222 No. 5, pp. 750-759.e2, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.012.
9. Ballehaninna, U.K. and Chamberlain, R.S. (2011), “Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review”, *Indian*

- Journal of Surgical Oncology*, Vol. 2 No. 2, pp. 88–100, doi: 10.1007/s13193-011-0042-1.
10. Caetano, S.J., Sonpavde, G. and Pond, G.R. (2018), “C-statistic: A brief explanation of its construction, interpretation and limitations”, *European Journal of Cancer*, Elsevier Ltd, 1 February, doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.027.
 11. Calero, A., Escrig-Sos, J., Mingol, F., Arroyo, A., Martinez-Ramos, D., de Juan, M., Salvador-Sanchis, J.L., *et al.* (2015), “Usefulness of the Log Odds of Positive Lymph Nodes to Predict and Discriminate Prognosis in Gastric Carcinomas”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Springer New York LLC, Vol. 19 No. 5, pp. 813–820, doi: 10.1007/s11605-014-2728-5.
 12. Cao, H., Tang, Z., Yu, Z., Wang, Q., Li, Z., Lu, Q. and Wu, Y. (2019), “Comparison of the 8th union for international cancer control lymph node staging system for gastric cancer with two other lymph node staging systems”, *Oncology Letters*, Spandidos Publications, Vol. 17 No. 1, pp. 1299–1305, doi: 10.3892/ol.2018.9694.
 13. Cao, J., Yuan, P., Ma, H., Ye, P., Wang, Y., Yuan, X., Bao, F., *et al.* (2016a), “Log Odds of Positive Lymph Nodes Predicts Survival in Patients After Resection for Esophageal Cancer”, *Annals of Thoracic Surgery*, Elsevier USA, Vol. 102 No. 2, pp. 424–432, doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.030.
 14. Chang, Y.J., Chang, Y.J., Chen, L.J., Chung, K.P. and Lai, M.S. (2012), “Evaluation of lymph nodes in patients with colon cancer undergoing colon resection: A population-based study”, *World Journal of Surgery*, Vol. 36 No. 8, pp. 1906–1914, doi: 10.1007/s00268-012-1568-2.
 15. Clarke, D.L., Clarke, B.A., Thomson, S.R., Garden, O.J. and Lazarus, N.G. (2004), “The role of preoperative biopsy in pancreatic cancer”, *Hpb*, Vol. 6 No. 3, pp. 144–153, doi: 10.1080/13651820410030862.
 16. Conci, S., Ruzzenente, A., Sandri, M., Bertuzzo, F., Campagnaro, T., Bagante, F., Capelli, P., *et al.* (2017), “What is the most accurate lymph node staging method for perihilar cholangiocarcinoma? Comparison of UICC/AJCC pN stage, number of metastatic lymph nodes, lymph node ratio, and log odds of metastatic lymph nodes”, *European Journal of Surgical Oncology*, W.B. Saunders Ltd, Vol. 43 No. 4, pp. 743–750, doi: 10.1016/j.ejso.2016.12.007.
 17. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., ben Abdelghani, M., Wei, A.C., Raoul, J.-L., Choné, L., *et al.* (2018b), “FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer”, *New England Journal of Medicine*, New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), Vol. 379 No. 25, pp. 2395–2406, doi: 10.1056/nejmoa1809775.
 18. Dasari, B.V.M., Pasquali, S., Vohra, R.S., Smith, A.M., Taylor, M.A., Sutcliffe, R.P., Muiasan, P., *et al.* (2015), “Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 19 No. 9, pp. 1725–1732, doi: 10.1007/s11605-015-2859-3.
 19. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), S3-Leitlinien Exokrines

- Pankreaskarzinom, Version 2, 12.2021, Verfügbar unter:
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0100L>
20. D’Onofrio, M., Ciaravino, V., Crosara, S., De Robertis, R. and Pozzi Mucelli, R. (2015), “Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of Pancreatic Cancer”, *Current Radiology Reports*, Vol. 3 No. 3, doi: 10.1007/s40134-015-0086-z.
 21. Draper, A. (2019), “Updates in pancreatic cancer: Modest gains and hopeful targets”, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, Vol. 25 No. 1, pp. 101–109, doi: 10.1177/1078155218763035.
 22. Ducreux, M., Cuhna, A.S., Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goéré, D., Seufferlein, T., *et al.* (2015), “Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology*, Elsevier Masson SAS, Vol. 26 No. Supplement 5, pp. v56–v68, doi: 10.1093/annonc/mdv295.
 23. Efron, B. and Stein, C. (1981), *The Jackknife Estimate of Variance THE JACKKNIFE ESTIMATE OF VARIANCE, Source: The Annals of Statistics*, Vol. 9.
 24. Ehehalt, F. and Grützmann, R. (2011), “Familiäres Pankreaskarzinom”, *Chirurg*, Vol. 82 No. 8, pp. 737–745, doi: 10.1007/s00104-011-2084-x.
 25. Erdem, S., Bolli, M., Müller, S.A., von Flüe, M., White, R. and Worni, M. (2020), “Role of lymphadenectomy in resectable pancreatic cancer”, *Langenbeck’s Archives of Surgery*, Langenbeck’s Archives of Surgery, Vol. 405 No. 7, pp. 889–902, doi: 10.1007/s00423-020-01980-2.
 26. Fang, H.Y., Yang, H., He, Z.S., Zhao, H., Fu, Z.M., Zhou, F.X. and Zhou, Y.F. (2017b), “Log odds of positive lymph nodes is superior to the number- and ratio-based lymph node classification systems for colorectal cancer patients undergoing curative (R0) resection”, *Molecular and Clinical Oncology*, Spandidos Publications, Vol. 6 No. 5, pp. 782–788, doi: 10.3892/mco.2017.1203.
 27. Faron, M., Vuarnesson, H., Boher, J.M., Bachellier, P., Sauvanet, A., Sa Cunha, A., Le Treut, Y.P., *et al.* (2018), “How to Reliably Assess Nodal Status in Distal Pancreatectomy for Adenocarcinoma”, *Pancreas*, Vol. 47 No. 3, pp. 308–313, doi: 10.1097/MPA.0000000000000992.
 28. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985 Jun 20;312(25):1604-8. doi: 10.1056/NEJM198506203122504. PMID: 4000199.
 29. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler JJ, Agarwal DM, Eagleson M, Zyromski NJ, House MG, Ellsworth S, El Hajj I, O’Neil BH, Nakeeb A, S.S.A. (2017), “A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review”, *Am J Gastroenterol.*, Vol. 112 No. 12, pp. 537–554, doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
 30. Fortea-Sanchis, C., Martínez-Ramos, D. and Escrig-Sos, J. (2018), “The lymph node status as a prognostic factor in colon cancer: Comparative population study of classifications using the logarithm of the ratio between metastatic and nonmetastatic nodes (LODDS) versus the pN-TNM

- classification and ganglion ratio systems”, *BMC Cancer*, BioMed Central, Vol. 18 No. 1, doi: 10.1186/s12885-018-5048-4.
31. Grenacher, L. and Klauß, M. (2009), “Computertomographie bei Pankreastumoren”, *Radiologe*, Vol. 49 No. 2, pp. 107–123, doi: 10.1007/s00117-008-1755-1.
32. Gu, P., Deng, J., Sun, Z., Wang, Z., Wang, W., Liang, H., Xu, H., *et al.* (2021), “Superiority of log odds of positive lymph nodes (LODDS) for prognostic prediction after gastric cancer surgery: a multi-institutional analysis of 7620 patients in China”, *Surgery Today*, Springer, Vol. 51 No. 1, pp. 101–110, doi: 10.1007/s00595-020-02091-7.
33. Haeberle, L. and Esposito, I. (2019), “Pathology of pancreatic cancer”, *Translational Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 4 No. June, pp. 1–12, doi: 10.21037/tgh.2019.06.02.
34. Harrell, E. and Frank, M. (2021), *Package “rms” Title Regression Modeling Strategies*.
35. Harrison, J.M., Wo, J.Y., Ferrone, C.R., Horick, N.K., Keane, F.K., Qadan, M., Lillemoe, K.D., *et al.* (2020), “Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (BR/LA PDAC) in the Era of Modern Neoadjuvant Treatment: Short-Term and Long-Term Outcomes”, *Annals of Surgical Oncology*, Springer International Publishing, Vol. 27 No. 5, pp. 1400–1406, doi: 10.1245/s10434-019-08084-2.
36. He, C., Mao, Y., Wang, J., Huang, X., Lin, X. and Li, S. (2018), “Surgical management of periampullary adenocarcinoma: Defining an optimal prognostic lymph node stratification schema”, *Journal of Cancer*, Ivyspring International Publisher, Vol. 9 No. 9, pp. 1667–1679, doi: 10.7150/jca.24109.
37. Heinrich, S. and Lang, H. (2017), “Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: Definitions and benefits”, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 18 No. 8, doi: 10.3390/ijms18081622.
38. Huang, B., Chen, C., Ni, M., Mo, S., Cai, G. and Cai, S. (2016), “Log odds of positive lymph nodes is a superior prognostic indicator in stage III rectal cancer patients: A retrospective analysis of 17,632 patients in the SEER database”, *International Journal of Surgery*, Elsevier Ltd, Vol. 32, pp. 24–30, doi: 10.1016/j.ijso.2016.06.002.
39. Hunt, G.C. and Faigel, D.O. (2002), “Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: A review”, *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 55 No. 2, pp. 232–237, doi: 10.1067/mge.2002.121342.
40. Ilic, M. and Ilic, I. (2016), “Epidemiology of pancreatic cancer”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 22 No. 44, pp. 9694–9705, doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
41. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018 Jan;18(1):2-11. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.011. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29191513.

42. Jha, P. and Bijan, B. (2015), “PET/CT for pancreatic malignancy: Potential and pitfalls”, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, Vol. 43 No. 2, pp. 92–97, doi: 10.2967/jnmt.114.145458.
43. Jian-hui, C., Shi-rong, C., Hui, W., Si-le, C., Jian-bo, X., Er-tao, Z., Chuang-qi, C., *et al.* (2016a), “Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy”, *Tumor Biology*, Springer Netherlands, Vol. 37 No. 8, pp. 11105–11113, doi: 10.1007/s13277-015-4191-7.
44. Jones, O.P., Melling, J.D. and Ghaneh, P. (2014), “Adjuvant therapy in pancreatic cancer”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20 No. 40, pp. 14733–14746, doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14733.
45. Kamarajah, S.K., Burns, W.R., Frankel, T.L., Cho, C.S. and Nathan, H. (2017), “Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis”, *Annals of Surgical Oncology*, Vol. 24 No. 7, pp. 2023–2030, doi: 10.1245/s10434-017-5810-x.
46. Karaca, C.A. and Coker, A. (2019), “Prognostic Value of Metastatic Lymph Node Ratio in Pancreatic Cancer”, *Indian Journal of Surgical Oncology*, Springer, Vol. 10 No. 1, pp. 50–54, doi: 10.1007/s13193-018-0824-9.
47. Kim, C., Ahmed, S. and Hsueh, E. (2011), “Current surgical management of pancreatic cancer”, *J Gastrointest Oncol*, No. 2, pp. 126–135, doi: 10.11569/wjcd.v22.i2.159.
48. Kitano, M., Yoshida, T., Itonaga, M., Tamura, T., Hatamaru, K. and Yamashita, Y. (2019), “Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer”, *Journal of Gastroenterology*, Springer Japan, Vol. 54 No. 1, pp. 19–32, doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
49. Klaiber, U., Hackert, T. and Neoptolemos, J.P. (2019), “Adjuvant treatment for pancreatic cancer”, *Translational Gastroenterology and Hepatology*, AME Publishing Company, 1 April, doi: 10.21037/tgh.2019.04.04.
50. Klaiber, U., Leonhardt, C.S., Strobel, O., Tjaden, C., Hackert, T. and Neoptolemos, J.P. (2018), “Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer”, *Langenbeck’s Archives of Surgery*, Langenbeck’s Archives of Surgery, Vol. 403 No. 8, pp. 917–932, doi: 10.1007/s00423-018-1724-8.
51. Klaiber, U., Mihaljevic, A. and Hackert, T. (2019), “Radical pancreatic cancer surgery—with arterial resection”, *Translational Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 4 No. February, doi: 10.21037/tgh.2019.01.07.
52. Klein, A.P. (2012), “Genetic susceptibility to pancreatic cancer”, *Molecular Carcinogenesis*, Vol. 51 No. 1, pp. 14–24, doi: 10.1002/mc.20855.
53. Kostov, D. (2016), “Recent Advances in Pancreatic Cancer Chapter 3 Lymphadenectomy in Pancreatic Cancer Surgery”, No. January, pp. 2–33.
54. Lahat, G., Lubezky, N., Gerstenhaber, F., Nizri, E., Gysi, M., Rozenek, M., Goichman, Y., *et al.* (2016), “Number of evaluated lymph nodes and positive lymph nodes, lymph node ratio, and log odds evaluation in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: Numerology or valid indicators of

- patient outcome?”, *World Journal of Surgical Oncology*, BioMed Central Ltd., Vol. 14 No. 1, doi: 10.1186/s12957-016-0983-5.
55. Lambert A, Schwarz L, Borbath I, Henry A, Van Laethem JL, Malka D, Ducreux M, Conroy T. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Sep 25;11:1758835919875568. doi: 10.1177/1758835919875568.
56. Lee, E.S. and Lee, J.M. (2014), “Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20 No. 24, pp. 7864–7877, doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
57. Lee, H., Heo, J.S., Choi, S.H. and Choi, D.W. (2017), “Extended versus peripancreatic lymph node dissection for the treatment of left-sided pancreatic cancer”, *Annals of Surgical Treatment and Research*, Vol. 92 No. 6, pp. 411–418, doi: 10.4174/ast.2017.92.6.411.
58. Lee, J.W., Ali, B., Park, C.H. and Song, K.Y. (2016), “Different lymph node staging systems in patients with gastric cancer from Korean”, *Medicine (United States)*, Lippincott Williams and Wilkins, Vol. 95 No. 25, doi: 10.1097/MD.0000000000003860.
59. Liu, H., Deng, J., Zhang, R., Hao, X., Jiao, X. and Liang, H. (2013), “The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS forevaluating the prognosis of gastric cancer”, *International Journal of Surgery*, Vol. 11 No. 5, pp. 419–424, doi: 10.1016/j.ijso.2013.03.009.
60. Lowenfels, A.B. and Maisonneuve, P. (2006), “Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer”, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, Vol. 20 No. 2, pp. 197–209, doi: 10.1016/j.bpg.2005.10.001.
61. Lüdecke, D., Ben-Shachar, M., Patil, I. and Makowski, D. (2020), “Extracting, Computing and Exploring the Parameters of Statistical Models using R”, *Journal of Open Source Software*, The Open Journal, Vol. 5 No. 53, p. 2445, doi: 10.21105/joss.02445.
62. Lynch, H.T., Brand, R.E., Deters, C.A., Shaw, T.G. and Lynch, J.F. (2001), “Hereditary Pancreatic Cancer”, *Pancreatology*, IAP and EPC. Published by Elsevier India, a division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd., Vol. 1 No. 5, pp. 466–471, doi: 10.1159/000055849.
63. Malleo, G., Maggino, L., Ferrone, C.R., Marchegiani, G., Mino-Kenudson, M., Capelli, P., Rusev, B., *et al.* (2019), “Number of examined lymph nodes and nodal status assessment in distal pancreatectomy for body/tail ductal adenocarcinoma”, *Annals of Surgery*, Vol. 270 No. 6, pp. 1138–1146, doi: 10.1097/SLA.0000000000002781.
64. Malleo, G., Maggino, L., Nobile, S., Casciani, F., Cacciatori, N., Paiella, S., Luchini, C., *et al.* (2020), “Reappraisal of nodal staging and study of lymph node station involvement in distal pancreatectomy for body-tail pancreatic ductal adenocarcinoma”, *European Journal of Surgical Oncology*, W.B. Saunders Ltd, Vol. 46 No. 9, pp. 1734–1741, doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.006.
65. Martin-Perez, E., Domínguez-Muñoz, J.E., Botella-Romero, F., Cerezo, L., Matute Teresa, F., Serrano, T. and Vera, R. (2020), “Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic

- cancer”, *Clinical and Translational Oncology*, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, Vol. 22 No. 11, pp. 1963–1975, doi: 10.1007/s12094-020-02350-6.
66. McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R.C., Jones, C., Coleman, H.G. and McCain, R.S. (2018), “Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 24 No. 43, pp. 4846–4861, doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
67. Meng, Q., Shi, S., Liang, C., Liang, D., Xu, W., Ji, S., Zhang, B., *et al.* (2017), “Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis”, *OncoTargets and Therapy*, Vol. 10, pp. 4591–4598, doi: 10.2147/OTT.S145708.
68. Miller, F.H., Rini, N.J. and Keppke, A.L. (2006), “MRI of adenocarcinoma of the pancreas.”, *AJR. American Journal of Roentgenology*, Vol. 187 No. 4, pp. 365–374, doi: 10.2214/AJR.05.0875.
69. Morales-Oyarvide, V., Rubinson, D.A., Dunne, R.F., Kozak, M.M., Bui, J.L., Yuan, C., Qian, Z.R., *et al.* (2017), “Lymph node metastases in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Predictors of disease recurrence and survival”, *British Journal of Cancer*, Nature Publishing Group, Vol. 117 No. 12, pp. 1874–1882, doi: 10.1038/bjc.2017.349.
70. Muniraj, T., Jamidar, P.A. and Aslanian, H.R. (2013), “Pancreatic cancer: A comprehensive review and update”, *Disease-a-Month*, Vol. 59 No. 11, pp. 368–402, doi: 10.1016/j.disamonth.2013.08.001.
71. Negi, S.S., Singh, A. and Chaudhary, A. (2011), “Lymph Nodal Involvement as Prognostic Factor in Gallbladder Cancer: Location, Count or Ratio?”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 15 No. 6, pp. 1017–1025, doi: 10.1007/s11605-011-1528-4.
72. Nehlsen, A.D. and Goodman, K.A. (2021), “Controversies in radiotherapy for pancreas cancer”, *Journal of Surgical Oncology*, John Wiley and Sons Inc, 1 May, doi: 10.1002/jso.26313.
73. Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., Schramm, H., *et al.* (n.d.). *Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer A Randomized Controlled Trial*.
74. Oneda and Zaniboni. (2019), “Are We Sure that Adjuvant Chemotherapy is the Best Approach for Resectable Pancreatic Cancer? Are We in the Era of Neoadjuvant Treatment? A Review of Current Literature”, *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 8 No. 11, p. 1922, doi: 10.3390/jcm8111922.
75. Orci, L.A., Meyer, J., Combescure, C., Bühler, L., Berney, T., Morel, P. and Toso, C. (2015), “A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma”, *Hpb*, Vol. 17 No. 7, pp. 565–572, doi: 10.1111/hpb.12407.
76. A Package for Survival Analysis in R. [(zugegriffen am 4 May 2020)]. R Package Version 3.1-12. Verfügbar unter: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>

77. Parr, W.C. (1983), *A Note on the Jackknife, the Bootstrap and the Delta Method Estimators of Bias and Variance*, Vol. 70.
78. Persiani, R., Cananzi, F.C.M., Biondi, A., Paliani, G., Tufo, A., Ferrara, F., Vigorita, V., *et al.* (2012a), “Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: A meaningful ratio-based lymph node classification system”, *World Journal of Surgery*, Vol. 36, pp. 667–674, doi: 10.1007/s00268-011-1415-x.
79. Petersen, M.G. (2016), “Familial Pancreatic Cancer”, *Semin Oncol.*, Vol. 43 No. 5, pp. 548–553, doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.09.002.Familial.
80. Prassas, D., Verde, P.E., Pavljak, C., Rehders, A., Krieg, S., Luedde, T., Knoefel, W.T., *et al.* (2021), “Prognostic discrimination of alternative lymph node classification systems for patients with radically resected non-metastatic colorectal cancer: A cohort study from a single tertiary referral center”, *Cancers*, MDPI AG, Vol. 13 No. 15, doi: 10.3390/cancers13153898.
81. Prassas D, Safi SA, Stylianidi MC, Telan LA, Krieg S, Roderburg C, Esposito I, Luedde T, Knoefel WT, Krieg A. N, LNR or LODDS: Which Is the Most Appropriate Lymph Node Classification Scheme for Patients with Radically Resected Pancreatic Cancer? *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 6;14(7):1834. doi: 10.3390/cancers14071834. PMID: 35406606; PMCID: PMC8997819.
82. Rahma, O.E., Duffy, A., Liewehr, D.J., Steinberg, S.M. and Greten, T.F. (2013), “Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: A comprehensive analysis of published clinical trials”, *Annals of Oncology*, Vol. 24 No. 8, pp. 1972–1979, doi: 10.1093/annonc/mdt166.
83. Ramacciato, G., Nigri, G., Petrucciani, N., Pinna, A.D., Ravaioli, M., Jovine, E., Minni, F., *et al.* (2017a), “Prognostic role of nodal ratio, LODDS, pN in patients with pancreatic cancer with venous involvement”, *BMC Surgery*, BioMed Central Ltd., Vol. 17 No. 1, doi: 10.1186/s12893-017-0311-1.
84. Rawla, P., Sunkara, T. and Gaduputi, V. (2019), “Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors”, *World Journal of Oncology*, Vol. 10 No. 1, pp. 10–27, doi: 10.14740/wjon1166.
85. Ren, B., Liu, X. and Suriawinata, A.A. (2019), “Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology”, *American Journal of Pathology*, American Society for Investigative Pathology, Vol. 189 No. 1, pp. 9–21, doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.004.
86. Riediger, H., Keck, T., Wellner, U., zur Hausen, A., Adam, U., Hopt, U.T. and Makowiec, F. (2009), “The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 13 No. 7, pp. 1337–1344, doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.
87. Riediger, H., Kulemann, B., Wittel, U., Adam, U., Sick, O., Neeff, H., Höppner, J., *et al.* (2016a), “Prognostic Role of Log Odds of Lymph Nodes After Resection of Pancreatic Head Cancer”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Springer New York LLC, Vol. 20 No. 10, pp. 1707–1715, doi: 10.1007/s11605-016-3200-5.

88. Roalsø, M., Aunan, J.R. and Søreide, K. (2020), “Refined TNM-staging for pancreatic adenocarcinoma – Real progress or much ado about nothing?”, *European Journal of Surgical Oncology*, W.B. Saunders Ltd, Vol. 46 No. 8, pp. 1554–1557, doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.014.
89. Robert-Koch-Institut(RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe, 2021 Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html
90. Robinson, S.M., Rahman, A., Haugk, B., French, J.J., Manas, D.M., Jaques, B.C., Charnley, R.M., *et al.* (2012a), “Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma”, *European Journal of Surgical Oncology*, Vol. 38 No. 4, pp. 333–339, doi: 10.1016/j.ejso.2011.12.020.
91. Rosenberg, R., Friederichs, J., Schuster, T., Gertler, R., Maak, M., Becker, K., Grebner, A., *et al.* (2008), “Prognosis of patients with colorectal cancer Is associated with lymph node ratio a single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period”, *Annals of Surgery*, Vol. 248 No. 6, pp. 968–977, doi: 10.1097/SLA.0b013e318190eddc.
92. Russo, S., Ammori, J., Eads, J. and Dorth, J. (2016), “The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A review”, *Future Oncology*, Vol. 12 No. 5, pp. 669–685, doi: 10.2217/fon.15.335.
93. Ryan, D.P., Hong, T.S. and Bardeesy, N. (2014), “Pancreatic adenocarcinoma”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 371 No. 11, pp. 1039–1049, doi: 10.1056/NEJMra1404198.
94. Seaton, M., Hanna, A., Boutros, C. and Hanna, N. (2019), “Adjuvant therapy for pancreatic body or tail adenocarcinoma: a study of the National Cancer Database”, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, Vol. 11, pp. 1–12, doi: 10.1177/1758835919842438.
95. Shin, D.W. and Kim, J. (2020), “The American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is it better than the 7th edition?”, *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, Vol. 9 No. 1, pp. 98–100, doi: 10.21037/hbsn.2019.08.06.
96. Shrikhande, S. V. (2010), “Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence”, *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 2 No. 1, p. 39, doi: 10.4240/wjgs.v2.i2.39.
97. Slidell, M.B., Chang, D.C., Cameron, J.L., Wolfgang, C., Herman, J.M., Schulick, R.D., Choti, M.A., *et al.* (2008), “Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: A large, population-based analysis”, *Annals of Surgical Oncology*, Vol. 15 No. 1, pp. 165–174, doi: 10.1245/s10434-007-9587-1.
98. Smith, D.D., Nelson, R.A. and Schwarz, R.E. (2014), “A comparison of five competing lymph node staging schemes in a cohort of resectable gastric cancer patients”, *Annals of Surgical Oncology*, Vol. 21 No. 3, pp. 875–882, doi: 10.1245/s10434-013-3356-0.
99. Song, Y., Chen, Z., Chen, L., He, C., Huang, X., Duan, F., Wang, J., *et al.* (2018), “A refined staging model for resectable pancreatic ductal

- adenocarcinoma incorporating examined lymph nodes, location of tumor and positive lymph nodes ratio”, *Journal of Cancer*, Ivyspring International Publisher, Vol. 9 No. 19, pp. 3507–3514, doi: 10.7150/jca.26187.
100. Song, Y.X., Gao, P., Wang, Z.N., Tong, L.L., Xu, Y.Y., Sun, Z., Xing, C.Z., *et al.* (2011a), “Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes?”, *PLoS ONE*, Vol. 6 No. 12, doi: 10.1371/journal.pone.0028937.
101. Strobel, O., Neoptolemos, J., Jäger, D. and Büchler, M.W. (2019), “Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery”, *Nature Reviews Clinical Oncology*, Vol. 16 No. 1, pp. 11–26, doi: 10.1038/s41571-018-0112-1.
102. Strobel, O., Büchler, M.W. Chirurgie des Pankreaskarzinoms: Techniken zur Vermeidung des Lokalrezidivs. *Chirurg* **91**, 615–627 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s00104-020-01196-6>
103. Sun, J., Yang, Y., Wang, X., Yu, Z., Zhang, T., Song, J., Zhao, H., *et al.* (2015), “Meta-analysis of the efficacies of extended and standard pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas”, *World Journal of Surgery*, Vol. 38 No. 10, pp. 2708–2715, doi: 10.1007/s00268-014-2633-9.
104. Sun, Z., Xu, Y., Li, D.M., Wang, Z.N., Zhu, G.L., Huang, B.J., Li, K., *et al.* (2010a), “Log odds of positive lymph nodes: A novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based n category for gastric cancer patients with R0 resection”, *Cancer*, Vol. 116 No. 11, pp. 2571–2580, doi: 10.1002/cncr.24989.
105. “TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_8th_edition_24 Jan 2018 (2)”. (n.d.). .
106. Tol, J.A.M.G., Gouma, D.J., Bassi, C., Dervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., Andrén-Sandberg, A., *et al.* (2014), “Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)”, *Surgery (United States)*, Vol. 156 No. 3, pp. 591–600, doi: 10.1016/j.surg.2014.06.016.
107. La Torre, M., Nigri, G., Petrucciani, N., Cavallini, M., Aurello, P., Cosenza, G., Balducci, G., *et al.* (2014), “Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: PN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes”, *Pancreatology*, Elsevier B.V., Vol. 14 No. 4, pp. 289–294, doi: 10.1016/j.pan.2014.05.794.
108. Tóth, D., Bíró, A., Varga, Z., Török, M. and Árkosy, P. (2017), “Comparison of different lymph node staging systems in prognosis of gastric cancer: A bi-institutional study from Hungary”, *Chinese Journal of Cancer Research*, AME Publishing Company, Vol. 29 No. 4, pp. 323–332, doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.05.
109. Vidri, R.J., Vogt, A.O., Macgillivray, D.C., Bristol, I.J. and Fitzgerald, T.L. (2019), “Better Defining the Role of Total Neoadjuvant Radiation: Changing Paradigms in Locally Advanced Pancreatic Cancer”, *Annals of*

- Surgical Oncology*, Springer International Publishing, Vol. 26 No. 11, pp. 3701–3708, doi: 10.1245/s10434-019-07584-5.
110. Vienot, A., Beinse, G., Louvet, C., de Mestier, L., Meurisse, A., Fein, F., Heyd, B., *et al.* (2017), “Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma”, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 109 No. 10, pp. 1–13, doi: 10.1093/jnci/djx037.
111. Walker, E.J. and Ko, A.H. (2014), “Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: An expanding array of therapeutic options?”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20 No. 9, pp. 2224–2236, doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2224.
112. Wang, J., Hassett, J.M., Dayton, M.T. and Kulaylat, M.N. (2008), “The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Vol. 12, pp. 1790–1796, doi: 10.1007/s11605-008-0651-3.
113. Wang, W., Xu, D.Z., Li, Y.F., Guan, Y.X., Sun, X.W., Chen, Y.B., Kesari, R., *et al.* (2011), “Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection-results of a single institution study of 1343 Chinese patients”, *Annals of Oncology*, Vol. 22 No. 9, pp. 2049–2056, doi: 10.1093/annonc/mdq716.
114. Wang, X., Appleby, D.H., Zhang, X., Gan, L., Wang, J.J. and Wan, F. (2013), “Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer”, *British Journal of Surgery*, Vol. 100 No. 4, pp. 505–514, doi: 10.1002/bjs.9014.
115. Warschkow, R., Widmann, B., Beutner, U., Marti, L., Steffen, T., Schiesser, M. and Schmied, B.M. (2017), “The more the better - Lower rate of stage migration and better survival in patients with retrieval of 20 or more regional lymph nodes in pancreatic cancer: A population-based propensity score matched and trend SEER analysis”, *Pancreas*, Lippincott Williams and Wilkins, Vol. 46 No. 5, pp. 648–657, doi: 10.1097/MPA.0000000000000784.
116. Wu, S.-G., Sun, J.-Y., Yang, L.-C., Zhou, J., Li, F.-Y., Li, Q., Lin, H.-X., *et al.* (n.d.). *Oncotarget 36911 Wwww.Impactjournals.Com/Oncotarget Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Esophagectomy Using the Log Odds of Positive Lymph Nodes These authors have contributed equally to this work.*
117. Xie Y. *Dynamic Documents with R and Knitr*. 2nd ed. Chapman and Hall; Boca Raton, FL, USA: 2015.
118. Xu, J., Bian, Y.H., Jin, X. and Cao, H. (2013), “Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection”, *World Journal of Gastroenterology*, Baishideng Publishing Group Co, Vol. 19 No. 12, pp. 1975–1983, doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1975.
119. Xu, J., Cao, J., Wang, L., Wang, Z., Wang, Y., Wu, Y., Lv, W., *et al.* (2017), “Prognostic performance of three lymph node staging schemes for patients with Siewert type II adenocarcinoma of esophagogastric junction”,

- Scientific Reports*, Nature Publishing Group, Vol. 7 No. 1, doi: 10.1038/s41598-017-09625-z.
120. Yang, M., Zhang, H., Ma, Z., Gong, L., Chen, C., Ren, P., Shang, X., *et al.* (2017), “Log odds of positive lymph nodes is a novel prognostic indicator for advanced ESCC after surgical resection”, *Journal of Thoracic Disease*, AME Publishing Company, Vol. 9 No. 5, pp. 1182–1189, doi: 10.21037/jtd.2017.03.187.
121. You, M.S., Lee, S.H., Choi, Y.H., Shin, B.S., Paik, W.H., Ryu, J.K., Kim, Y.T., *et al.* (2019a), “Lymph node ratio as valuable predictor in pancreatic cancer treated with R0 resection and adjuvant treatment”, *BMC Cancer*, BioMed Central Ltd., Vol. 19 No. 1, doi: 10.1186/s12885-019-6193-0.
122. You, M.S., Lee, S.H., Choi, Y.H., Shin, B.S., Paik, W.H., Ryu, J.K., Kim, Y.T., *et al.* (2019b), “Lymph node ratio as valuable predictor in pancreatic cancer treated with R0 resection and adjuvant treatment”, *BMC Cancer*, BioMed Central Ltd., Vol. 19 No. 1, doi: 10.1186/s12885-019-6193-0.
123. Zhang, L., Sanagapalli, S. and Stoita, A. (2018), “Challenges in diagnosis of pancreatic cancer”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 24 No. 19, pp. 2047–2060, doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
124. Zhang, Q.W., Zhang, C.H., Pan, Y.B., Biondi, A., Fico, V., Persiani, R., Wu, S., *et al.* (2020), “Prognosis of colorectal cancer patients is associated with the novel log odds of positive lymph nodes scheme: Derivation and external validation”, *Journal of Cancer*, Ivyspring International Publisher, Vol. 11 No. 7, pp. 1702–1711, doi: 10.7150/jca.38180.
125. Zhang, X., Meng, X., Zhu, H., Yang, Q., Morris, K.T., Herman, T., Yu, J., *et al.* (2019), “Position emission tomography imaging in pancreatic cancer: recent progress and future directions”, *Annals of Pancreatic Cancer*, Vol. 2, pp. 6–6, doi: 10.21037/apc.2019.03.02.
126. Zhou, Q.-B., Li, Z.-G., Ye, H.-L., Wei, L.-S., Zheng, S.-Y., Zhong, C., Li, G.-L., *et al.* (2019), “Intraoperative Radiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis”, *Journal of Surgery*, Vol. 10 No. 1, pp. 1–10, doi: 10.29011/2575-9760.001188.
127. Zhou, R., Zhang, J., Sun, H., Liao, Y. and Liao, W. (2016), “Comparison of three lymph node classifications for survival prediction in distant metastatic gastric cancer”, *International Journal of Surgery*, Elsevier Ltd, Vol. 35, pp. 165–171, doi: 10.1016/j.ijssu.2016.09.096.
128. Zhu, F., Wang, H., Guirguis, A. and Ashamalla, H. (2020), “The Value of Total Lymph Nodes Examined and Number of Positive Lymph Nodes in Determining the Role of Adjuvant Radiation in Pancreatic Cancer Patients”, *Pancreas*, Vol. 49, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 435–441, doi: 10.1097/MPA.0000000000001512.
129. Zimmermann, A. (1998), “Histopathologie und staging des Pankreaskarzinoms”, *Chirurgische Gastroenterologie Mit Interdisziplinären Gesprächen*, Vol. 14 No. 1, pp. 10–13, doi: 10.1159/000012461.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Krieg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit zu verfassen. Vielen Dank für die freundliche Hilfe und die Ideengebung, die mir einen konstruktiv-kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Besonderen Dank an Herrn Dr. Dimitris Prassas, der mich auf meinem Weg mit Rat, produktiven Gesprächen und ermutigenden Worten begleitet hat.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Ihr habt mich immer unterstützt, mich motiviert und aufgemuntert.