

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

**Prognostische und diskriminative Wertigkeit verschiedener  
Lymphknoten-Klassifikationssysteme für Patienten mit einem  
kurativ resezierten kolorektalen Karzinom**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

Carlo Pavljak

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Andreas Krieg

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Prassas, D., Verde, P. E., Pavljak, C., Rehders, A., Krieg, S., Luedde, T.,  
Knoefel, W. T., Krieg, A. (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*, (13)

## Zusammenfassung (deutsch)

Das Kolorektale Karzinom gehört weltweit zu einer der häufigsten Tumorentitäten. Der Lymphknotenstatus ist dabei ein sehr wichtiger prognostischer Prädiktor. Verhältnisbasierte Lymphknoten-Klassifikationen wie die *Lymph node ratio* (LNR) oder *Log odds of positive lymph nodes* (LODDS) zeigten in zahlreichen Untersuchungen diskriminative und statistische Vorteile gegenüber der klassischen N-Klassifikation. Die Vielzahl von verschiedenen Klassifikationen mit unterschiedlichen Grenzwerten stellt aktuell jedoch den größten Nachteil dar. Die vorliegende Arbeit soll verschiedene Lymphknoten-Klassifikationssysteme und Grenzwerte hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft miteinander vergleichen und die beste Klassifikation für KRK-Patienten identifizieren. Untersucht wurden Daten von Patienten, die zwischen 1996 und 2018 unizentrisch aufgrund eines kolorektalen Karzinoms in kurativer Absicht operativ behandelt worden waren. Die prognostische Güte der Klassifikationen wurde mithilfe des Cox'schen Regressionsmodells miteinander verglichen. Die finale Studienpopulation bestand aus 654 Individuen. Die Auswertungen konnten in der Gesamtpopulation keinen prognostischen Vorteil der LNR- und LODDS-Klassifikationen gegenüber der N-Klassifikation zeigen. Lediglich in einer Subgruppe, bestehend aus KRK-Patienten in UICC Stadium III, wurden zwei LNR- und fünf LODDS-Klassifikationen mit statistisch signifikant besserer prognostischer Aussagekraft identifiziert. Aktuell können unter anderem wegen fehlender internationaler Vereinheitlichung weder LNR noch LODDS die N-Klassifikation bei KRK-Patienten ersetzen. In der Subgruppe der Stadium-III-Patienten können jedoch insgesamt sieben alternative Lymphknoten-Klassifikationen einen prognostischen Vorteil aufweisen. Letztlich benötigt es weitere größere Studien und Vergleiche dieser Klassifikationen, um eine Implementation in onkologische Leitlinien und den klinischen Alltag zu ermöglichen. Auch bei anderen Tumorentitäten in- und außerhalb des Gastrointestinaltraktes könnten LNR und LODDS Vorteile aufweisen.

## Zusammenfassung (englisch)

Colorectal carcinoma (CRC) is one of the malignancies with the highest prevalence worldwide. The lymph node status is an important predictor for the patient's outcome. Ratio-based lymph node classifications such as the Lymph node ratio (LNR) or Log odds of positive nodes (LODDS) have shown prognostic and statistical advantages over the classical N-classification according to the TNM-classification in numerous studies. Nevertheless the existing literature consists of a various number of different classifications with heterogenous cut-off values. The aim of this study was to compare the prognostic performance of different classifications and cut-off values and find the best one for patients with CRC. Therefore data from CRC patients, who have been surgically treated in one german hospital in curative intent between 1996 und 2018, was examined. The prognostic performance of the lymph node classifications was compared with the cox proportional hazard method. The final study population consisted of 654 individuals. The results failed to show a prognostic superiority of LNR and LODDS over the N-classification in the overall study population. Nevertheless in the subgroup of patients with CRC stage III two LNR and five LODDS classifications with a better prognostic performance could be identified. Due to the lack of consistent international guidelines with homogenous cut-off values LNR and LODDS can not replace the N-classification yet. In the stage III subgroup seven alternative classifications could lead to a prognostic benefit and for example help in the decision making for the duration of adjuvant chemotherapy. Further investigation and prospective studies with larger populations are necessary to compare these classifications and find the cut-off values with the best prognostic performance. Then LNR and LODDS could bring a potential benefit in the clinical and oncological routine. Beside the gastrointestinal tract there are other malignancies in which alternative lymph node classifications could be implemented.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>BRAF</b>	<i>B rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
<b>CED</b>	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
<b>DFS</b>	<i>Disease free survival</i>
<b>Et al.</b>	<i>Et alii</i>
<b>FDR</b>	<i>False discovery rate</i>
<b>FOLFOX</b>	Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxapliptatin
<b>G</b>	<i>Grading</i>
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KRAS</b>	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene</i>
<b>KRK</b>	Kolorektales Karzinom
<b>Lk</b>	Lymphknoten
<b>LNR</b>	<i>Lymph Node Ratio</i>
<b>LODDS</b>	<i>Log odds of positive lymph nodes</i>
<b>N(E)LN</b>	<i>Number of examined lymph nodes</i>
<b>OP</b>	Operation
<b>OS</b>	<i>Overall survival</i>
<b>pLN</b>	<i>Positive lymph nodes</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiver operating characteristics</i>
<b>tLN</b>	<i>Total lymph nodes</i>
<b>TMR</b>	Totale mesorektale Resektion
<b>TNM</b>	Tumor, Nodus, Metastasen
<b>UICC</b>	<i>Union internationale contre le cancer</i>
<b>XELOX/CAPOX</b>	Capecitabin, Oxaliptatin

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	
1.1 Das kolorektale Karzinom als globale Herausforderung	1
1.2 Die Rolle der Lymphknoten beim kolorektalen Karzinom	1
1.3 Ziele der Arbeit	3
2 Material und Methoden	
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs	4
2.2 Patientenschutz und Ethikvotum	6
2.3 Kurze Erläuterung der chirurgischen Methoden	6
2.4 Tumorstadien und Lymphknoten-Klassifikationssysteme	7
2.5 Statistische Analysen und Methoden	9
3 Ergebnisse	
3.1 Merkmale des Patientenkollektivs	11
3.2 ROC-Analysen für Lymphknotenklassifikationen	13
3.3 Korrelationsanalyse der Lymphknoten-Klassifikationssysteme	15
3.4 Überlebensanalyse der Lymphknoten-Klassifikationssysteme	17
3.5 Diskriminativer Vorteil der verschiedenen Lk-Klassifikationen	23
3.6 Subgruppenanalyse bei Patienten in Stadium III	30
4 Diskussion	
4.1 Bedeutung von Lymphknotenmetastasen beim KRK	34
4.2 Limitierungen der unterschiedlichen N-Klassifikationen	34
4.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse	35
4.4 Schlussfolgerungen	38
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	40

# 1 Einleitung

## 1.1 Das kolorektale Karzinom als globale Herausforderung

Bösartige Erkrankungen gehören weltweit zu den führenden Todesursachen und sind in der westlichen Welt die Haupttodesursache bei den unter 70-jährigen. Karzinome des Kolons und Rektums spielen dabei eine besondere Rolle, da sie weltweit mit fast 1,9 Millionen Fällen im Jahr 2020 die dritthäufigste Tumorentität und dabei hinter dem Lungenkarzinom für die zweitmeisten Todesfälle verantwortlich waren [1]. In Deutschland stellten kolorektale Karzinome bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsart dar [2]. Allein in Deutschland erkrankten 2020 etwa 24.240 Frauen und 30.530 Männer neu an kolorektalen Karzinomen [3]. Die Krankheitskosten für kolorektale Karzinome beliefen sich in Deutschland im Jahr 2015 auf schätzungsweise 1,9 Milliarden Euro [4]. Obwohl die Darmkrebsterblichkeit in Deutschland bis 2020 rückläufig gewesen ist [2], ist davon auszugehen, dass sich die SARS-CoV-2-Pandemie mit ihren Auswirkungen auf Diagnostik und Therapie negativ auf die Überlebensraten auswirken könnte [5]. Kolorektale Karzinome bleiben somit aus medizinischer sowie sozioökonomischer Sicht eine globale Herausforderung.

## 1.2 Die Rolle der Lymphknoten beim kolorektalen Karzinom

Kolorektale Karzinome werden anhand der TNM-Klassifikation der *Union internationale contre le cancer* (UICC) und des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) in verschiedene Stadien eingeteilt, welche als entscheidend für die Prognose und damit einhergehende therapeutische Maßnahmen gelten [6]. Während sich die T-Klassifikation auf die lokale Größe des Tumors und die M-Klassifikation auf das Vorliegen einer Fernmetastasierung beziehen, bilden die N-Stadien Nx, N0, N1(a bis c) und N2(a bis b) das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen ab [7]. Daneben spielen auch molekulare Biomarker,

wie zum Beispiel KRAS- oder BRAF- Mutationen, eine wichtige Rolle bezüglich einer zielgerichteten Therapiestrategie [6].

Der Lymphknotenstatus ist nach dem Vorliegen einer Fernmetastasierung (M+) der zweitstärkste Prädiktor für das Outcome beim kolorektalen Karzinom [6] und korreliert direkt mit dem krankheitsfreien (*disease free survival, DFS*) und Gesamtüberleben (*overall survival, OS*) [8]. Außerdem spielt er eine zentrale Bedeutung in therapeutischen Entscheidungen, da Lymphknotenmetastasen beim kolorektalen Karzinom und vielen anderen solitären Tumoren eine Indikation zur (neo-)adjuvanten systemischen Therapie darstellen. Dies wiederum kann eine große Bedeutung für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben [9].

Aufgrund des Stellenwertes des Lymphknotenstatus wird seit 1990 in internationalen Leitlinien empfohlen, dass bei der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms mindestens 12 Lymphknoten reseziert werden sollten. Diese Anzahl ermöglicht eine korrekte histopathologische Lymphknoten-Aufarbeitung in über 90% der Fälle [10] und somit ein genaueres Staging. Eine inadäquate Lymphknoten-Evaluation führt hingegen zu einem verschlechterten Outcome hinsichtlich tumorfreiem und Gesamt-Überleben [11]. Dennoch belegen zahlreiche Studien, dass der Zielwert von 12 Lymphknoten in vielen Fällen nicht erreicht wird [10]. Die starke Abhängigkeit von der Zahl der resezierten Lymphknoten (*number of examined lymph nodes, NELN*) stellt einen gewissen Schwachpunkt der N-Klassifikation dar. Außerdem ermöglicht die klassische N-Klassifikation keine Unterscheidung hinsichtlich des Lymphknoten-Status, wenn deutlich mehr als 12 Lymphknoten reseziert und untersucht würden. Diese Überlegungen legen nahe, dass eine Verhältnisbetrachtung des Lymphknotenstatus die TNM-Klassifikation ergänzen und gegebenenfalls verbessern könnte.

Die *Lymph-Node-Ratio (LNR)*, welche als Division aus Anzahl der positiven (metastatischen) Lymphknoten und Anzahl der insgesamt untersuchten Lymphknoten (NELN) definiert ist, ermöglicht eine solche Verhältnisbetrachtung. Seit bereits über einem Jahrzehnt bestätigten zahlreiche Studie die LNR als unabhängigen Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben beim kolorektalen Karzinom in Stadium III. Die LNR spielt somit eine wichtige Rolle in der

Optimierung der TNM-Klassifikation [12]. Die entscheidenden Limitationen der Lymph-Node-Ratio bestehen jedoch in Fällen ohne positive Lymphknoten (LNR = 0) oder mit ausschließlich positiven Lymphknoten (LNR = 1), da hier die NELN nicht mehr ins Gewicht fällt. Außerdem herrscht in der Literatur eine große Varianz an unterschiedlichen LNR-Grenzwerten (*cut-off values*) vor, welche eine Vergleichbarkeit deutlich erschwert [12].

Die *Log odds of positive lymph nodes (LODDS)* beschreibt den natürlichen Logarithmus des Verhältnisses der positiven zu den negativen Lymphknoten. Durch diese mathematische Betrachtung wird eine Wahrscheinlichkeit erzeugt, mit der ein Lymphknoten metastatisch verändert sein könnte. Somit stellen LODDS eine Lymphknoten-Klassifikation dar, die weniger abhängig von dem Ausmaß einer Lymphadenektomie ist. Auch hier konnten bereits zahlreiche Studien eine prognostische Relevanz in verschiedenen soliden Tumoren feststellen [13]. Beim kolorektalen Karzinom zeigten sich LODDS als unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens [14].

Trotz vielversprechender Ergebnisse ist die vorhandene Literatur bezüglich der neuen Lymphknoten-Klassifikationen von einer teilweise unübersichtlichen Heterogenität verschiedener Grenzwerte und damit einhergehenden unterschiedlichen Subgruppenzuordnung gekennzeichnet. Größere Studien, welche unterschiedliche Grenzwerte miteinander vergleichen und auf unabhängige Patientenkollektive anwenden, sind bisher nicht vorhanden gewesen.

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Die Absicht dieser Arbeit besteht darin, die prognostische Wertigkeit verschiedener Lymphknoten-Klassifikationen und bereits vorab publizierter Grenzwerte bezogen auf ein unizentrisches Patientenkollektiv mit kolorektalem Karzinom zu evaluieren und vergleichen. Dies soll als Grundlage für weitere größere Untersuchungen und Studien dienen, die gegebenenfalls eine Implementierung neuerer Lymphknoten-Klassifikationen in den klinischen Alltag ermöglichen können.

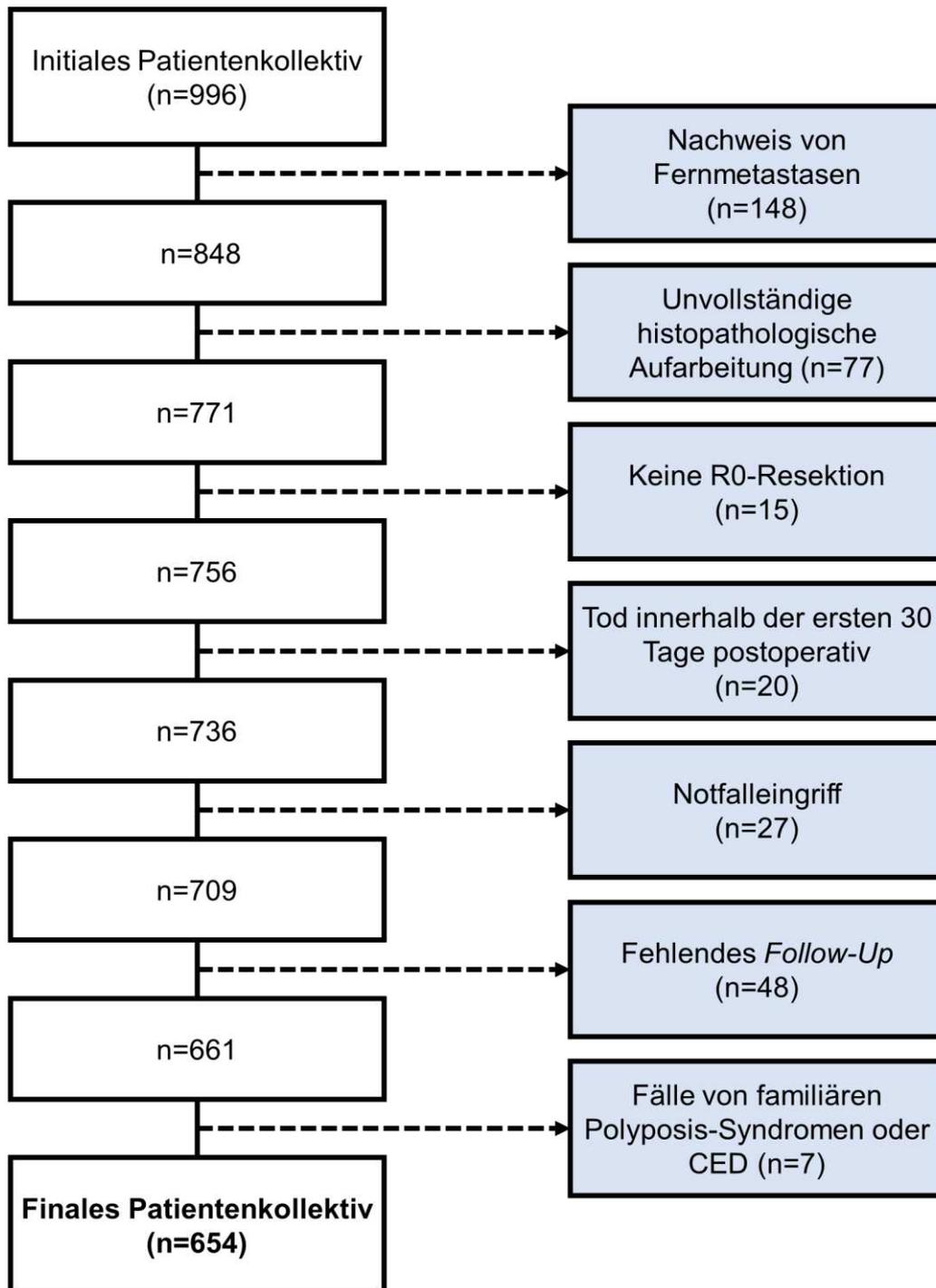
## 2 Material und Methoden

### 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit wurden Patientendaten aus den Datensätzen des Universitätsklinikums Düsseldorf aus dem Zeitraum November 1996 bis August 2018 retrospektiv erhoben und analysiert. Diese Daten stammten größtenteils aus histopathologischen und radiologischen Befunden, digitalen Patientenakten, Arztbriefen und Operationsberichten. In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie wurden im oben beschriebenen Zeitraum insgesamt 996 erwachsene Patienten mit der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms operativ behandelt. Bei allen Patienten wurde ein kurativer Therapieansatz verfolgt und somit eine R0-Resektion angestrebt.

Anhand bestimmter Kriterien konnte dieses initiale Patientenkollektiv weiter eingegrenzt werden. Patienten mit dem diagnostischen Nachweis von Fernmetastasen (n=148) wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine unvollständige histopathologische Befundung (n=77), Notfalleingriffe beispielsweise aufgrund von Blutung oder Perforation (n=27), ein Versterben innerhalb der ersten 30 postoperativen Behandlungstage (n=20), ein inadäquates oder fehlendes *Follow-Up* (n=48) sowie positive Resektionsränder (n=15). Ferner wurden Patienten mit familiären Polyposis-Syndromen wie der familiären adenomatösen Polyposis sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ausgeschlossen (n=7). Eine Übersicht über die Ausschlusskriterien findet sich in Abbildung 1. Die finale Studienpopulation bestand somit aus insgesamt 654 Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Die klinische ambulante Nachsorge der Patienten fand regelmäßig in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie statt. In der Regel vollzogen erfahrene Ärztinnen und Ärzte die notwendigen klinischen Untersuchungen wie zum Beispiel eine körperliche Untersuchung. Das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) eines Patienten aus der untersuchten Studienpopulation wurde als Zeitraum zwischen dem Datum der operativen Behandlung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache definiert.



**Abb. 1: Auswahl der Studienpopulation und Ausschlusskriterien.**

Diese Abbildung dient zur Veranschaulichung der einzelnen Ausschlusskriterien, die auf das initiale Patientenkollektiv angewendet wurden. Letztlich bestand die finale Studienpopulation aus 654 Patienten. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

## **2.2 Patientenschutz und Ethikvotum**

Die für diese Arbeit verwendeten individuellen Patientendaten wurden unter Einhaltung aller datenschutzrechtlichen Bestimmungen erhoben und ausgewertet. Die vorliegende Studie wurde unter Berücksichtigung der Bestimmungen guter wissenschaftlicher Praxis und der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki für medizinische Forschung durchgeführt.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie war eine nachträgliche Zustimmung der Patienten entweder nicht mehr möglich oder hätte ein unverhältnismäßiges Maß an organisatorischem Aufwand bedeutet. Alle Daten wurden selbstverständlich anonymisiert erhoben und ausgewertet. Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilte am 03. Mai 2019 ein positives Ethikvotum unter der Studiennummer 2019-428-ProspDEuA.

## **2.3 Kurze Erläuterung der chirurgischen Methoden**

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde mit bestimmten chirurgischen Operationsmethoden therapiert. Bei einer rechtsbeziehungsweise linksseitigen Hemikolektomie werden das Colon ascendens beziehungsweise descendens mit der angrenzenden Kolonflexur entfernt. Bei erweiterten Hemikolektomien wird das Resektionsausmaß auf das Colon transversum erweitert. Eine Rektumresektion beschreibt die operative (Teil-) Entfernung des Rektums unter Belassung der kontinenserhaltenden Strukturen, während bei der Rektumexstirpation eine radikale Entfernung des Rektums und des Sphinkterapparates erfolgt [15]. Alle Patienten aus der zugrunde liegenden Studienpopulation wurden per Laparotomie operativ behandelt. Bei rektalen Resektionen wurde stets eine totale mesorektale Resektion (TME) durchgeführt.

## 2.4 Tumorstadien und Lymphknoten-Klassifikationssysteme

Intraoperativ reseziertes Gewebe wurde entsprechend den klinischen Leitlinien sorgfältig pathologisch aufgearbeitet. Die aktuelle achte Auflage der TNM-Klassifikation für maligne Tumore [16] diene als Grundlage zur Tumorklassifizierung. Bei pathologischen Untersuchungen, die auf älteren Auflagen beruhten, wurden die Ergebnisse auf die aktuellen Klassifikationssysteme der achten Auflage übertragen. Die Stadieneinteilung der Malignitäten erfolgte ebenfalls anhand der achten Auflage der *Union internationale contre le cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC)* [7].

Die N-Klassifikation war für diese Arbeit von außergewöhnlicher Bedeutung. Entsprechend der aktuellen Auflage wurden mit malignen Zellen befallene Lymphknoten folgendermaßen eingeteilt: Nx steht für nicht evaluierbare oder untersuchbare Lymphknoten, bei N0 liegen keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. N1a und N1b stehen für eine beziehungsweise zwei bis drei regionäre Lymphknotenmetastasen. N1c stellt einen Sonderfall dar, bei dem keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, jedoch isolierte Tumoranteile ohne Bezug zu den Rändern des Hauptteils im perikolischen oder perirektalen sowie mesokolischen Fettgewebe gefunden werden können [17]. N2a und N2b bezeichnen das Vorhandensein von vier bis sechs beziehungsweise sieben oder mehr Lymphknotenmetastasen [16]. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.

Das Wachstumsausmaß des Tumors wird anhand der T-Klassifikation eingeteilt. Dabei werden Tx (keine Beurteilung möglich), T0 (kein Primärtumor), Tis (Carcinoma in situ), T1 (Tumor wächst in die Submukosa ein), T2 (Infiltration der Tunica muscularis propria), T3 (Infiltration der Subserosa), T4a (Perforation des viszeralen Peritoneums) und T4b (Infiltration in benachbarte Organe) unterschieden [16].

Die M-Klassifikation dient der Beschreibung von Fernmetastasen. Da in der untersuchten Studienpopulation Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen (M1) ausgeschlossen wurden, erübrigt sich an dieser Stelle eine weitere Ausführung. Weitere histopathologische Kriterien der TNM-Klassifikation, die bei der Beurteilung maligner Tumore eine Rolle spielen, waren für diese

Analyse nicht von prognostischer oder diskriminativer Bedeutung, weswegen sie ebenfalls nicht näher erläutert werden müssen.

Das *Grading* bezeichnet in der TNM-Klassifikation den histologischen Differenzierungsgrad des Gewebes beziehungsweise der Tumorzellen [16]. Hier wird eine gute Differenzierbarkeit (G1), eine mäßige oder moderate Differenzierbarkeit (G2), eine schlechte Differenzierbarkeit (G3) sowie undifferenziertes Gewebe (G4) unterschieden [18].

<b>N-Klassifikation</b>	<b>Lymphknotenstatus</b>
<b>Nx</b>	Lymphknoten sind nicht evaluierbar
<b>N0</b>	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	
N1a	1 Lymphknotenmetastase
N1b	2-3 Lymphknotenmetastasen
N1c	Keine malignen Lymphknoten, aber Tumoranteile im perikolischen oder perirektalen oder mesokolischen Gewebe
<b>N2</b>	
N2a	4-6 Lymphknotenmetastasen
N2b	≥7 Lymphknotenmetastasen

**Tab. 1. Klassifikation von Lymphknoten des kolorektalen Karzinoms.**  
Aktuelle achte Auflage der TNM-Klassifikation.

Die in dieser Arbeit untersuchten alternativen Lymphknoten-Klassifikationen sollen im Folgenden erläutert werden. Die *Lymph node ratio* (LNR) berechnete sich aus der Anzahl der positiven (metastatischen) Lymphknoten (pLN) dividiert durch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten (totale Lymphknoten, tLN). *Log odds of positive nodes* (LODDS) wurde als Logarithmus der Anzahl der positiven Lymphknoten dividiert durch die Anzahl der negativen (nicht metastatischen) Lymphknoten errechnet. Die Anzahl der negativen Lymphknoten konnte aus der Differenz der Anzahl der untersuchten

und der positiven Lymphknoten ermittelt werden. Um Nullwerte bei Patienten zu vermeiden, wurde sowohl im Zähler als auch im Nenner der Wert mit 0,5 addiert. Die mathematische Berechnung kann wie folgt zusammengefasst werden:

$$LNR = \frac{\text{Anzahl der positiven Lymphknoten}}{\text{Anzahl der untersuchten Lymphknoten}}$$

$$LODDS = \log \frac{(\text{Anzahl der positiven Lymphknoten} + 0,5)}{(\text{Anzahl der negativen Lymphknoten} + 0,5)}$$

Die vorhandenen LNR- und LODDS-Werte wurden als kategoriale sowie kontinuierliche Variablen untersucht. Bei der Betrachtung als kategoriale Variable wurden verschiedene Grenzwerte (*Cut-off Values*) zur Unterteilung in Subgruppen herangezogen. Für die Anzahl der Subgruppen sowie der zugrunde liegenden Grenzwerte gibt es bisher, weder für die LNR- noch die LODDS-Klassifikation, einen international einheitlichen Maßstab.

Für die Einteilung der Subgruppen unserer erhobenen Patientendaten in die LNR-Lymphknoten-Klassifikation bedienten wir uns an 25 vorab publizierten Studien und ihren Grenzwerten [8, 13, 14, 19-40]. Für die Subgruppen der LODDS-Lymphknoten-Klassifikation flossen Grenzwerte aus 26 Studien in die Analyse ein [8, 13, 20-27, 29, 33, 36, 37, 39-50]. Es wurden LNR- und LODDS-Klassifikationen berücksichtigt, die bis zum 31. Dezember 2019 publiziert wurden. Zusätzlich wurden an der eigenen Studienpopulation Perzentilen mit den folgenden Grenzwerten berechnet: LODDS1: < 25%; LODDS2: 25-50%; LODDS3 50-75%; LODDS4 > 75%. Somit ergaben sich insgesamt 27 LODDS-Lymphknoten-Klassifikationen mit unterschiedlichen Grenzwerten.

## 2.5 Statistische Analysen und Methoden

Um die Beziehungen zwischen der Anzahl der metastatischen Lymphknoten, den LNR- und den LODDS-Werten zu untersuchen, wurden Streudiagramme erstellt. Die diagnostische Güte der verschiedenen

Lymphknoten-Klassifikationssysteme wurde als kontinuierliche Variable anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (*receiver operating characteristics, area under the curve (AUC)*) unter Benutzung des Programms *SPSS für Windows* (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.) analysiert. Mithilfe von *GraphPad Prism* für Windows (Version 8.0.2, GraphPad Software, San Diego, California, USA) konnten Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven erstellt und mit dem Log-rank-Test miteinander verglichen werden.

Die Beziehungen zwischen den zahlreichen Grenzwerten der verschiedenen Lymphknoten-Klassifikationssysteme und dem aus unserer Studienpopulation ermittelten Gesamtüberleben untersuchten wir mithilfe eines multivariablen Cox'schen Regressionsmodells. Dabei wurden die Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Die folgenden Kovariablen flossen in die Regressionsanalyse ein: Alter bei Operation, Geschlecht, T-Klassifikation (T1 + T2, T3 + T4), histologischer Differenzierungsgrad (G1 + G2, G3 + G4), Tumorgröße und -lokalisierung (Colon ascendens, transversum, descendens, sigmoideum und Rektum). Mit dem Pearsonschen Kontingenzkoeffizienten untersuchten wir die einzelnen Lymphknoten-Klassifikationen. Um diese miteinander zu vergleichen, berechneten wir die Differenz mithilfe der *Jackknife*-Methode und der Interpretation der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle. Anhand der Differenz der Kontingenzkoeffizienten konnten wir auf Unterschiede zwischen der N-Klassifikation und den anderen Lymphknoten-Klassifikationen schließen. Die p-Werte dieser Vergleiche wurden mithilfe der Falscherkennungsrate (*false discovery rate, FDR*) adjustiert.

Die oben beschriebenen Analysen wendeten wir außerdem in verschiedenen Subgruppen an, die wie folgt aufgebaut waren: UICC-Stadium I/II oder UICC-Stadium III, neoadjuvante Vorbehandlung oder keine neoadjuvante Vorbehandlung, Tumorlokalisierung im Rektum oder im übrigen Kolon (ascendens, transversum, descendens, sigmoideum) sowie die Anzahl der resezierten Lymphknoten (unter 12 oder 12 und mehr). Für fehlende Daten zu Risikofaktoren nutzten wir mithilfe des Softwareprogramms *R* (Version 3.6.3.) [51] Imputationsverfahren. Die Programmiersprache wurde entsprechend durch *knitr* [52] und *survival* [53] ergänzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Merkmale des Patientenkollektivs

Die initiale Studienpopulation für die vorliegende Arbeit umfasste 996 Patienten, die an unserer Klinik aufgrund eines kolorektalen Karzinoms operativ behandelt wurden. Nach Anwendung der vorab definierten und bereits oben beschriebenen Ausschlusskriterien bestand die finale Studienpopulation aus insgesamt 654 Patienten. 364 Individuen waren männlich (55,7%) und 290 weiblich (44,3%). Das mediane Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der operativen Therapie betrug 70 Jahre mit einer Spannweite von 20 bis 98 Jahren.

In der Studienpopulation gab es insgesamt 415 Fälle (63,5%) von Kolonkarzinom und 239 Fälle (36,5%) von Rektumkarzinom. Die drei häufigsten angewendeten Operationsmethoden waren die Rektumresektion (33,0%), die rechtsseitige Hemikolektomie (27,2%) und die Sigmaresektion (15,9%). Bei 403 Patienten (61,6%) konnten keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Bei 251 Patienten (38,4%) konnten Lymphknotenmetastasen festgestellt werden, wobei 163 Patienten (24,9%) das Lymphknotenstadium N1 und 88 Patienten (13,5%) N2 aufwiesen. Dabei betrug die mediane Anzahl an resezierten und untersuchten Lymphknoten 17 mit einer Spannweite von 2 bis 68 und die der positiven Lymphknoten 0 mit einer Spannweite von 0 bis 56. 64 Patienten (9,8%) wurden neoadjuvant vorbehandelt.

Bei 171 Patienten (26,1%) war die Erkrankung dem UICC-Stadium I zuzuordnen. UICC-Stadium II wiesen 232 Patienten (35,5%) auf und bei 251 Patienten (38,4%) lag ein UICC-Stadium III vor. Die nachfolgende Tabelle 2 ermöglicht eine genauere Übersicht über die Charakteristika und Daten der Studienpopulation, auch in Bezug zu den UICC-Tumorstadien.

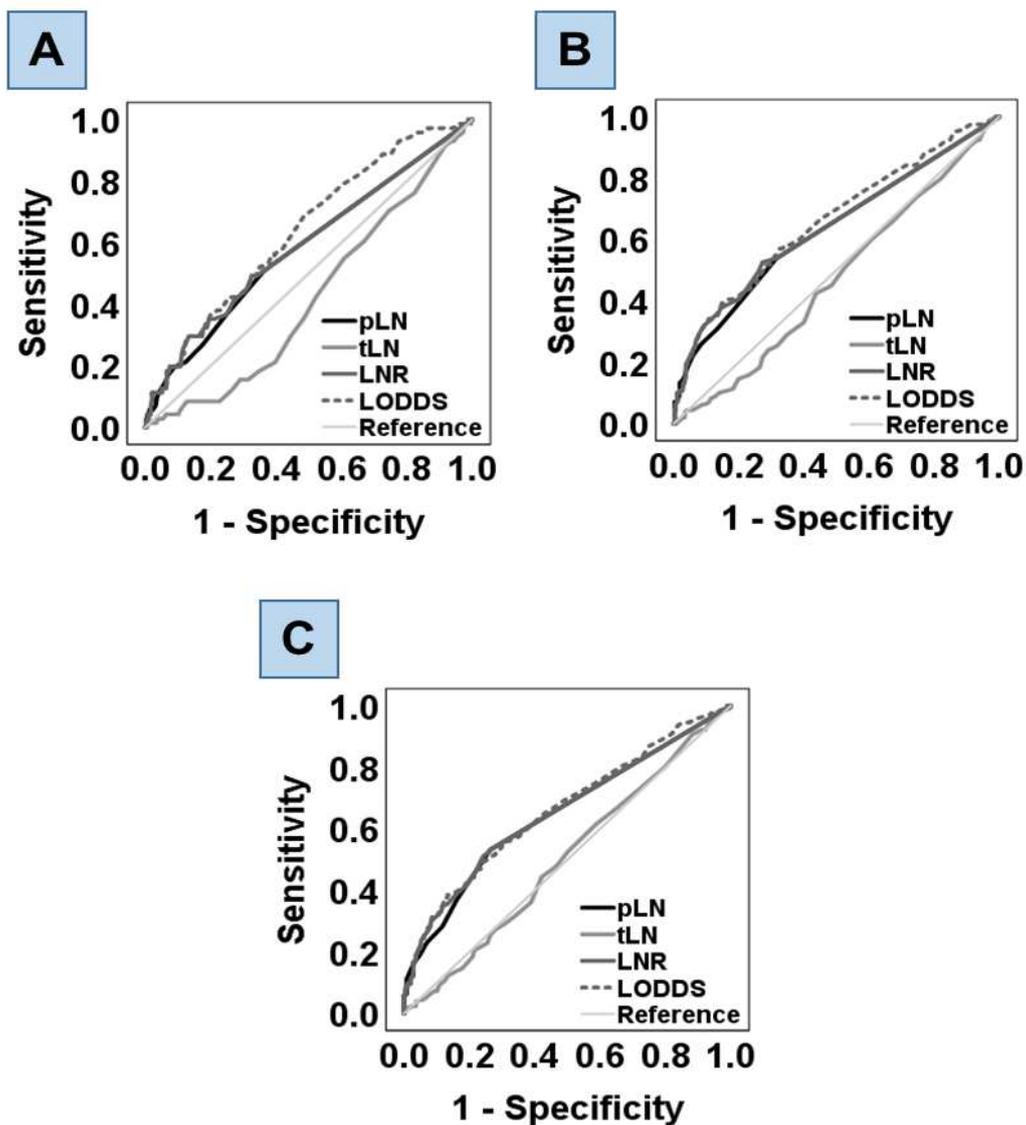
Variable	Insgesamt	UICC I	UICC II	UICC III
<b>Anzahl der Individuen</b>	<b>654</b>	<b>171</b>	<b>232</b>	<b>251</b>
<b>Alter</b>				
Median (Spannweite)	70 (20-98)	70 (37-89)	69 (25-98)	71 (20-96)
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	364 (55,7%)	102 (59,6%)	129 (55,6%)	133 (53,0%)
Weiblich	290 (44,3%)	69 (40,4%)	103 (44,4%)	118 (47,0%)
<b>Operationsmethode</b>				
Rechtsseitige Hemikolektomie	178 (27,2%)	41 (24%)	63 (27,2%)	74 (29,5%)
Erweiterte rechtsseitige Hemikolektomie	32 (4,9%)	4 (2,3%)	20 (8,6%)	8 (3,2%)
Resektion des Colon transversum	12 (1,8%)	2 (1,2%)	6 (2,6%)	4 (1,6%)
Erweiterte linksseitige Hemikolektomie	13 (2,0%)	4 (2,3%)	7 (3,0%)	2 (0,8%)
Linksseitige Hemikolektomie	40 (6,1%)	11 (6,4%)	11 (4,7%)	18 (7,2%)
Sigmaresektion	104 (15,9%)	24 (14,0%)	42 (18,1%)	38 (15,1%)
Rektumresektion	216 (33%)	72 (42,1%)	59 (25,4%)	85 (33,9%)
Rektumexstirpation	24 (3,7%)	7 (4,1%)	11 (4,7%)	6 (2,4%)
Andere	35 (5,4%)	6 (3,5%)	13 (5,6%)	16 (6,4%)
<b>Tumorlokalisation</b>				
Caecum	59 (9,0%)	14 (8,2%)	19 (8,2%)	26 (10,4%)
Colon ascendens	127 (19,4%)	28 (16,4%)	22 (22,0%)	48 (19,1%)
Colon transversum	64 (9,8%)	9 (5,3%)	35 (15,1%)	20 (8,0%)
Colon descendens	37 (5,7%)	14 (8,2%)	7 (3,0%)	16 (6,4%)
Colon sigmoideum	112 (17,1%)	24 (14,0%)	47 (20,3%)	41 (16,3%)
Rektum	239 (36,5%)	80 (46,8%)	69 (29,7%)	90 (35,9%)
Multiple Tumorlokalisationen	16 (2,4%)	2 (1,2%)	4 (1,7%)	10 (4,0%)
<b>T-Klassifikation</b>				
T1	51 (7,8%)	45 (26,3%)		6 (2,4%)
T2	155 (23,7%)	126 (73,7%)		29 (11,6%)
T3	383 (58,6%)		207 (89,2%)	176 (70,1%)
T4	65 (9,9%)		25 (10,8%)	40 (15,9%)
<b>N-Klassifikation</b>				
N0	403 (61,6%)	171 (100%)	232 (100%)	
N1	163 (24,9%)			163 (64,9%)
N2	88 (13,5%)			88 (35,1%)
<b>Anzahl der untersuchten Lk, Median (Spannweite)</b>	<b>17 (2-68)</b>	<b>15 (3-53)</b>	<b>17 (2-62)</b>	<b>19 (6-68)</b>
<b>Anzahl der positiven Lk, Median (Spannweite)</b>	<b>0 (0-56)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (0-56)*</b>
<b>Differenzierungsgrad des Tumorgewebes</b>				
G1	17 (2,6%)	7 (4,1%)	6 (2,6%)	4 (1,6%)
G2	524 (80,1%)	146 (85,4%)	190 (81,9%)	188 (74,9%)
G3	101 (15,4%)	14 (8,2%)	31 (13,4%)	56 (22,3%)
G4	1 (0,2%)	1 (0,6%)	0	0
Nicht bekannt	11 (1,7%)	3 (1,8%)	5 (2,2%)	3 (1,2%)
<b>Neoadjuvante Therapie</b>				
Nein	590 (90,2%)	149 (87,1%)	205 (88,4%)	236 (94%)
Ja	64 (9,8%)	22 (12,9%)	27 (11,6%)	15 (6,0%)
Abweichungen: * = ein Patient mit N1c (regionale Lymphknoten waren nicht metastatisch, aber perikolorektale Tumorreste waren vorhanden)				

**Tab. 2. Übersicht der Studienpopulation [54].**

Die Charakteristiken der Studienpopulation sind hier zusammengefasst. Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gesamtanzahl innerhalb einer Spalte.

### 3.2 ROC-Analysen für die kontinuierlichen Lymphknotenvariablen

Zur Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der verschiedenen kontinuierlichen Lymphknotenvariablen (pLN, tLN, LNR, LODDS) wurden zuerst ROC-Analysen erstellt. In Abbildung 2 sind die unterschiedlichen ROC-Diagramme für das Gesamtüberleben (OS) nach einem, zwei und drei Jahren dargestellt.



**Abb. 2. ROC-Kurven für verschiedene Lymphknotenvariablen [54].**

ROC-Kurven wurden für Gesamtzahl von Lymphknoten (tLN), die Anzahl an positiven Lymphknoten (pLN) sowie LNR und LODDS erstellt, um das Gesamtüberleben nach einem (A), zwei (B) und drei Jahren (C) vorherzusagen. Die Ordinate ist mit der Sensitivität (*Sensitivity*) und die Abszisse mit 1-Spezifität (*1-Specificity*) beschriftet.

Dabei konnte festgestellt werden, dass die reine Gesamtzahl an resezierten Lymphknoten keine prognostische oder diagnostische Entscheidungskraft bezüglich des Überlebens aufweisen konnte. Die übrigen Lymphknotenvariablen schnitten in der ROC-Analyse deutlich besser ab, wobei LODDS bei der Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC oder AUROC) in allen drei Überlebenszeiträumen die höchsten Werte ( $p < 0,001$ ) angenommen hat. In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die Ergebnisse der ROC-Analyse übersichtlich dargestellt.

Gesamtüberleben (OS)	Lk-Klassifikation	ROC-Analyse		
		AUC	95% KI	p-Werte
1-Jahres-Gesamtüberleben	LODDS	0.634	0.567 – 0.701	< 0.001
	LNR	0.591	0.516 – 0.666	0.013
	tLN	0.421	0.356 – 0.486	0.030
	pLN	0.583	0.509 – 0.657	0.023
3-Jahres-Gesamtüberleben	LODDS	0.658	0.606 – 0.710	< 0.001
	LNR	0.640	0.586 – 0.695	< 0.001
	tLN	0.472	0.420 – 0.525	0.311
	pLN	0.632	0.578 – 0.686	< 0.001
5-Jahres-Gesamtüberleben	LODDS	0.660	0.609 – 0.711	< 0.001
	LNR	0.653	0.602 – 0.704	< 0.001
	tLN	0.502	0.449 – 0.556	0.933
	pLN	0.648	0.597 – 0.699	< 0.001

**Tab. 3. ROC-Analyse für verschiedene Lymphknotenvariablen [54].**

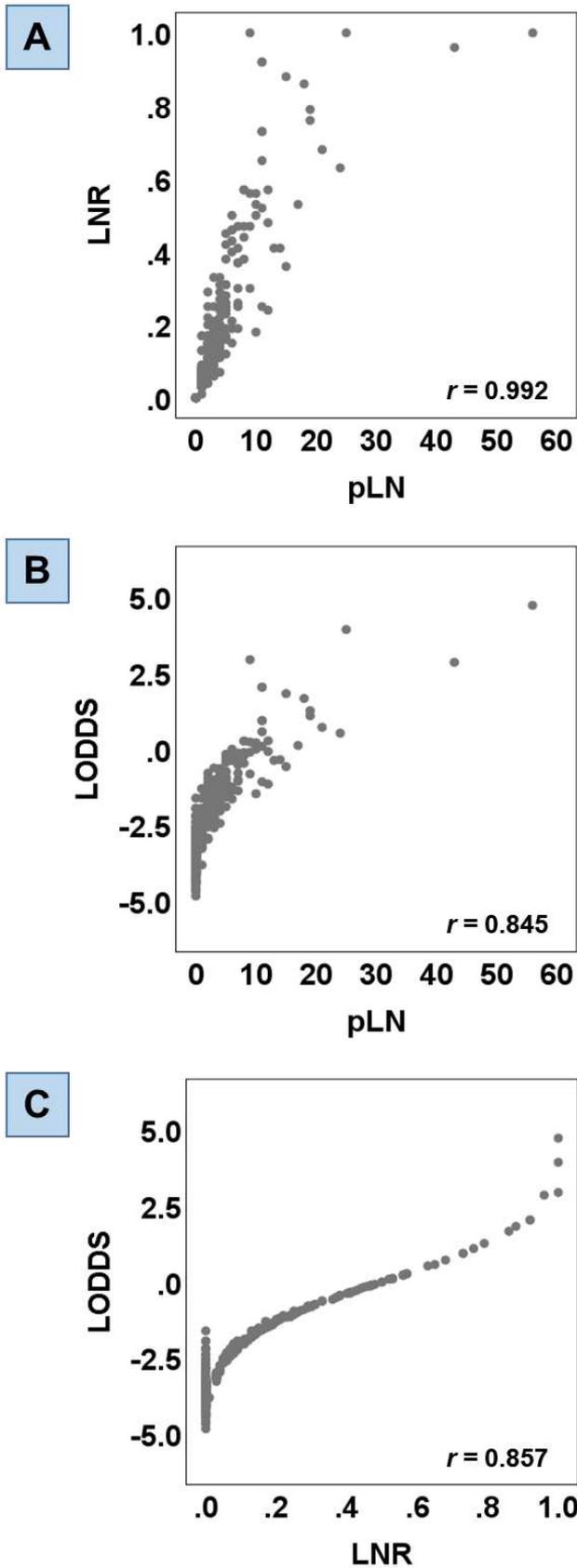
LODDS wies in allen drei Überlebenskategorien die höchsten signifikanten AUC-Werte auf. Aufgelistet sind außerdem die 95%-Konfidenzintervalle und die entsprechenden p-Werte. Die Gesamtzahl der Lymphknoten (tLN) konnte keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen zeigen.

### 3.3 Korrelationsanalyse der kontinuierlichen Lymphknotenvariablen

Um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Lymphknotenvariablen zu evaluieren, musste deren Beziehung zueinander adäquat verglichen werden. Aus diesem Grund wurden Streudiagramme erstellt, um die Korrelationen zwischen der Anzahl der positiven beziehungsweise metastatischen Lymphknoten (pLN), der LNR und LODDS darzustellen.

Bei der Korrelationsanalyse konnte gezeigt werden, dass sich bei einer höheren Anzahl an positiven Lymphknoten (pLN) die Werte für LNR sowie LODDS in entsprechender Richtung verhielten. Die Werte des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten  $r_s$  betragen dabei 0,992 für LNR beziehungsweise 0,845 für LODDS. Zwischen der LNR und LODDS konnte ebenfalls eine positive Korrelation ( $r_s=0,857$ ) beobachtet werden, wobei jedoch die LODDS-Werte in den Grenzbereichen LNR=0 und LNR=1 heterogen verteilt waren. Diese Beobachtung ließ den Schluss zu, dass LODDS bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und Patienten, bei denen alle resezierten und untersuchten Lymphknoten positiv sind, eine genauere Beschreibung ermöglichen könnte.

Die Streudiagramme und Ergebnisse der Korrelationsanalyse werden in der nachfolgenden Abbildung 3 ausführlich dargestellt.



**Abb. 3. Korrelationsanalyse der Lymphknotenvariablen [54].**

Dargestellt sind die Beziehungen zwischen der Anzahl der positiven Lymphknoten (pLN) und LNR (A), pLN und LODDS (B) sowie LNR und LODDS (C).

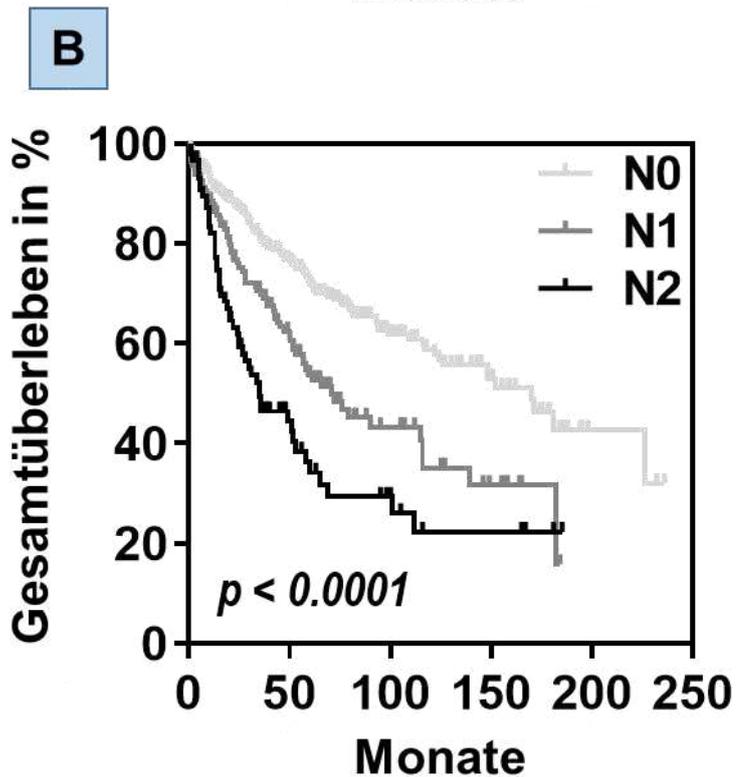
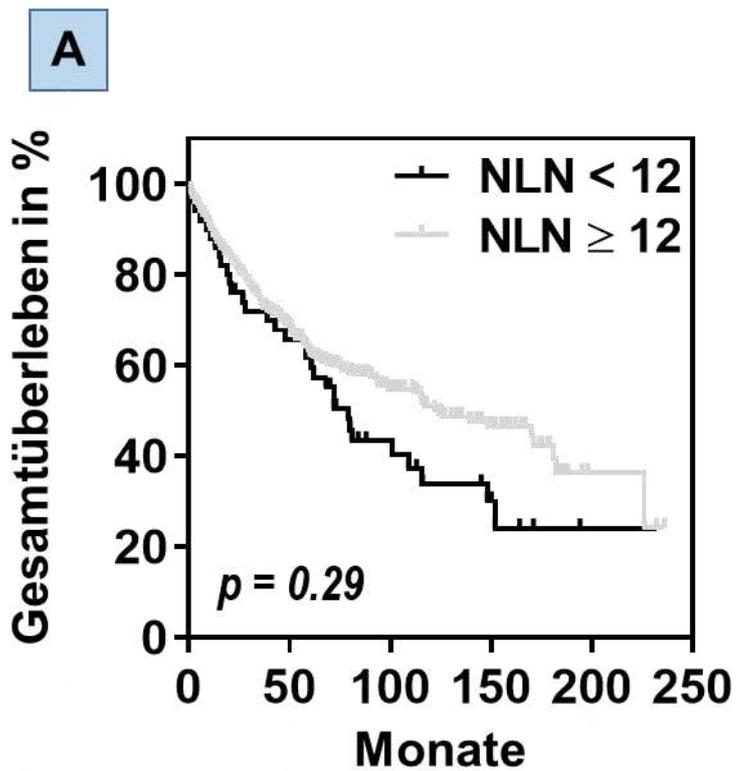
### 3.4 Überlebensanalyse der Lymphknoten-Klassifikationssysteme

Von herausragender Bedeutung eines jeden prognostischen Klassifikationssystems im klinisch-medizinischen Kontext sind Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten. Das Ziel eines Klassifikationssystems ist die möglichst genaue Vorhersage des Überlebens beziehungsweise eine Einordnung in entsprechende Prognosegruppen.

Die in dieser Arbeit eingeschlossene Studienpopulation wurde hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit vom jeweiligen Lymphknotenstatus beziehungsweise der unterschiedlichen Lymphknoten-Klassifikationssysteme untersucht. Überlebenszeitanalysen und entsprechende Kaplan-Meier-Kurven wurden für die N-Klassifikation gemäß der achten Auflage der AJCC, die 25 LNR- sowie die 27 LODDS-Klassifikationen durchgeführt.

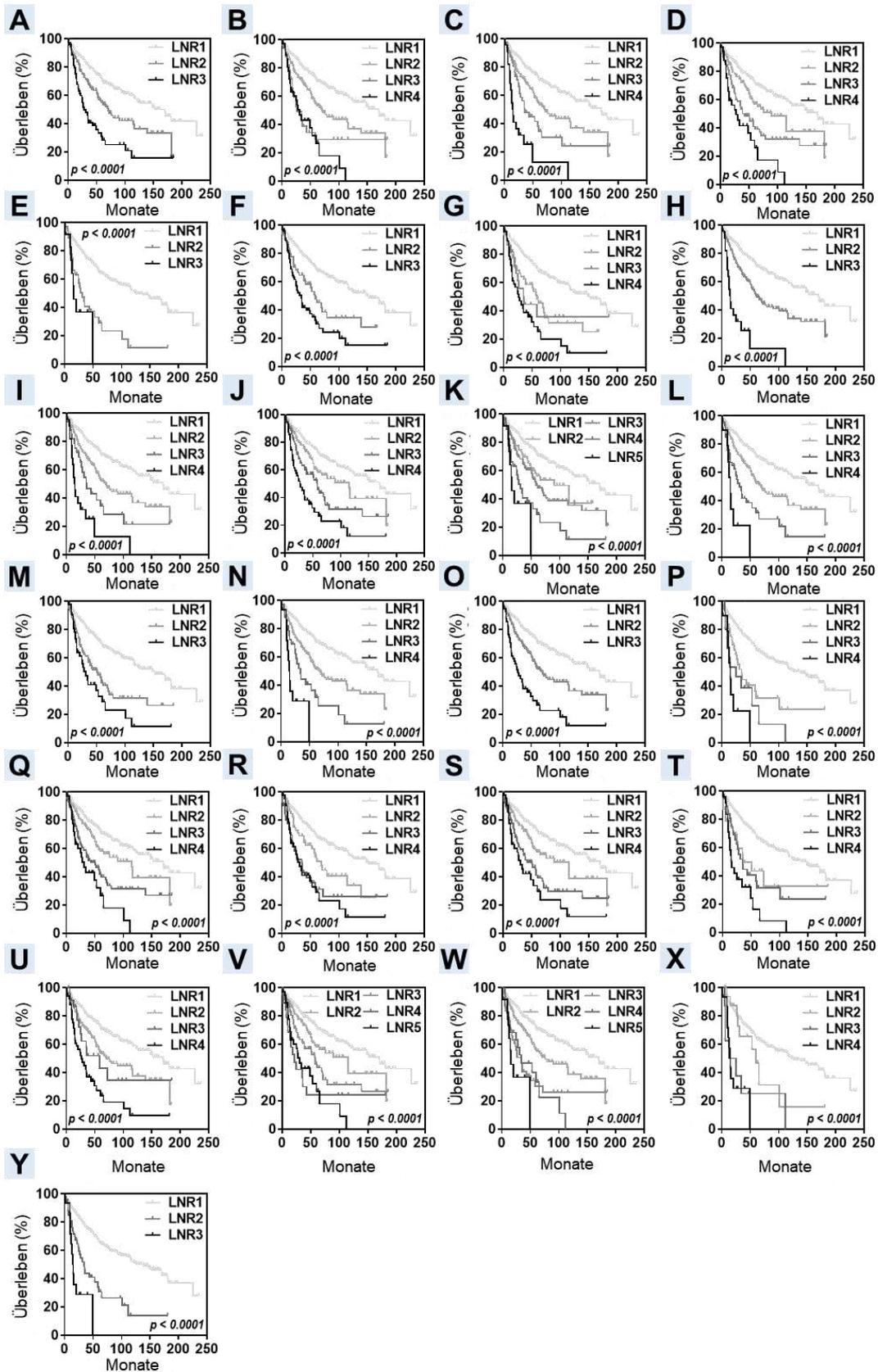
Bei der Betrachtung der insgesamt resezierten und untersuchten Lymphknoten (NELN) wurde zwischen zwölf oder mehr sowie unter zwölf vorhandenen Lymphknoten unterschieden. Dabei zeigte sich bezüglich der Überlebensprognose ein Trend hin zu mehr als zwölf Lymphknoten (Abbildung 4A), jedoch war dieser statistisch nicht signifikant ( $p=0,29$ ).

Ein wesentlich besseres Ergebnis konnte bei der Überlebenszeitanalyse der klassischen N-Klassifikation erzielt werden (Abbildung 4B). Die Patienten ohne den histopathologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N0) hatten eine statistisch signifikant höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einem N1- oder N2-Lymphknotenstatus, wobei N1 noch eine signifikant höhere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aufwies als N2. Bei dieser Betrachtung wurde eine weitere Unterscheidung in N1a bis N1c sowie N2a bis N2b aus Gründen der niedrigen Fallzahl nicht durchgeführt. Die untersuchten LNR- und LODDS-Klassifikationen konnten in der Überlebenszeitanalyse unabhängig von den unterschiedlichen Grenzwerten statistisch signifikante Ergebnisse erzielen (Abbildungen 5 und 6). In unserer Patientenkohorte waren höhere LNR- und LODDS-Werte somit mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.



**Abb. 4. Kaplan-Meier-Kurven für NLN und N [54].**

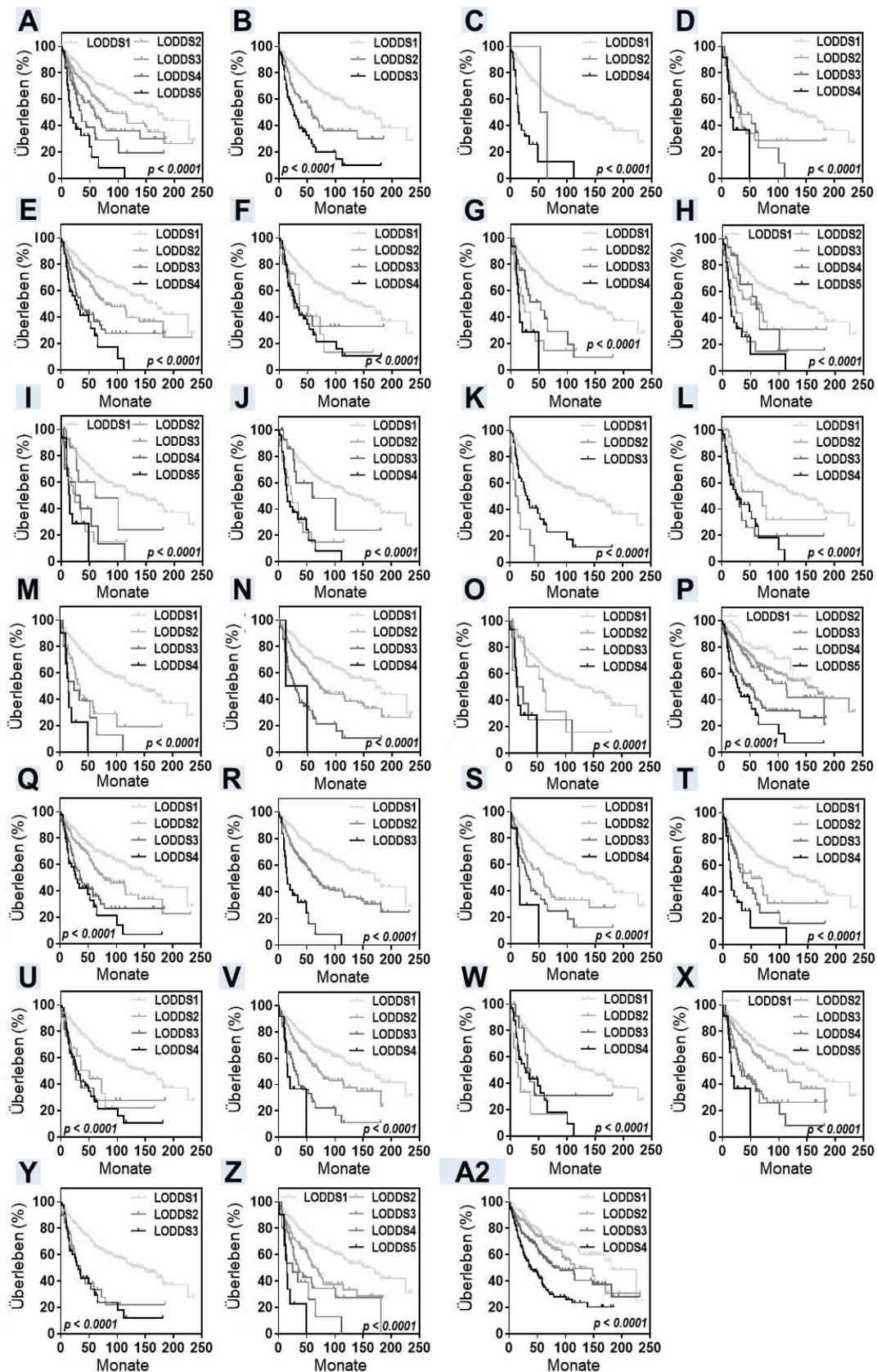
Dargestellt sind die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Anzahl der untersuchten Lymphknoten NLN (A) sowie die klassische N-Klassifikation (B). Die Überlebensunterschiede zeigten bei NLN lediglich einen statistisch nicht signifikanten Trend, während bei der N-Klassifikation signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet werden konnten.



**Abb. 5. Kaplan-Meier-Kurven für LNR [54].**

Die Überlebenskurven für die LNR-Klassifikation zeigen in der Studienpopulation signifikant niedrigere Gesamtüberlebenschancen bei höherem LNR-Status unabhängig von

deren Grenzwerten. Untersucht wurden 25 vorab publizierte LNR-Klassifikationen (s. Kapitel Tumorstadien und Lymphknoten-Klassifikationssysteme). A: Arslan et al. [14]; B: Malleo et al. [31]; C: Sun et al. [13]; D: Xu et al. [39]; E: Zhou et al. [40]; F: Riediger et al. [33]; G: Lee et al. [29]; H: Negi et al. [32]; I: Bagante et al. [20]; J: Jian-Hui et al. [27]; K: Smith et al. [35]; L: Calero et al. [21]; M: Fang et al. [25]; N: Wang et al. [38]; O: Conci et al. [24]; P: Huang et al. [26]; Q: Liu et al. [30]; R: Chang et al. [23]; S: Song et al. [36]; T: Wang et al. [37]; U: La Torre et al. [28]; V: Agnes et al. [19]; W: Rosenberg et al. [34]; X: Cao et al. [22]; Y: Fortea-Sanchis et al. [8].



**Abb. 6. Kaplan-Meier-Kurven für LODDS [54].**

Die Überlebenskurven für die LODDS-Klassifikationen zeigten ebenfalls statistisch signifikant niedrigere Gesamtüberlebenschancen bei höherem LODDS-Status unabhängig von

deren Grenzwerten. Untersucht wurden insgesamt 27 verschiedene LODDS-Klassifikationen (s. Kapitel Tumorstadien und Lymphknoten-Klassifikationssysteme). A: He et al. [43]; B: Fortea-Sanchis et al. [8]; C: Ramacciato et al.\* [45]; D: Toth et al. [46]; E: Xu et al. [39]; F: Yang et al. [50]; G: Zhou et al. [40]; H: Sun et al. [13]; I: Xu et al. [49]; J: Riediger et al. [33]; K: Fang et al. [25]; L: Conci et al. [24]; M: Huang et al. [26]; N: Calero et al. [21]; O: Cao et al. [22]; P: Lee et al. [29]; Q: Cao et al. [42]; R: Amini et al. [41]; S: Bagante et al. [20]; T: Jian-Hui et al. [27]; U: Wu et al. [48]; V: Wang et al. [47]; W: Chang et al. [23]; X: Song et al. [36]; Y: Persiani et al. [44]; Z: Wang et al. [37]; A2: Perzentilen. \*Der von Ramacciato et al. [45] publizierte LODDS3-Status konnte auf die untersuchte Studienpopulation nicht angewendet werden, da es keinen Patienten mit LODDS-Werten von 0,012 bis 0,026 gab.

### 3.5 Diskriminativer Vorteil der verschiedenen Lymphknoten-Klassifikationen

Nachdem in der Überlebenszeitanalyse festgestellt werden konnte, dass alle untersuchten LNR- und LODDS-Klassifikationen sowie die klassische N-Klassifikation statistisch signifikant mit dem Überleben korrelieren, sollte im nächsten Schritt die diskriminative Stärke einzelner Klassifikationen verglichen werden. Ziel war es dabei, die Lymphknoten-Klassifikationen mit der höchsten prognostischen Wertigkeit zu erfassen.

Dazu passten wir zunächst ein Basismodell an, das die folgenden Kovariaten beinhaltet: Alter bei chirurgischem Eingriff, Tumorgröße, Tumorgrading und Tumorlokalisation. Mithilfe des Cox-Regressionsmodells analysierten wir die prognostische Wertigkeit der ausgewählten Kovariaten in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Risikofaktor	Hazard ratio (95% KI)	p-Wert
<b>Alter</b>		
Unter 70 J.	1 (Referenz)	<0.001
Über 70 J.	3.32 (2.53-4.36)	
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	1 (Referenz)	0.108
Männlich	1.23 (0.95-1.59)	
<b>Lokalisation des Tumors</b>		
Kolon	1 (Referenz)	0.005
Rektum	1.46 (1.12-1.89)	
<b>Tumorgröße</b>		
<Median	1 (Referenz)	0.044
≥Median	1.32 (1.01-1.73)	
<b>Grading</b>		
G1 und G2	1 (Referenz)	0.001
G3 und G4	1.69 (1.23-2.30)	
<b>T-Stadium</b>		
T1 und T2	1 (Referenz)	1.017
T3 und T4	1.43	

Tab. 4. Cox-Regressionsanalyse des multivariablen Basismodells [54].

Coxsches Regressionsmodell der Kovariablen. Alter, Tumorgröße, Tumorgrading und Tumorlokalisation sind statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

In dem nächsten Schritt wurde jede einzelne Lymphknotenklassifikation in dieses Basismodell integriert und eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die diskriminative Bedeutung wurde mithilfe einer C-Statistik evaluiert. Diese Analyse zeigte in diesen multivariaten Modellen eindrücklich, dass höhere Stadien innerhalb der N-Klassifikation sowie der LNR- und LODDS-Klassifikationen statistisch signifikant mit einer schlechteren Prognose beziehungsweise einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Dies galt bezüglich der LNR- und LODDS-Klassifikationen sogar unabhängig von den jeweiligen Grenzwerten. Die nachfolgenden Tabellen 5 bis 7 stellen diese Ergebnisse detailliert dar. Das Hazard Ratio dient dabei als deskriptives Maß für das Sterberisiko in Bezug auf die Referenzengruppe. Ein höheres Hazard Ratio steht somit für eine schlechtere Prognose.

<b>N-Klassifikation AJCC/UICC 8. Auflage</b>	<b>Positive Lymphknoten</b>	<b>HR</b>	<b>95% KI</b>
0	0	1	(Referenz)
1	1-3	1.634	1.206-2.214
2	≥4	2.675	1.899-3.768

**Tab. 5. Mortalitätsanalyse für N [54].**

Dargestellt ist das Sterberisiko in Abhängigkeit von der klassischen N-Klassifikation der achten Auflage der AJCC/UICC. Höhere N-Klassen innerhalb der untersuchten KRK-Studienpopulation sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

LNR-Klassifikation	Subgruppen	LNR-Bereich	HR	95% KI
Agnes et al. [19]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.10	1.438	1.013-2.041
	3	0.11; 0.25	1.979	1.361-2.876
	4	0.26; 0.40	3.832	2.171-6.762
	5	>0.40	3.153	2.008-4.951
Arslan et al. [14]	1	≤0.05	1	(Referenz)
	2	>0.05-0.2	1.523	1.117-2.076
	3	>0.20	2.957	2.080-4.204
Bagante et al. [20]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.25	1.671	1.250-2.235
	3	0.26; 0.5	2.415	1.506-3.872
	4	>0.5	6.794	3.949-11.688
Calero et al. [21]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.25	1.656	1.238-2.215
	3	0.26; 0.75	3.076	2.049-4.617
	4	>0.75	5.526	2.584-11.817
Cao et al. [22]	1	0; 0.24	1	(Referenz)
	2	0.25; 0.28	1.658	1.243-2.213
	3	>0.28	3.368	2.290-4.953
Chang et al. [23]	1	≤0.08	1	(Referenz)
	2	0.09; 0.17	1.479	0.984-2.224
	3	0.18; 0.33	2.961	1.909-4.592
	4	>0.33	2.699	1.796-4.055
Conci et al. [24]	1	0	1	(Referenz)
	2	>0; ≤0.25	1.642	1.228-2.195
	3	>0.25	3.340	2.289-4.873
Fang et al. [25]	1	<0.1	1	(Referenz)
	2	0.1; 0.33	2.034	1.464-2.827
	3	≥0.34	2.717	1.809-4.082
Fortea-Sanchis et al. [8]	1	0; 0.24	1	(Referenz)
	2	0.25; 0.60	2.466	1.679-3.623
	3	>0.60	4.635	2.424-8.860
Huang et al. [26]	1	<0.25	1	(Referenz)
	2	≥0.25; <0.5	2.078	1.330-3.251
	3	≥0.50; <0.75	4.648	2.546-8.486
	4	≥0.75	4.330	2.061-9.097
Jian-Hui et al. [27]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; ≤0.1	1.436	1.011-2.039
	3	>0.1; ≤0.25	1.980	1.363-2.878
	4	>0.25	3.374	2.311-4.926
La Torre et al. [28]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.010; 0.199	1.593	1.184-2.143
	3	0.200; 0.399	3.225	1.970-5.280
	4	>0.399	3.251	2.083-5.072
Lee et al. [29]	1	≤0.1	1	(Referenz)
	2	>0.1; ≤0.2	1.746	1.189-2.565
	3	>0.2; ≤0.3	2.665	1.459-4.868
	4	>0.3	2.893	1.970-4.250
Liu et al. [30]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.10	1.437	1.012-2.040
	3	0.11; 0.40	2.264	1.613-3.178
	4	>0.40	3.183	2.026-4.999

Malleo et al. [31]	1	0	1	(Referenz)
	2	>0; ≤0.2	1.607	1.194-2.162
	3	>0.2; 0.4	3.082	1.903-4.991
	4	>0.4	3.115	7.985-4.890
Negi et al. [32]	1	0	1	(Referenz)
	2	>0; ≤0.5	1.782	1.354-2.345
	3	>0.5	6.789	3.948-11.675
Riediger et al. [33]	1	<0.1	1	(Referenz)
	2	0.1; 0.199	1.742	1.180-2.574
	3	≥0.2	2.765	1.976-3.869
Rosenberg et al. [34]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.17	1.543	1.137-2.094
	3	0.18; 0.41	3.026	1.982-4.618
	4	0.42; 0.69	2.851	1.673-4.858
	5	≥0.70	4.938	2.323-10.496
Smith et al. [35]	1	0	1	(Referenz)
	2	>0; ≤1/15	1.545	1.044-2.286
	3	>1/15; ≤3/10	1.843	1.323-2.569
	4	>3/10; ≤7/10	2.908	1.881-4.496
	5	>7/10	4.913	2.312-10.441
Song et al. [36]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.11	1.482	1.051-2.088
	3	0.12; 0.36	2.330	1.635-3.320
	4	0.37; 0.66	2.453	1.500-4.013
	5	>0.66	5.410	2.640-11.087
Sun et al. [13]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.2	1.635	1.215-2.201
	3	0.21; 0.5	2.375	1.557-3.623
	4	>0.5	6.814	3.960-11.726
Wang et al. [38]	1	0	1	(Referenz)
	2	0.01; 0.30	1.728	1.298-2.301
	3	0.31; 0.60	2.658	1.685-4.193
	4	0.61; 1	5.913	3.039-11.507
Wang et al. [37]	1	<0.07	1	(Referenz)
	2	0.07; <0,25	1.483	1.078-2.041
	3	0.25; <0,50	2.327	1.471-3.681
	4	0.50; 1	5.103	3.103-8.392
Xu et al. [39]	1	0	1	(Referenz)
	2	>0; ≤0.125	1.501	1.073-2.101
	3	>0.125; ≤0.425	2.219	1.564-3.148
	4	>0.425; ≤ 1	3.366	2.131-5.316
Zhou et al. [40]	1	0; ≤0.30	1	(Referenz)
	2	>0.3; ≤0.7	2.309	1.526-3.496
	3	>0.7; ≤1	3.674	1.759-7.673

**Tab. 6. Mortalitätsanalyse für LNR [54].**

Die 25 LNR-Klassifikationen zeigten im Cox-Regressionsmodell ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen LNR-Subgruppen und Mortalitätsrisiko. Eine höhere LNR-Subgruppe bedeutete dabei in jeder untersuchten Klassifikation grenzwertunabhängig eine schlechtere Prognose. Die LNR-Grenzwerte sind ebenfalls aufgeführt.

LODDS-Klassifikation	Subgruppen	LODDS-Bereich	HR	95% KI
Perzentilen	1	$\leq -3.611$	1	(Referenz)
	2	$> -3.611; \leq -3.219$	1.182	0.798-1.751
	3	$> -3.219; \leq -2.162$	1.679	1.124-2.507
	4	$> -2.162$	2.693	1.861-3.898
Amini et al. [41]	1	$\leq -3$	1	(Referenz)
	2	$> -3; < 0$	1.839	1.400-2.415
	3	$\geq 0$	5.812	3.502-9.645
Bagante et al. [20]	1	$< -2$	1	(Referenz)
	2	$-1.99; -0.90$	1.888	1.342-2.658
	3	$-0.89; 1.50$	2.898	1.954-4.299
	4	$> 1.5$	4.605	1.973-10.745
Calero et al. [21]	1	$\leq -3$	1	(Referenz)
	2	$> -3; \leq -1$	1.723	1.300-2.291
	3	$> -1; \leq 3$	3.614	2.461-5.307
	4	$> 3$	3.735	0.894-15.612
Cao et al. [22]	1	$\leq -0.5$	1	(Referenz)
	2	$> -0.5; \leq 0$	1.238	0.630-2.428
	3	$> 0; \leq 0.5$	6.353	2.930-13.777
	4	$> 0.5$	4.350	2.280-8.297
Cao et al. [42]	1	$\leq -2.6$	1	(Referenz)
	2	$> -2.6; \leq -1.6$	1.529	1.110-2.107
	3	$> -1.6; \leq -0.5$	2.379	1.625-3.483
	4	$> -0.5$	3.164	2.052-4.878
Chang et al. [23]	1	$\leq -0.92$	1	(Referenz)
	2	$-0.91; -0.62$	6.530	3.032-14.061
	3	$-0.61; -0.26$	1.633	0.761-3.505
	4	$> -0.26$	2.693	1.723-4.210
Conci et al. [24]	1	$\leq -1.35$	1	(Referenz)
	2	$> -1.35; \leq -1$	1.517	0.795-2.892
	3	$> -1; \leq -0.25$	3.092	1.864-5.127
	4	$> -0.25$	2.783	1.778-4.359
Fang et al. [25]	1	$< -0.82$	1	(Referenz)
	2	$\geq -0.82; < -0.57$	5.594	2.697-11.604
	3	$\geq -0.57$	2.418	1.624-3.599
Fortea-Sanchis et al. [8]	1	$< -2$	1	(Referenz)
	2	$\geq -2; \leq -1$	1.753	1.235-2.487
	3	$> -1$	3.211	2.240-4.605
He et al. [43]	1	$< -3$	1	(Referenz)
	2	$\geq -3; < -2$	1.554	1.114-2.167
	3	$\geq -2; < -1$	2.046	1.413-2.963
	4	$\geq -1; < 0$	2.694	1.655-4.386
	5	$\geq 0$	5.896	3.550-9.792
Huang et al. [26]	1	$< -1$	1	(Referenz)
	2	$\geq -1; < 0$	2.087	1.310-3.325
	3	$\geq 0; < 1$	4.640	2.542-8.470
	4	$\geq 1; < 2$	5.930	2.089-16.831
	5	$\geq 2$	3.389	1.225-9.377
Jian-Hui et al. [27]	1	$\leq -1.5$	1	(Referenz)
	2	$> -1.5; \leq -1$	1.739	1.082-2.796
	3	$> -1; \leq 0$	2.237	1.429-3.501
	4	$> 0$	5.751	3.399-9.733
Lee et al. [29]	1	$\leq -4$	1	(Referenz)

	2	$>-4; \leq -2.5$	1.809	1.045-3.132
	3	$>-2.5; \leq -2$	2.039	1.093-3.806
	4	$>-2; \leq -0.5$	3.511	1.965-6.274
	5	$>-0.5$	4.952	2.612-9.388
Persiani et al. [44]	1	$\leq -1.36$	1	(Referenz)
	2	$-1.35; -0.53$	2.620	1.691-4.060
	3	$\geq -0.52$	2.452	1.633-3.681
Ramacciato et al.* [45]	1	$< -0.005$	1	(Referenz)
	2	$\geq -0.005; < 0.012$	1.894	0.459-7.812
	4	$\geq 0.026$	4.955	2.955-8.309
Riediger et al. [33]	1	$< -1$	1	(Referenz)
	2	$-1; -0.500$	3.588	2.023-6.365
	3	$-0.499; -0.001$	1.168	0.545-2.501
	4	$\geq 0$	4.513	2.778-7.334
	5	$> -0.5$	4.952	2.612-9.388
Song et al. [36]	1	$\leq -2.51$	1	(Referenz)
	2	$> -2.51; \leq -1.68$	1.395	0.983-1.979
	3	$> -1.68; \leq -0.51$	2.240	1.559-3.221
	4	$> -0.51; \leq 0.73$	2.678	1.637-4.383
	5	$> 0.73$	4.722	2.231-9.997
Sun et al. [13]	1	$\leq -1.5$	1	(Referenz)
	2	$-1.49; -1.000$	1.754	1.091-2.820
	3	$-0.999; -0.500$	4.056	2.275-7.230
	4	$-0.499; 0$	1.352	0.687-2.659
	5	$> 0$	5.846	3.453-9.898
Toth et al. [46]	1	$< -1.125$	1	(Referenz)
	2	$-1.125; -0.251$	2.539	1.586-4.065
	3	$-0.250; 0.749$	2.101	1.224-3.606
	4	$\geq 0.750$	3.800	1.818-7.945
Wang et al. [37]	1	$< -2.2$	1	(Referenz)
	2	$-2.2; < -1.1$	1.660	1.199-2.299
	3	$-1.1; < 0$	2.207	1.410-3.454
	4	$0; < 1.1$	5.258	2.8596-9.668
	5	$\geq 1.1$	5.082	2.396-10.777
Wang et al. [47]	1	$\leq -2.5$	1	(Referenz)
	2	$> -2.5; \leq -1$	1.539	1.144-2.070
	3	$> -1; \leq 0.9$	3.141	2.113-4.670
	4	$> 0.9$	4.608	2.178-9.749
Wu et al. [48]	1	$\leq -1.46$	1	(Referenz)
	2	$-1.45; -1.17$	2.114	1.185-3.772
	3	$-1.16; -0.73$	3.819	2.136-6.827
	4	$\geq -0.72$	2.531	1.709-3.748
Xu et al. [39]	1	$\leq -2.8$	1	(Referenz)
	2	$> -2.8; \leq -1.60$	1.493	1.087-2.050
	3	$> -1.60; \leq -0.31$	2.376	1.637-3.449
	4	$> -0.31$	3.361	2.129-5.307
Xu et al. [49]	1	$< -1$	1	(Referenz)
	2	$-1.000; -0.501$	3.594	2.025-6.379
	3	$-0.500; -0.001$	1.169	0.546-2.503
	4	$0; 0.499$	4.358	2.204-8.617
	5	$\geq 0.500$	4.662	2.440-8.908
Yang et al. [50]	1	$\leq -1.43$	1	(Referenz)
	2	$> -1.43; \leq -1.20$	2.164	1.126-4.159

	3	>-1.20; ≤-0.69	2.966	1.696-5.188
	4	>-0.69	2.515	1.699-3.724
Zhou et al. [40]	1	≤-1	1	(Referenz)
	2	-0.999; -0.500	3.737	2.104-6.637
	3	-0.499; 0.500	1.996	1.191-3.346
	4	>0.500	4.638	2.428-8.862

**Tab. 7. Mortalitätsanalyse für LODDS [54].**

Bei den insgesamt 27 LODDS-Klassifikationen korrelierten höhere Subgruppen ebenfalls grenzwertunabhängig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Auch hier sind die LODDS-Subgruppen zusätzlich aufgeführt. \*Eine Ausnahme bildet dabei das Klassifikationssystem von Ramacciato et al. Hier gab es in der Studienpopulation kein Individuum, welches dem LODDS-Bereich Nummer drei (0.012-0.026) zuzuordnen war.

Als Nächstes sollte nach Möglichkeit eine Lymphknoten-Klassifikation gefunden werden, die hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft einen signifikanten Vorteil gegenüber den anderen Klassifikationen zuzüglich der N-Klassifikation bietet. Interessanterweise zeigte sich beim Vergleich mithilfe der C-Statistik keine prognostische Überlegenheit einer der untersuchten LNR- und LODDS-Klassifikationen gegenüber der N-Klassifikation. Abbildung 7 zeigt diesen Sachverhalt.



**Abb. 7. Vergleich aller verwendeten Lymphknoten-Klassifikationen [54].**

### 3.6 Subgruppenanalyse bei Patienten in Stadium III

Bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium UICC III zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie [55]. In Deutschland werden in der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ die Therapieschemata *FOLFOX*, bestehend aus Folinsäure und 5-Fluoruracil sowie Oxaliplatin, oder *XELOX (CAPOX®)*, bestehend aus Capecitabin und Oxaliplatin, empfohlen [15]. Dabei sollte die Therapie möglichst innerhalb von acht Wochen nach der Tumoroperation eingeleitet werden [15], wobei die Dauer der adjuvanten Chemotherapie zwischen drei und sechs Monaten variiert.

Patienten in Stadium III können anhand ihres Rezidivrisikos in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Ein niedriges Rezidivrisiko (*low risk*) ist gekennzeichnet durch ein T1- bis T3-Stadium sowie N1, während man bei T4- oder N2-Stadien von einem höheren Rezidivrisiko (*high risk*) ausgehen muss [56]. Grothey et al. konnten überdies zeigen, dass bei Stadium-III-Patienten in einer *low-risk*-Situation eine dreimonatige Therapie mit *CAPOX®* (Capecitabin und Oxaliplatin) keinen Nachteil gegenüber einer sechsmonatigen Therapie bezüglich des krankheitsfreien Überlebens aufweist [56]. Bei Patienten, die mit *FOLFOX* behandelt wurden oder der *high-risk*-Gruppe zuzuordnen waren, waren sechsmonatige Therapieregime den dreimonatigen überlegen [56]. In der deutschen Leitlinie wird bei niedrigem Rezidivrisiko deshalb eine dreimonatige Therapie nach dem *XELOX/CAPOX®*-Schema empfohlen [15]. Des Weiteren konnten Tomita et al. anhand der JFMC37-0801-Studie einen Vorteil im Gesamtüberleben sowie Rezidiv-freien Überleben bei Stadium-III-Patienten bei zwölfmonatiger Capecitabin-Therapie zeigen [57].

Die erwähnten Daten verdeutlichen eindrucksvoll, dass es innerhalb der Gruppe von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III Subgruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil gibt, welches sowohl therapeutische als auch prognostische Bedeutung hat. Anhand dieser Überlegungen sollte eine Subgruppen-Analyse untersuchen, inwiefern die LNR- und LODDS-Klassifikationen solche Risikokonstellationen innerhalb der Gruppe von

Patienten, die im UICC-Stadium III erkrankt waren, prognostisch differenzieren können.

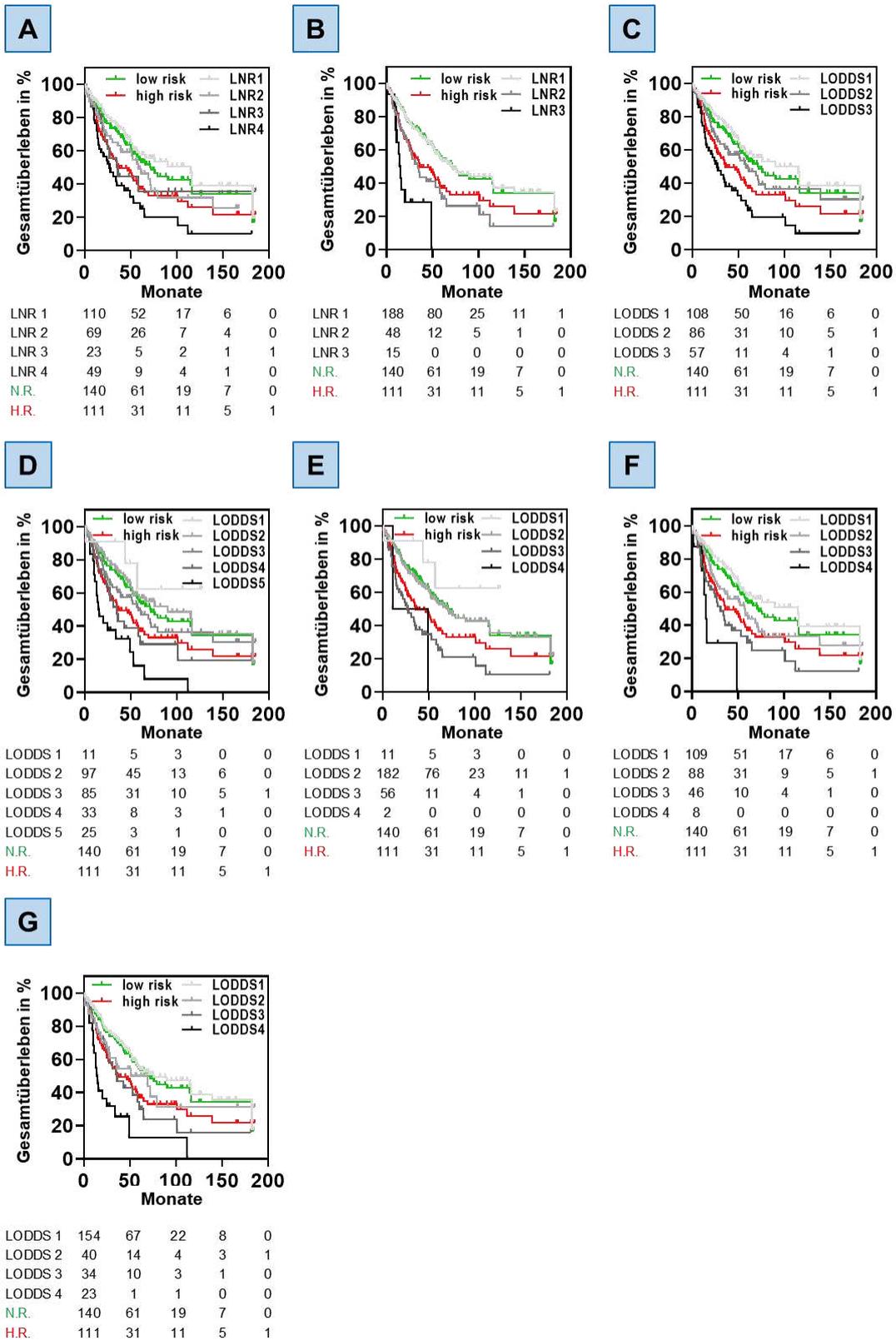
Tatsächlich konnte eine C-Statistik insgesamt zwei LNR- [8, 29] und fünf LODDS-Klassifikationen [8, 20, 21, 27, 43] identifizieren, die innerhalb der UICC-Stadium-III-Subgruppe eine höhere prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur klassischen N-Klassifikation aufwiesen. Tabelle 8 zeigt diese Ergebnisse.

Lymphknoten-Klassifikation	Hazard ratio (95% KI)	C-Index (95% KI)	Delta C	P <sub>c</sub>
<b>LNR Lee et al. [29]</b>				
≥0; ≤0.1	1.000 (Referenz)	0.6955		
>0.1; ≤0.2	1.321 (0.836-2.087)	(0.6668-0.7242)	0.0166	0.037
>0.2; ≤0.3	1.947 (1.006-3.767)			
>0.3	2.133 (1.349-3.373)			
<b>LNR Fortea-Sanchis et al. [8]</b>				
0; 0.24	1.000 (Referenz)	0.6995		
0.25; 0.60	1.811 (1.191-2.754)	(0.6708-0.7282)	0.0207	0.031
>0.60	3.514 (1.785-6.915)			
<b>LODDS Fortea-Sanchis et al. [8]</b>				
<-2	1.000 (Referenz)	0.7020		
≥-2; ≤-1	1.299 (0.840-2.008)	(0.6732-0.7308)	0.0231	0.027
>-1	2.387 (1.538-3.707)			
<b>LODDS He et al. [43]</b>				
<-3	1.000 (Referenz)	0.7023		
≥-3; <-2	1.397 (0.425-4.600)	(0.6735-0.7311)	0.0235	0.036
≥-2; <-1	1.794 (0.541-5.953)			
≥-1; <0	2.363 (0.685-8.157)			
≥0	5.457 (1.563-19.054)			
<b>LODDS Calero et al. [21]</b>				
≤-3	1.000 (Referenz)	0.6998		
>-3; ≤-1	1.552 (0.481-5.011)	(0.6710-0.7286)	0.0210	0.036
>-1; ≤3	3.195 (0.962-10.607)			
>3	3.324 (0.526-21.012)			
<b>LODDS Bagante et al. [20]</b>				
<-2	1.000 (Referenz)	0.6977		
≥-2; ≤-0,9	1.413 (0.921-2.168)	(0.6710-0.7290)	0.0188	0.038
>0,9; ≤1,5	2.162 (1.354-3.453)			
>1,5	3.396 (1.390-8.297)			
<b>LODDS Jian-Hui et al. [27]</b>				
≤-1,5	1.000 (Referenz)	0.7080		
>-1,5; ≤-1	1.233 (0.740-2.054)	(0.6790-0.7370)	0.0180	0.027
>-1; ≤0	1.619 (0.992-2.641)			
>0	4.324 (2.441-7.658)			

**Tab. 8 Subgruppenanalyse [54].** Übersicht der LNR- und LODDS-Klassifikationen mit prognostischer Überlegenheit gegenüber der N-Klassifikation in der Subgruppe von Patienten mit Erkrankung im UICC-Stadium III.

Nach Identifikation dieser sieben Lymphknoten-Klassifikationen konnten im nächsten Schritt Überlebenszeitkurven erstellt werden. Dabei zeigte sich im Fall der LNR-Klassifikation von Fortea-Sanchis et al. [8] eine perfekte Überlappung der Überlebenskurven der *low-risk*- und *high-risk*-Gruppen mit denen der LNR1- und LNR-2-Gruppen. Bei den übrigen sechs Klassifikationen konnte zumindest ein paralleler Verlauf der Kurven beobachtet werden (siehe Abbildung 8). Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen die Annahme zu, dass diese sieben Lymphknoten-Klassifikationen ein hilfreiches Instrument bei der Entscheidung bezüglich der Dauer einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten in UICC-Stadium III sein können.

Bei der Untersuchung weiterer Subgruppen bestehend aus Tumorlokalisierung, Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie sowie der Gesamtzahl an resezierten Lymphknoten zeigten die LNR- und LODDS-Klassifikationssysteme keinen prognostischen Vorteil gegenüber der klassischen N-Klassifikation.



**Abb. 8. Überlebenskurven Subgruppenanalyse [54].**

Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Patienten mit kolorektalem Karzinom in Stadium III bezüglich der LNR-Klassifikationssysteme von (A) Lee et al. [29], (B) Fortea-Sanchis et al. [8] und LODDS-Klassifikationssysteme von (C) Fortea-Sanchis et al. [8], (D) He et al. [43], (E) Calero et al. [21], (F) Bagante et al. [20] sowie (G) Jian-hui et al. [27]. Die grünen und roten Kurven stehen jeweils für die Gruppen mit niedrigem (*low risk*; T1-T3 und N1) sowie hohem Risiko (*high risk*; T4 und/oder N2).

## 4 Diskussion

### 4.1 Bedeutung von Lymphknotenmetastasen beim KRK

Unzweifelhaft hat das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen für Patienten mit kolorektalem Karzinom eine herausragende Bedeutung bezüglich des Tumorstadiums, der postoperativen Therapie und letztlich auch der Überlebenswahrscheinlichkeit. Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen führt, bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen, gemäß AJCC/UICC zur Eingruppierung in Stadium III [7] und ist somit Grundlage für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie [15], welche die Lebensqualität der Patienten zusätzlich negativ beeinflussen kann [9].

### 4.2 Limitierungen der unterschiedlichen N-Klassifikationen

Die Tatsache, dass bei der klassischen N-Kategorie der TNM-Klassifikation lediglich die Anzahl der positiven Lymphknoten unabhängig vom Ausmaß der chirurgischen Resektion berücksichtigt wird, zeigt sich als entscheidender Nachteil. Es wird lediglich eine Mindestanzahl von zwölf zu untersuchenden Lymphknoten vorausgesetzt [15].

Die LNR-Klassifikation betrachtet das Verhältnis der Anzahl von positiven zu untersuchten Lymphknoten und bezieht somit das Resektionsausmaß indirekt mit ein. Die *lymph node ratio* zeigte sich in Untersuchungen als sinnvolle Ergänzung zur N-Klassifikation [14] oder dieser sogar überlegen [34]. Wenn jedoch alle resezierten Lymphknoten positiv oder negativ sind, ist die Aussagekraft ebenfalls limitiert. So können weder die N- noch die LNR-Klassifikation Patienten mit ausschließlich negativen Lymphknoten (N0, LNR0), unabhängig vom Resektionsausmaß, in prognostische Subgruppen einordnen [14].

LODDS ist definiert als Logarithmus der Anzahl der positiven dividiert durch die Anzahl der negativen Lymphknoten und bezieht somit die Wahrscheinlichkeit, dass ein Lymphknoten positiv oder negativ sein kann, mit

ein. Somit erfährt das Resektionsausmaß, also indirekt die Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten, eine statistisch höhere Gewichtung. Die LODDS-Klassifikation zeigte sich in bestimmten Studien bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium III der N-Klassifikation als prognostischer Parameter überlegen [23]. Ferner konnten Arslan et al. zeigen, dass bei Patienten, bei denen die Mindestanzahl von zwölf zu untersuchenden Lymphknoten nicht erreicht werden konnte, LODDS einen prognostischen Vorteil gegenüber der N- und LNR-Klassifikation haben und bei Lymphknoten-negativen Patienten LODDS zum Tumorstaging hinzugezogen werden sollten [14]. Die prognostische Aussagekraft der LNR- und LODDS-Klassifikationen erwies sich sogar im Falle notfallmäßiger Operationen eines kolorektalen Karzinoms aufgrund von Komplikationen wie Perforation oder Tumorblutung als nützlich [58].

Eine wichtige Eigenschaft einer jeden Lymphknoten-Klassifikation ist zweifelsfrei die einfache Handhabung und Anwendbarkeit im klinischen Alltag sowie eine internationale Vereinheitlichung, gerade im onkologischen Kontext. Dafür müssen die kontinuierlichen Variablen LNR und LODDS jedoch in Kategorien umgesetzt werden, die eine genaue Zuordnung in ein Stadium ermöglichen. Bei der klassischen N-Klassifikation ist das seit Jahrzehnten gegeben, indem international einheitlich in N0, N1(a - c) und N2(a - b) unterteilt wird. Als Ergebnis intensiver Forschungsbemühungen existieren bei der LNR- und LODDS-Klassifikation jedoch unzählige verschiedene Grenzwerte und Unterkategorien. Diese Heterogenität führt unter anderem dazu, dass eine Implementierung dieser Klassifikationen im klinischen Alltag aktuell noch nicht möglich erscheint.

### **4.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse**

Eines der Ziele dieser Studie war es, unterschiedliche LNR- und LODDS-Klassifikationen hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, die sich einer Tumorresektion in kurativer Absicht unterzogen, zu untersuchen. Dabei sollten auch einzelne Klassifikationsmodelle identifiziert werden, die aufgrund ihrer Eigenschaften eine sinnvolle Ergänzung

zur N-Klassifikation darstellen und somit eine Implementierung in den klinischen Alltag ermöglichen könnten. Es wurden insgesamt 25 LNR- und 27 LODDS-Klassifikationen in dieser Studie untersucht.

Die prognostische Bedeutung von LNR und LODDS als kontinuierliche Variablen konnte nach Anwendung am vorliegenden Patientenkollektiv bestätigt werden. Höhere Werte waren mit einer statistisch signifikant niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. In einem nächsten Schritt sollten die verschiedenen Lymphknoten-Klassifikationssysteme mithilfe einer C-Statistik als kategoriale Variablen anhand zuvor publizierter Grenzwerte verglichen werden. Interessanterweise zeigte sich dabei in der vorliegenden Studienpopulation kein einziges Klassifikationssystem der N-Klassifikation hinsichtlich der gesamten prognostischen Aussagekraft statistisch überlegen. Ausschließlich in der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom in Stadium UICC III konnten insgesamt zwei LNR- [8, 29] und fünf LODDS-Klassifikationen [8, 20, 21, 27, 43] mit einer prognostischen Überlegenheit gegenüber der N-Klassifikation identifiziert werden. Patienten im UICC-Stadium III wird gemäß den aktuellen Leitlinien [15] nach der Tumoroperation eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX oder XELOX empfohlen. Die üblicherweise sechsmonatige Dauer der adjuvanten Behandlung führt jedoch zu zunehmender Neurotoxizität aufgrund der Akkumulation der verwendeten Substanzen und somit einer reduzierten Lebensqualität bei den Patienten. Die Frage nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Art der adjuvanten Chemotherapie, der Dauer der Therapie sowie dem damit einhergehenden Neurotoxizitätsrisiko war bereits Gegenstand in verschiedenen Studien [56, 59]. In der randomisierten Phase-III-SCOT-Studie wurde bei insgesamt 6.088 Patienten mit kolorektalem Karzinom in *high-risk* Stadium II oder Stadium III untersucht, ob eine dreimonatige Oxaliplatin-haltige adjuvante Chemotherapie einer sechsmonatigen unterlegen ist [59]. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine dreimonatige Chemotherapie nach dem CAPOX®- (Capecitabin + Oxaliplatin) oder FOLFOX-Regime (5-Fluoruracil + Oxaliplatin) keine prognostischen Nachteile gegenüber einer identischen sechsmonatigen Chemotherapie aufwies und gleichzeitig mit einer geringeren Toxizität und damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität einherging [59]. Grothey et al. konnten zeigen, dass in der Subgruppe der Patienten im UICC-Stadium III sowohl bei niedrigem als auch hohem Rezidivrisiko eine

dreimonatige CAPOX®-Therapie einer sechsmonatigen nicht unterlegen war [56]. Interessanterweise zeigte sich eine sechsmonatige FOLFOX-Therapie vor allem in der *high-risk*-Subgruppe bezüglich des krankheitsfreien Überlebens gegenüber einer kürzeren Therapiedauer überlegen [56]. Untersuchungen von Tomita et al. wiederum zeigten, dass eine zwölfmonatige Monotherapie mit Capecitabin bezüglich des Gesamtüberlebens einer kürzeren Anwendung überlegen war [57]. Diese Studien bestärken die Bedeutung einer weiteren Subklassifikation von Patientin mit einem kolorektalen Karzinom im UICC-Stadium III bezüglich der weiteren Therapieplanung und der damit einhergehenden Folgen für die Lebensqualität, aber auch das persönliche Rezidivrisiko. Wie bereits in der vorliegenden Arbeit erläutert, ist bei dieser Betrachtung insbesondere der Lymphknotenstatus von besonderer Bedeutung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können eine solche Subklassifikation von Patienten mit Erkrankung im UICC-Stadium III in verschiedene Risikogruppen vereinfachen und somit ein individualisiertes Therapiekonzept bezüglich der Dauer der adjuvanten Chemotherapie ermöglichen. Diese Studie ist zudem die erste ihrer Art gewesen, die zuvor publizierte Lymphknoten-Klassifikationssysteme direkt miteinander vergleicht. Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen die Fokussierung auf bestimmte Klassifikationssysteme, welche einen therapeutisch relevanten Zusatznutzen bei Patienten im UICC-Stadium III zu haben scheinen, für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen.

Trotz dieser herausgestellten Vorteile hat unsere Kohortenstudie, deren Daten diese Ergebnisse ermöglichten, bestimmte Limitationen und Einschränkungen. Die Patienten wurden in einem hochspezialisierten Zentrum chirurgisch behandelt. Dies repräsentiert selbstverständlich nicht alle Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Des Weiteren war die Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom inkonsistent, sodass Daten bezüglich dieser Patientengruppe vorsichtig interpretiert werden sollten. Daten bezüglich der genauen Wirkstoffe der verwendeten Chemotherapie, ihrer Dosierung und Therapiedauer waren teilweise unvollständig. Ferner ist die Größe unserer Patientenpopulation als relativ klein einzustufen. Außerdem sei erwähnt, dass alle chirurgischen Prozeduren offen durchgeführt wurden. Dies war zu dem Zeitpunkt der Erstellung

der Daten und dem Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs Standard am Universitätsklinikum Düsseldorf. Neuere Ansätze wie die laparoskopisch- oder robotisch-assistierte Chirurgie sind in der vorliegenden Arbeit dementsprechend unzureichend abgebildet. Die aktuelle Studienlage erkennt jedoch größtenteils keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der entnommenen Lymphknoten und somit des onkologischen Gesamtergebnisses zwischen diesen drei chirurgischen Ansätzen [60-64], sodass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere chirurgische Vorgehensweisen denkbar erscheint.

Die übergeordneten Vorteile und Stärken der vorliegenden Arbeit liegen zum einen in ausreichend langen und gut dokumentierten *Follow-Up*-Zeiträumen sowie zum anderen in einer gewissen Homogenität des Patientenkollektivs, was das Risiko entsprechender Bias verringert. Das eingeschlossene Patientenkollektiv wurde über einen definierten Zeitraum in einer bestimmten geographischen Region von ein- und derselben Gruppe von Expertinnen und Experten mit standardisierten und dementsprechend vergleichbaren chirurgischen Fähigkeiten am kolorektalen Karzinom operiert.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Die vorliegende Arbeit kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im UICC-Stadium III die beiden LNR-Klassifikationen von Fortea-Sanchis et al. [8] und Lee et al. [29] und sowie die fünf LODDS-Klassifikationen von Bagante et al. [20], Calero et al. [21], Fortea-Sanchis et al. [8], He et al. [43] und Jian-Hui et al. [27] einen eindrucksvollen prognostischen Vorteil gegenüber der klassischen N-Klassifikation aufweisen. Innerhalb dieser Subgruppe ist somit, unter Würdigung der ohnehin schon unübersichtlichen Heterogenität, die Etablierung neuer Klassifikationen nicht zielführend. Vielmehr sollten weitergehende wissenschaftliche Anstrengungen dahingehend verwendet werden, in größeren Studien weitere Vorteile aufzuzeigen und innerhalb der erwähnten Klassifikationen Unterschiede festzustellen.

Neben den kolorektalen Karzinomen gibt es auch bei anderen Tumorentitäten sowohl des Gastrointestinaltraktes als auch anderer

Organsysteme vielfältige Untersuchungen hinsichtlich erweiterter Lymphknoten-Klassifikationssysteme. Beim Magen- und Ösophaguskarzinom spielen LNR und LODDS ebenfalls eine Rolle bei der Prognose [46, 65, 66], während You et al. beim Pankreaskarzinom sogar eine prognostische Überlegenheit der LNR-Klassifikation zeigen konnten [67]. Auch bei selteneren Entitäten des Gastrointestinaltraktes wie dem cholangiozellulären Karzinom [68-70], dem Gallenblasenkarzinom [71] und der Dünndarntumore [72] können LNR und LODDS eine prognostische Wertigkeit aufweisen. Abgesehen vom Gastrointestinaltrakt verdeutlichen Arbeiten zum medullären Schilddrüsenkarzinom [73] sowie HNO- und gynäkologischen Tumoren [74, 75] die mögliche Bandbreite einer Implementation von LNR- und LODDS-Klassifikationen in die klinische Onkologie. Doch dafür benötigt es in erster Linie einer internationalen Vereinheitlichung der bestehenden Heterogenität unterschiedlicher Klassifikationssysteme, was wiederum größere klinische Studien erforderlich macht.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, **2021**. 71(3): p. 209-249.
2. OECD, *Länderprofile Krebs: Deutschland 2023*. 2023.
3. Robert-Koch-Institut. *Zentrum für Krebsregisterdaten*. **2023**; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html).
4. Schlander, M., Hernandez-Villafuerte, K., and Thielscher, C., *Kosten der Onkologie in Deutschland*. FORUM 2018, **2018**. 33: p. 330-337.
5. Inwald, E.C., Klinkhammer-Schalke, M., Müller-Nordhorn, J., et al., *Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Inzidenz und Therapie von Krebserkrankungen*. Forum, **2022**: p. 1-5.
6. Chen, K., Collins, G., Wang, H., et al., *Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer*. Curr Oncol, **2021**. 28(6): p. 5356-5383.
7. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F. et al. , *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. 2017: Springer International Publishing
8. Fortea-Sanchis, C., Martinez-Ramos, D., and Escrig-Sos, J., *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, **2018**. 18(1): p. 1208.
9. Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., et al., *Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy*. Int J Environ Res Public Health, **2020**. 17(19).
10. Li Destri, G., Di Carlo, I., Scilletta, R., et al., *Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12*. World J Gastroenterol, **2014**. 20(8): p. 1951-60.
11. Baxter, N.N., Virnig, D.J., Rothenberger, D.A., et al., *Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study*. J Natl Cancer Inst, **2005**. 97(3): p. 219-25.
12. Resch, A. and Langner, C., *Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances*. World J Gastroenterol, **2013**. 19(46): p. 8515-26.
13. Sun, Z., Xu, Y., Li de, M., et al., *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, **2010**. 116(11): p. 2571-80.
14. Arslan, N.C., Sokmen, S., Canda, A.E., et al., *The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer*. Colorectal Dis, **2014**. 16(11): p. O386-92.
15. AWMF, *S3-Leitlinie: Kolorektales Karzinom*. 2019, AWMF online.
16. James D. Brierley, M.K.G., Christian Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. ed. 2016: Wiley-Blackwell. 272.
17. Bouquot, M., Creavin, B., Goasguen, N., et al., *Prognostic value and characteristics of N1c colorectal cancer*. Colorectal Dis, **2018**. 20(9): p. O248-O255.
18. Ueno, H., Kajiwara, Y., Shimazaki, H., et al., *New criteria for histologic grading of colorectal cancer*. Am J Surg Pathol, **2012**. 36(2): p. 193-201.
19. Agnes, A., Biondi, A., Cananzi, F.M., et al., *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*. J Surg Oncol, **2019**. 119(7): p. 948-957.
20. Bagante, F., Tran, T., Spolverato, G., et al., *Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme*. J Am Coll Surg, **2016**. 222(5): p. 750-759.e2.
21. Calero, A., Escrig-Sos, J., Mingol, F., et al., *Usefulness of the log odds of positive lymph nodes to predict and discriminate prognosis in gastric carcinomas*. J Gastrointest Surg, **2015**. 19(5): p. 813-20.
22. Cao, H., Tang, Z., Yu, Z., et al., *Comparison of the 8th union for international cancer control lymph node staging system for gastric cancer with two other lymph node staging systems*. Oncol Lett, **2019**. 17(1): p. 1299-1305.
23. Chang, Y.J., Chang, Y.J., Chen, L.J., et al., *Evaluation of lymph nodes in patients with colon cancer undergoing colon resection: a population-based study*. World J Surg, **2012**. 36(8): p. 1906-14.

24. Conci, S., Ruzzenente, A., Sandri, M., et al., *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.* Eur J Surg Oncol, **2017**. 43(4): p. 743-750.
25. Fang, H.Y., Yang, H., He, Z.S., et al., *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.* Mol Clin Oncol, **2017**. 6(5): p. 782-788.
26. Huang, B., Chen, C., Ni, M., et al., *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.* Int J Surg, **2016**. 32: p. 24-30.
27. Jian-Hui, C., Shi-Rong, C., Hui, W., et al., *Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy.* Tumour Biol, **2016**. 37(8): p. 11105-13.
28. La Torre, M., Nigri, G., Petrucciani, N., et al., *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, **2014**. 14(4): p. 289-94.
29. Lee, J.W., Ali, B., Park, C.H., et al., *Different lymph node staging systems in patients with gastric cancer from Korean: What is the best prognostic assessment tool?* Medicine (Baltimore), **2016**. 95(25): p. e3860.
30. Liu, H., Deng, J., Zhang, R., et al., *The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS for evaluating the prognosis of gastric cancer.* Int J Surg, **2013**. 11(5): p. 419-24.
31. Malleo, G., Maggino, L., Capelli, P., et al., *Reappraisal of Nodal Staging and Study of Lymph Node Station Involvement in Pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery Definition of Lymphadenectomy for Cancer.* J Am Coll Surg, **2015**. 221(2): p. 367-79.e4.
32. Negi, S.S., Singh, A., and Chaudhary, A., *Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio?* J Gastrointest Surg, **2011**. 15(6): p. 1017-25.
33. Riediger, H., Kulemann, B., Wittel, U., et al., *Prognostic Role of Log Odds of Lymph Nodes After Resection of Pancreatic Head Cancer.* J Gastrointest Surg, **2016**. 20(10): p. 1707-15.
34. Rosenberg, R., Friederichs, J., Schuster, T., et al., *Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period.* Ann Surg, **2008**. 248(6): p. 968-78.
35. Smith, D.D., Nelson, R.A., and Schwarz, R.E., *A comparison of five competing lymph node staging schemes in a cohort of resectable gastric cancer patients.* Ann Surg Oncol, **2014**. 21(3): p. 875-82.
36. Song, Y.X., Gao, P., Wang, Z.N., et al., *Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes?* PLoS One, **2011**. 6(12): p. e28937.
37. Wang, J., Hassett, J.M., Dayton, M.T., et al., *The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer.* J Gastrointest Surg, **2008**. 12(10): p. 1790-6.
38. Wang, W., Xu, D.Z., Li, Y.F., et al., *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.* Ann Oncol, **2011**. 22(9): p. 2049-2056.
39. Xu, J., Cao, J., Wang, L., et al., *Prognostic performance of three lymph node staging schemes for patients with Siewert type II adenocarcinoma of esophagogastric junction.* Sci Rep, **2017**. 7(1): p. 10123.
40. Zhou, R., Zhang, J., Sun, H., et al., *Comparison of three lymph node classifications for survival prediction in distant metastatic gastric cancer.* Int J Surg, **2016**. 35: p. 165-171.
41. Amini, N., Kim, Y., Wilson, A., et al., *Prognostic Implications of Lymph Node Status for Patients With Gallbladder Cancer: A Multi-Institutional Study.* Ann Surg Oncol, **2016**. 23(9): p. 3016-23.
42. Cao, J., Yuan, P., Ma, H., et al., *Log Odds of Positive Lymph Nodes Predicts Survival in Patients After Resection for Esophageal Cancer.* Ann Thorac Surg, **2016**. 102(2): p. 424-32.

43. He, C., Mao, Y., Wang, J., et al., *Surgical management of periampullary adenocarcinoma: defining an optimal prognostic lymph node stratification schema*. J Cancer, **2018**. 9(9): p. 1667-1679.
44. Persiani, R., Cananzi, F.C., Biondi, A., et al., *Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: a meaningful ratio-based lymph node classification system*. World J Surg, **2012**. 36(3): p. 667-74.
45. Ramacciato, G., Nigri, G., Petrucciani, N., et al., *Prognostic role of nodal ratio, LODDS, pN in patients with pancreatic cancer with venous involvement*. BMC Surg, **2017**. 17(1): p. 109.
46. Toth, D., Biro, A., Varga, Z., et al., *Comparison of different lymph node staging systems in prognosis of gastric cancer: a bi-institutional study from Hungary*. Chin J Cancer Res, **2017**. 29(4): p. 323-332.
47. Wang, X., Appleby, D.H., Zhang, X., et al., *Comparison of three lymph node staging schemes for predicting outcome in patients with gastric cancer*. Br J Surg, **2013**. 100(4): p. 505-14.
48. Wu, S.G., Sun, J.Y., Yang, L.C., et al., *Prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy using the log odds of positive lymph nodes*. Oncotarget, **2015**. 6(34): p. 36911-22.
49. Xu, J., Bian, Y.H., Jin, X., et al., *Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection*. World J Gastroenterol, **2013**. 19(12): p. 1975-83.
50. Yang, M., Zhang, H., Ma, Z., et al., *Log odds of positive lymph nodes is a novel prognostic indicator for advanced ESCC after surgical resection*. J Thorac Dis, **2017**. 9(5): p. 1182-1189.
51. TRDC, T., *R: A language and environment for statistical computing*. 2020, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
52. Xie, Y., *Dynamic Documents with R and Knitr*. 2015, Chapman and Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA.
53. Therneau, T.M., *A Package for Survival Analysis in R*. 2020.
54. Prassas, D., Verde, P.E., Pavljak, C., et al., *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 (Basel), **2021**. 13(15).
55. Sargent, D., Sobrero, A., Grothey, A., et al., *Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials*. J Clin Oncol, **2009**. 27(6): p. 872-7.
56. Grothey, A., Sobrero, A.F., Shields, A.F., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. N Engl J Med, **2018**. 378(13): p. 1177-1188.
57. Tomita, N., Kunieda, K., Maeda, A., et al., *Phase III randomised trial comparing 6 vs. 12-month of capecitabine as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: final results of the JFMC37-0801 study*. Br J Cancer, **2019**. 120(7): p. 689-696.
58. Occhionorelli, S., Andreotti, D., Vallese, P., et al., *Evaluation on prognostic efficacy of lymph nodes ratio (LNR) and log odds of positive lymph nodes (LODDS) in complicated colon cancer: the first study in emergency surgery*. World J Surg Oncol, **2018**. 16(1): p. 186.
59. Iveson, T.J., Kerr, R.S., Saunders, M.P., et al., *3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol, **2018**. 19(4): p. 562-578.
60. Conticchio, M., Papagni, V., Notarnicola, M., et al., *Laparoscopic vs. open mesorectal excision for rectal cancer: Are these approaches still comparable? A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, **2020**. 15(7): p. e0235887.
61. Lorenzon, L., La Torre, M., Ziparo, V., et al., *Evidence based medicine and surgical approaches for colon cancer: evidences, benefits and limitations of the laparoscopic vs open resection*. World J Gastroenterol, **2014**. 20(13): p. 3680-92.
62. Wu, Z., Zhang, S., Aung, L.H., et al., *Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, **2012**. 22(1): p. 5-11.
63. Truong, A., Lopez, N., Fleshner, P., et al., *Preservation of Pathologic Outcomes in Robotic versus Open Resection for Rectal Cancer: Can the Robot Fill the Minimally Invasive Gap?* Am Surg, **2018**. 84(12): p. 1876-1881.

64. Barnajian, M., Pettet, D., 3rd, Kazi, E., et al., *Quality of total mesorectal excision and depth of circumferential resection margin in rectal cancer: a matched comparison of the first 20 robotic cases.* *Colorectal Dis*, **2014**. 16(8): p. 603-9.
65. Wang, Z.X., Qiu, M.Z., Jiang, Y.M., et al., *Comparison of prognostic nomograms based on different nodal staging systems in patients with resected gastric cancer.* *J Cancer*, **2017**. 8(6): p. 950-958.
66. Ye, G., Chen, Z., Wang, L., et al., *Log odds of positive lymph nodes predicts survival in patients treated with neoadjuvant therapy followed by esophagectomy.* *J Surg Oncol*, **2020**. 121(7): p. 1074-1083.
67. You, M.S., Lee, S.H., Choi, Y.H., et al., *Lymph node ratio as valuable predictor in pancreatic cancer treated with R0 resection and adjuvant treatment.* *BMC Cancer*, **2019**. 19(1): p. 952.
68. Huang, X., Niu, X., You, Z., et al., *Comparison of Four Lymph Node Stage Methods for Predicting the Prognosis of Distal Cholangiocarcinoma Patients After Surgery.* *Front Oncol*, **2021**. 11: p. 779761.
69. Liu, Z.P., Zhang, Q.Y., Chen, W.Y., et al., *Evaluation of Four Lymph Node Classifications for the Prediction of Survival in Hilar Cholangiocarcinoma.* *J Gastrointest Surg*, **2022**. 26(5): p. 1030-1040.
70. Zou, W., Zhu, C., Wang, Z., et al., *A Novel Nomogram Based on Log Odds of Metastatic Lymph Nodes to Predict Overall Survival in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma After Surgery.* *Front Oncol*, **2021**. 11: p. 649699.
71. Yuan, C., Tao, Q., Wang, J., et al., *Nomogram Based on Log Odds of Positive Lymph Nodes Predicting Cancer-Specific Survival in Patients With T3 and T4 Gallbladder Cancer After Radical Resection.* *Front Surg*, **2021**. 8: p. 675661.
72. Zhou, Y.Y., Du, X.J., Zhang, C.H., et al., *Comparison of three lymph node staging schemes for predicting the outcome in patients with small bowel adenocarcinoma: A population-based cohort and international multicentre cohort study.* *EBioMedicine*, **2019**. 41: p. 276-285.
73. Prassas, D., Kounnamas, A., Cupisti, K., et al., *Prognostic Performance of Alternative Lymph Node Classification Systems for Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Single Center Cohort Study.* *Ann Surg Oncol*, **2022**. 29(4): p. 2561-2569.
74. Kouka, M., Al-Ahmar, E., Buntzel, J., et al., *The log odds of positive neck lymph nodes is a superior lymph node predictor for overall survival in head and neck cancer: a population-based analysis in Germany.* *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **2022**. 279(7): p. 3587-3595.
75. Gao, L., Lyu, J., Luo, X., et al., *Nomogram to predict overall survival based on the log odds of positive lymph nodes for patients with endometrial carcinosarcoma after surgery.* *BMC Cancer*, **2021**. 21(1): p. 1149.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die einen maßgeblichen Anteil an der erfolgreichen Umsetzung dieses Promotionsvorhabens hatten, meinen allergrößten Dank aussprechen. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und mittlerweile guten Freund Universitätsprofessor Dr. med. Andreas Krieg für seine ausgezeichnete Betreuung in den letzten Jahren. Ohne seine richtungsweisenden Ratschläge wäre dieses Vorhaben nicht umsetzbar gewesen. Außerdem möchte ich mich bei Privatdozent Dr. med. Sebastian Braun für seine Arbeit als Co-Betreuer bedanken. Mein weiterer großer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Dimitrios Prassas und Dr. med. Sarah Krieg, die nicht nur diese Dissertation über viele Jahre betreuend begleitet haben, sondern auch eine wichtige Rolle in meiner medizinischen Ausbildung gespielt haben. Ich danke meinen Eltern, meinem Bruder und meinen guten Freunden für die Ermutigungen und die Zusprüche während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.