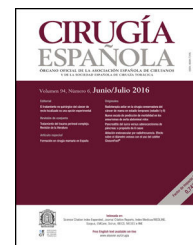




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Impacto pronóstico del Log Odds de ganglios linfáticos positivos (LODDS) en la estratificación de pacientes con cáncer de recto



Vincenzo Vigorita ^{a,b}, Oscar Cano-Valderrama ^{a,b,*}, Raquel Sánchez-Santos ^{a,b}, Marta Paniagua-García-Señorans ^{b,c}, Enrique Moncada ^{a,b}, Gianluca Pellino ^d, Jesús Paredes-Cotoré ^{e,f} y Enrique Casal ^a

^a Servicio de Cirugía, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Instituto de Investigaciones Sanitarias Galicia Sur, Pontevedra, España

^c Servicio de Cirugía, Hospital Público do Salnes, Vilagarcía de Arousa, Pontevedra, España

^d Servicio de Cirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Cirugía, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2024

Aceptado el 4 de septiembre de 2024

Palabras clave:

Cáncer de recto

Estadificación

Afectación ganglionar

N

CGL

LODDS

Supervivencia

RESUMEN

Introducción: La utilidad de la estadificación N del sistema TNM, el cociente de ganglios linfáticos (CGL) y el logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos (LODDS) para predecir la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con cáncer de recto es aún controvertida.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con los pacientes intervenidos por cáncer de recto entre 2008 y 2017 en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Los pacientes se estratificaron en subgrupos de acuerdo al número de ganglios examinados (NGE), estadificación N del sistema TNM, punto de corte del CGL y punto de corte del LODDS. Se realizó un análisis mediante log-rank test, curvas de Kaplan-Meier, regresión de Cox y curvas ROC.

Resultados: Se incluyeron 445 pacientes. La SG y la SLE, a 5 años, fue del 73,7 y 62,5%, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el NGE. A medida que se incrementa el valor del CGL y del LODDS, disminuye significativamente la SG y la SLE, independientemente del NGE.

En el análisis multivariante la estadificación N, el CGL y el LODDS se mostraron como factores independientes de la SG y SLE; pero el sistema LODDS obtuvo la mejor área bajo la curva, con mayor capacidad predictiva para la SG (ABC: 0,679) y la SLE (ABC: 0,711).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oscar.cano.valderrama@sergas.es (O. Cano-Valderrama).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.09.006>

0009-739X/© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Conclusión: El LODDS y el CGL proporcionan información pronóstica independientemente del NGE. El LODDS proporciona un rendimiento predictivo más preciso en los pacientes con ganglios negativos que el CGL y la estadificación N.

© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Prognostic impact of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in the stratification of patients with rectal cancer

A B S T R A C T

Keywords:

Rectal cancer
Stratification
Lymph node involvement
N
LNR
LODDS
Survival

Introduction: The use of the N category of the TNM staging system, lymph node ratio (LNR) and log odds of positive lymph nodes (LODDS) in predicting overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with rectal cancer is still controversial.

Material and methods: A retrospective study of 445 patients with rectal cancer who underwent surgery between 2008 and 2017 in the University Complex Hospital of Vigo was performed. Patients were stratified according to number of lymph nodes examined (NLNE), N staging, LNR and LODDS. The analysis was performed using the log-rank test, Kaplan-Meier functions, Cox regression and ROC curves.

Results: Five-year OS and DFS were 73.7% and 62.5%, respectively. No statistically significant differences were observed depending on NLNE. Increased LNR and LODDS were associated with shorter OS and DFS, independently of NLNE.

Multivariate analysis showed that N stage, LNR and LODDS were independently associated with OS and DFS; however, the LODDS system obtained the best area under the curve, with greater predictive capacity for OS (AUC: 0.679) and DFS (AUC: 0.711).

Conclusion: LODDS and LNR give prognostic information that is not related to NLNE. LODDS provides better prognostic accuracy in patients with negative nodes than LNR and N stage.

© 2024 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El número de ganglios metastatizados (NGM) es un factor pronóstico significativo asociado con la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal (CCR)¹.

Está establecida la necesidad de evaluar al menos 12 ganglios para realizar una estadificación segura² y, aunque la mayoría de las sociedades científicas lo recomiendan³, este punto de corte no se obtiene en muchas series, no sobrepasando algunas el 40% de los pacientes con un número de ganglios examinados (NGE) ≥ 12 ⁴.

Para superar la dependencia del número de ganglios extirpados y analizados, se propuso un sistema de estadificación llamado cociente ganglionar linfático (CGL) definido como el cociente de dividir NGM/NGE⁵.

Otro sistema, el Log Odds de ganglios positivos (LODDS), definido como el logaritmo entre la probabilidad de que al analizar un ganglio sea positivo o negativo, demostró su utilidad reduciendo el riesgo de migración por etapas en el cáncer de estómago, mama, colon y páncreas. Se calcula mediante la fórmula « $\log(\text{NPLN} + 0,5) / (\text{NDLN} - \text{NPLN} + 0,5)$ », donde NPLN es el NGM y NDLN el total de ganglios resecados. El número «0,5» aparece 2 veces para evitar resultados que tiendan al infinito⁴. Ha mostrado un impacto predictivo significativo en el cáncer de colon etapa III⁶, pero pocos investigadores lo han aplicado en el cáncer de recto.

Este estudio pretende examinar la fiabilidad pronóstica de los sistemas N, CGD y LODDS en términos de supervivencia para los pacientes sometidos a resección por cáncer de recto. Nuestro objetivo era evaluar la eficacia de estos sistemas para diferenciar pronósticos dentro de la misma categoría tumoral, permitiéndonos así identificar con mayor precisión a aquellos pacientes que presentan un riesgo más elevado.

Material y método

Estudio observacional unicéntrico de cohortes retrospectivo de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma situado a ≤ 15 cm del margen anal en el período 2008-2017. Pacientes con tumores sincrónicos, resección local, resección R2, estadio IV, pérdida de seguimiento o fallecidos durante el ingreso fueron excluidos.

Analizamos: sexo, edad, ASA, neoadyuvancia (QRTn), invasión vascular (IV), linfática (IL), perineural (IPN), margen de resección circunferencial (MRC), NGE, estadificaciones p/ypT, p/ypN, CGL y LODDS.

Calculamos el punto de corte del grupo CGL utilizando la media de todos los pacientes con CGL > 0 , clasificándolos en 3 subgrupos: CGL0: CGL = 0; CGL1 (bajo): CGL > 0 y $\leq 0,238$; CGL2 (alto): CGL $> 0,238$.

Calculamos el LODDS en cada paciente y fueron divididos por tertiles en 3 subgrupos: LODDS0: LODDS $\leq -1,362$;

LODDS1: $\text{LODDS} > -1.362$ y $\leq 0,854$; LODDS2: $\text{LODDS} > 0,854$.

Utilizamos el análisis de Kaplan-Meier, realizando las comparaciones mediante el log-rank entre subgrupos. Para el análisis multivariante empleamos la regresión de Cox para determinar el efecto de los sistemas de estadificación ganglionar en la SG y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años.

Para evitar la colinealidad dentro del mismo modelo multivariante e identificar la clasificación mejor relacionada con el pronóstico, se efectuó un modelo para cada uno de los sistemas de estadificación. En el modelo A se incluyeron todos los factores significativos en el análisis univariante y la clasificación N, excluyendo CGL y LODDS. En el B, se incluyó la clasificación CGL, pero no LODDS. En el 3 se incluyeron las 3 clasificaciones.

La capacidad predictiva de la SG y de la SLE se evaluó mediante el valor del área bajo la curva (ABC).

Se hizo una estratificación dentro de los sistemas N, CGL, LODDS y su relación con el NGE (alto ≥ 12 o bajo < 12), para intentar identificar subgrupos pronósticos.

La SG y la SLE hacen referencia al tiempo, en meses, desde la cirugía hasta la muerte o hasta la última revisión y desde la cirugía hasta el diagnóstico de recurrencia, respectivamente.

Realizamos el análisis estadístico con el programa SPSS® 25.0 para Windows. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas con un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características clínico-patológicas

De 653 pacientes diagnosticados, 445 (68,15%) fueron intervenidos quirúrgica y electivamente con intención curativa ([material suplementario 1](#)).

Incluimos 183 mujeres (41,1%). La edad media fue de 68,4 años (rango: 25-90). Identificamos un NGE inadecuado o bajo (< 12) en 205 pacientes (46,1%).

Recibieron QRTn 167 pacientes (37,5%). La media del NGE fue de 13,1, superior en pacientes que no recibieron QRTn (14,5 vs. 10,6; $p = 0.001$). El porcentaje de pacientes con NGE < 12 fue superior en los pacientes que recibieron QRTn (61,7 vs. 38,3%; $p < 0.001$).

Cuando el NGE fue ≥ 12 , el porcentaje de pacientes con ganglios afectados fue menor si habían recibido QRTn (23,4 vs. 29,1%; $p = 0.304$), pero significativamente mayor con cirugía sola (48,3 vs. 23,5; $p < 0,001$) ([tabla 1](#)).

La tasa de mortalidad global a 5 años fue del 26,1%.

Las características clínico-histopatológicas y los análisis univariante y multivariado se reflejan en las [tablas 2 y 3](#).

Sistemas de estadificación y supervivencia

La SG y la SLE fueron del 73,7 y 62,5%, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con NGE < 12 o ≥ 12 (71,7 vs. 75,14%; $p = 0,346$ y 63,9 vs 69,1; $p = 0,308$).

En los subgrupos N0, N1 y N2, la SG fue del 78,8, 6,7 y 52,5%, respectivamente. La SG para los subgrupos CGL0, CGL1, CGL2 LODDS0, LODDS1 y LODDS2 fue del 78,9, 60,7, 53,2, 84,7, 71,9 y 57%, respectivamente. Fueron factores de riesgo indepen-

Tabla 1 – Afectación ganglionar según el número de ganglios resecaados y la realización o no de tratamiento neoadyuvante

N+			No QRTn N+ (%)		QRTn N+ (%)	
NGE	n	N+ (%)	n	N+ (%)	n	N+ (%)
< 12	205	54(26,3)	102	24 (23,5%)	103	30 (29,1%)
≥ 12	240	100 (41,7)	176	85 (48,3%)	64	15 (23,4%)
Valor de p	< 0,001		< 0,001		0,304	
N+ (%): porcentaje de ganglios positivos; NGE: número de ganglios examinados; QRTn: quimiorradioterapia neoadyuvante.						

diente los subgrupos N1 y N2: HR: 1,83 (1,09-3,08; $p = 0,023$) y HR: 1,82 (1,04-3,19; $p = 0,036$); el subgrupo CGL2: HR: 2,16 (1,25-3,76; $p = 0,006$) y los subgrupos LODDS1: HR: 1,91 (1,07-3,41; $p = 0,029$) y LODDS2: HR: 2,62 (1,48-4,65; $p = 0,001$).

La SLE fue del 76,8, 53 y 41,6% para los subgrupos N0, N1 y N2, respectivamente. En los subgrupos CGL0, CGL1 y CGL2 fue del 76,8, 57,9 y 38,1% y 82,3, 70,9 y 47,9% para los subgrupos LODDS0, LODDS1 y LODDS2, respectivamente. Los 3 sistemas se mostraron como factores pronósticos independientes para la SLE: N1: HR: 2,83 (1,77-4,53; $p < 0,001$), N2: HR: 2,89 (1,71-4,87; $p < 0,001$), CGL1: HR: 2,46 (1,49-4,06; $p < 0,001$), CGL2: HR: 3,48 (2,09-5,81; $p < 0,001$), LODDS1: HR: 2,57 (1,43-4,62; $p = 0,002$) y LODDS2: HR: 4,51 (2,53-8,03; $p < 0,001$).

La SG y la SLE disminuyen con el incremento del NGM (N0-N2; $p < 0,001$) y a medida que los valores CGL y LODDS aumentan (CGL0-CGL2; $p < 0,001$) (LODDS0-LODDS2; $p < 0,001$) ([fig. 1](#)).

Los 3 sistemas se identificaron como factores predictivos independientes de la SG y SLE. LODDS se mostró con una capacidad predictiva significativamente mayor para la SG (ABC: 0.679, IC del 95% 0.612-0.728) y SLE (ABC: 0.711, IC del 95%, 0.659-0.763), con un valor de $p=0.022$, $p=0.034$ y $p=0.022$, $p=0.007$ en relación a los sistemas N y CGL, respectivamente ([tabla 4](#); [fig. 2](#)).

Estratificación de subgrupos

La [tabla 5](#) muestra la SG y la SLE de los subgrupos CGL y LODDS estratificados según el NGE y la estadificación p/ypN.

Con el incremento del valor de CGL la SG disminuye, independientemente de un NGE < 12 ($p = 0,019$) o ≥ 12 ($p < 0,001$). Los subgrupos CGL discriminaron distintos porcentajes de SG, pero sin significación estadística entre pacientes N1 ($p = 0,504$) y N2 ($p = 0,752$).

La SG de pacientes N0 fue del 84,7, 74 y 61,7% en los pacientes de los subgrupos LODDS0, LODDS1 y LODDS2 ($p = 0,023$), respectivamente. El valor del LODDS discriminó porcentajes de la SG, aunque sin significación estadística en los pacientes N1 ($p = 0,609$) y N2 ($p = 0,555$).

Con el incremento del valor de CGL, disminuye la SLE independientemente de un NGE < 12 ($p < 0,001$) o ≥ 12 ($p < 0,001$). Con el incremento del valor del LODDS, disminuye la SLE independientemente de que un NGE < 12 ($p = 0,001$) o ≥ 12 ($p < 0,001$).

Comparando los pacientes p/ypN1 y p/ypN2 de los subgrupos CGL2 (alto) y CGL1 (bajo) de acuerdo al punto de corte de 0,238, comprobamos que los primeros tenían peor SLE

Tabla 2 – Análisis univariante de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

Variable	n	SG (%)	HR (IC 95%), valor de p	SLE (%)	HR (IC 95%), valor de p
Sexo					
Mujer	183	77,6	Referencia	65,6	Referencia
Varón	262	70,9	1,33 (0,91-1,94), 0,147	60,3	1,14 (0,83-1,56), 0,412
Edad (años)					
< 70	235	82,9	Referencia	69,4	Referencia
≥ 70	210	63,3	2,59 (1,76-3,79), < 0,001	54,7	1,62 (1,19-2,20), 0,002
ASA					
I-II	254	83,8	Referencia	73,2	Referencia
III-IV	191	60,2	3,00 (2,05-4,39), < 0,001	48,1	2,37 (1,74-3,23), < 0,001
QRT neoadyuvante					
No	278	73,9	Referencia	59,7	Referencia
Sí	167	81,4	1,46 (0,83-2,57), 0,194	67,9	0,87 (0,43-1,68), 0,613
IV					
Sí	83	59,8	1,97 (1,31-2,94), 0,001	54,4	1,54 (1,08-2,21), 0,018
No	362	76,9	Referencia	67,9	Referencia
IL					
Sí	99	61,6	1,96 (1,33-2,89), 0,001	53,5	1,50 (1,07-2,11), 0,019
No	346	77,2	Referencia	65,0	Referencia
IPN					
Sí	66	53,8	2,31 (1,53-3,51), < 0,001	41,9	2,16 (1,50-3,10), < 0,001
No	379	77,2	Referencia	66,1	Referencia
MRC+					
Sí	42	46,5	3,06 (1,94-4,83), < 0,001	34,9	2,72 (1,81-4,08), < 0,001
No	403	76,6	Referencia	65,4	Referencia
p/ypT					
T0-2	198	83,3	Referencia	72,2	Referencia
T3-4	247	65,9	2,32 (1,71-3,61), 0,001	54,6	2,88 (1,18-7,04), 0,001
NGE					
< 12	205	71,7	Referencia	63,9	Referencia
≥ 12	240	75,4	0,93 (0,65-1,34), 0,705	69,1	0,90 (0,66-1,22), 0,496
p/ypN					
0	291	78,8	Referencia	76,8	Referencia
1	88	60,7	2,04 (1,31-3,17), 0,002	53,0	1,97 (1,36-2,84), < 0,001
2	66	52,5	2,84 (1,82-4,44), < 0,001	41,6	2,64 (1,81-3,87), < 0,001
CGL					
0	291	78,9	Referencia	76,8	Referencia
1	78	60,7	1,99 (1,25-3,16), 0,004	57,9	1,99 (1,25-3,16), 0,004
2	76	53,2	2,85 (1,86-4,38), < 0,001	38,1	2,85 (1,86-4,38), < 0,001
LODDS					
0	154	84,7	Referencia	82,3	Referencia
1	140	71,9	2,06 (1,20-3,54), 0,009	70,9	2,06 (1,20-3,54), 0,009
2	151	57,0	3,44 (2,09-5,66), < 0,001	47,9	3,44 (2,09-5,66), < 0,001

ASA: sistema de clasificación American Society of Anesthesiologist (ASA); CGL: ratio de ganglios linfáticos; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IL: invasión linfática; IPN: invasión perineural; IV: invasión vascular; LODDS: logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos; MRC+: margen de resección circunferencial; NGE: número ganglios examinados; p/ypT y p/ypN: estadios T y N de la clasificación TNM; QRT: quimiorradioterapia; SG: supervivencia global; LE: supervivencia libre de enfermedad.

(0,047 y $p = 0,049$, respectivamente). No había diferencias entre el subgrupo CGL2 p/ypN1 y el y/pN2 en la SG ($p = 0,793$) y la SLE ($p = 0,828$).

La SLE fue superior en los pacientes con estadificación p/ypN0 y LODDS0 (82,3%) que en los pacientes N0-LODDS1 (72,1%) ($p = 0,038$) y N0-LODDS2 (65,5%) ($p = 0,039$). LODDS1 y LODDS2 discriminan diferentes supervivencias en los pacientes de alto riesgo, N1 y N2, pero sin significación estadística (0,181 y $p = 0,955$, respectivamente).

La SG fue superior en los pacientes LODDS0-CGL0 (84,7%) que en los pacientes LODDS1-CGL0 (74,1%) y LODDS2-CGL0 (57,9%) (0,025 y $p = 0,018$, respectivamente).

El análisis de la SLE mostró que no existían diferencias significativas entre pacientes con CGL0 y CGL1 del subgrupo LODDS1 ($p = 0,338$), ni entre pacientes con CGL0, CGL1 y CGL2

del subgrupo LODDS2 ($p = 0,066$). En los pacientes CGL0, la SLE del subgrupo LODDS0 (82,3%) fue superior que la del subgrupo LODDS1 (72,3%) ($p = 0,041$) y a la del subgrupo LODDS2 (56,3%) ($p = 0,015$).

Discusión

En el presente estudio tanto el LODDS como el cociente ganglionar emergen como factores pronósticos independientes cruciales para la supervivencia en pacientes con cáncer de recto, superando en importancia al número de ganglios linfáticos resecado.

La recomendación de analizar al menos 12 ganglios para asegurar una estadificación correcta³ no se cumple en todos

Tabla 3 – Análisis multivariante de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

Variable	Supervivencia global HR (IC 95%), valor de p	Supervivencia libre de enfermedad HR (IC 95%), valor de p
Edad (años)		
< 70		
≥ 70	1,574 (0,962-2,577), 0,071	0,936 (0,632-1,385), 0,740
ASA		
I-II		
III-IV	1.626 (1.034-2.557), 0,035	1.577 (1.083-2.293), 0,017
IV		
No		
Sí	1.689 (0,876-3.246), 0,117	1.234 (0,695-2.197), 0,473
IL		
No		
Sí	0,723 (0,383-1.362), 0,316	0,638 (0,361-1.128), 0,123
IPN		
No		
Sí	1.567 (0,927-2.645), 0,094	1.558 (1,011-2.403), 0,045
MRC+		
No		
Sí	1.792 (1.002-3.205), 0,049	1.698 (1.046-2.762), 0,032
p/ypT		
T0-2		
T3-4	2.320 (1.202-4.332), 0,007	1.792 (1.149-2.798), 0,006
Modelo A		
p/ypN		
0		
1	1,83 (1,09-3,08) 0,023	2,83 (1,77-4,53) < 0,001
2	1,82 (1,04-3,19) 0,036	2,89 (1,71-4,87) < 0,001
Modelo B		
CGL		
0		
1	1,63 (0,95-2,78) 0,075	2,46 (1,49-4,06) < 0,001
2	2,16 (1,25-3,76) 0,006	3,48 (2,09-5,81) < 0,001
Modelo C		
LODDS		
0		
1	1,91 (1,07-3,41) 0,029	2,57 (1,43-4,62) 0,002
2	2,62 (1,48-4,65) 0,001	4,51 (2,53-8,03) < 0,001

ASA: sistema de clasificación American Society of Anesthesiologist (ASA); CGL: ratio de ganglios linfáticos; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IL: invasión linfática; IPN: invasión perineural; IV: invasión vascular; LODDS: logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos; MRC: margen de resección circunferencial; p/ypT y p/ypN: estadios T y N de la clasificación TNM.
En el modelo A, B, C, los sistemas de estadificación N, CGL y LODDS se representan separadamente para evitar la colinealidad.

los especímenes resecados. El NGE dependerá de factores, algunos inmodificables, relacionados con el paciente, el tumor, empleo de QRTn, técnica quirúrgica y experiencia del cirujano y del patólogo^{7,8}. La influencia de la neoadyuvancia en CGL y LODDS es desconocida⁹. Tras su uso, en aproximadamente la mitad de pacientes, no se consigue un NGE adecuado y el porcentaje de ganglios positivos recopilados es controvertido⁹⁻¹².

Comprobamos un NGE subóptimo en el 46,1% de los pacientes y en el 61,7% tras QRTn. Con cirugía solo, el NGM fue significativamente mayor cuando se analizaron al menos 12 ganglios, sin embargo, esto no ocurrió en pacientes que recibieron QRTn, confirmando, igual que otros autores^{13,14}, que el empleo de QRTn disminuye el NGE y la media de ganglios positivos, lo cual podría indicar una buena respuesta al tratamiento más que a una deficiente técnica quirúrgica o un examen histopatológico incorrecto^{15,16}.

Un NGE ≥ 12, no mejoró significativamente la SG o la SLE por ello sugerimos que este umbral puede ser incorrecto y

debería reevaluarse especialmente en pacientes que han recibido QRTn¹⁰. El sistema de estadificación N discrimina significativamente la supervivencia entre pacientes p/ypN0-N+, tiene una capacidad limitada entre pacientes p/ypN1-2 y las curvas de supervivencia de estos subgrupos se acercan.

El CGL se considera como factor pronóstico independiente de la supervivencia, pues clasifica pacientes con el mismo N en diferentes grupos pronósticos. Un CGL alto se asocia a peor SG y SLE, independientemente del NGE y se ha mostrado muy eficaz incluso después del tratamiento neoadyuvante^{17,18}. Aunque el CGL mejora la estadificación N, presenta una serie de limitaciones. No existe un valor de corte definido y su variabilidad referida en cada estudio contribuye a la heterogeneidad¹⁹. Para unos autores⁵ pierde valor predictivo cuando se examinan menos de 10 ganglios, para otros es independiente del NGE¹⁹. Su capacidad discriminatoria disminuye cuando su valor es 0 o 1. Cuando su valor es 0, independientemente del NGE en pacientes N0, y cuando su valor es 1, es decir cuando el NGE fuese igual al NGM, potencialmente

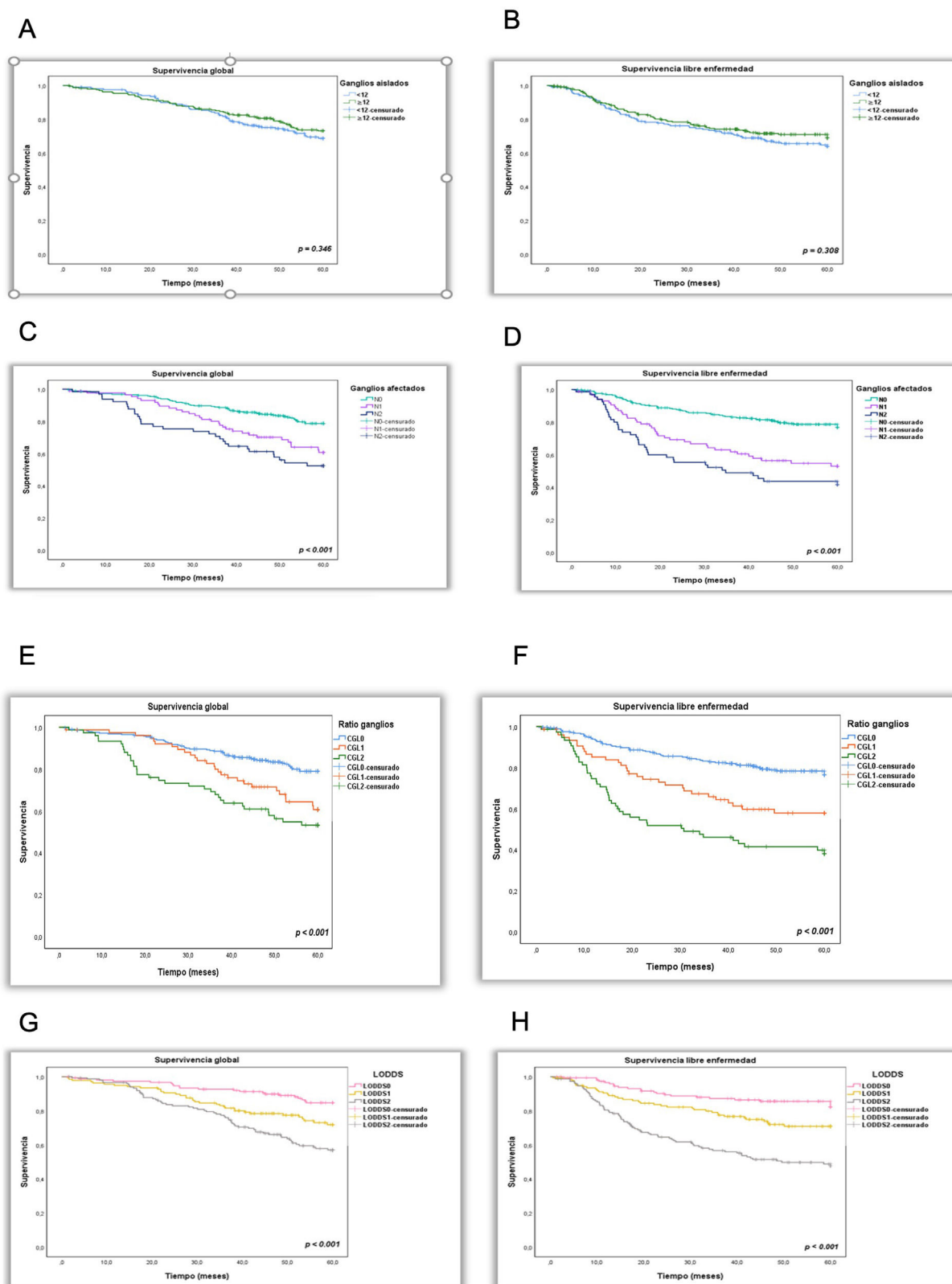


Figura 1 – A y B) Curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el método de Kaplan-Meier estratificado por número de ganglios extirpados (NGE); **C y D)** Clasificación N de la TNM; **E y F)** Ratio de ganglios linfáticos (CGL), **G y H)** Logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos (LODDS).

Tabla 4 – Comparación del área bajo la curva de supervivencia global y supervivencia libre en enfermedad entre los 3 sistemas

Supervivencia global	ABC (IC 95%)	Comparación ABC; Valor de p		
		p/ypN	CGL	LODDS
p/ypN	0,627 (0,566-0,689)	—		
CGL	0,632 (0,571-0,694)	0,328	—	
LODDS	0,679 (0,612-0,728)	0,022	0,034	—
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>				
p/ypN	0,665 (0,602-0,717)	—		
CGL	0,668 (0,611-0,726)	0,075	—	
LODDS	0,711 (0,659-0,763)	0,002	0,007	—

ABC: área bajo la curva; CGL: ratio de ganglios linfáticos; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LODDS: logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos; p/ypN: estadio N de la clasificación TNM.

Tabla 5 – Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según la estratificación en subgrupos

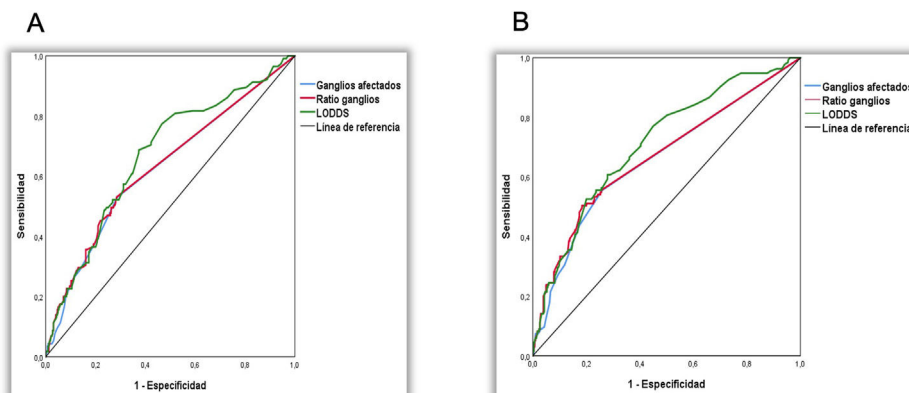
SG	NGE		p/ypN			CGL		
	< 12 (%)	≥ 12 (%)	N0 (%)	N1 (%)	N2 (%)	CGLO (%)	CGL1 (%)	CGL2 (%)
CGL0	74,7	65,4	78,9					
CGL1	63,3	54,1		61,1	57,1			
CGL2	52,4	53		59,6	51,4			
Valor de p	0,019	< 0,001		0,504	0,752			
LODDS0	100	83,4	84,7			84,7		
LODDS1	75,3	66,7	74	63,8	50	74,1	61,2	
LODDS2	54,9	56,7	61,7	59,5	52,8	57,9	60,5	53,2
Valor de p	0,003	< 0,001	0,023	0,609	0,555	0,018	0,994	
<i>SLE</i>								
CGL0	71,4	82,2	76,4					
CGL1	49,0	62,9		57,8	57,1			
CGL2	33,7	40,4		36,0	38,5			
Valor de p	< 0,001	< 0,001		0,047	0,049			
LODDS0	83,9	82,2	82,3			82,3		
LODDS1	72,3	64,9	72,1	67,9	50,0	72,3	64,9	
LODDS2	47,4	47,7	65,5	48,3	41,4	56,3	55,2	38,1
Valor de p	0,001	< 0,001	0,039	0,181	0,955	0,015	0,570	

CGL: ratio de ganglios linfáticos; LODDS: logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos; NGE: número de ganglios examinados; p/ypN: estadio N de la clasificación TNM.

La SG y SLE se valoró a los 5 años.

estaríamos introduciendo un valor pronostico falso y ambos valores del CGL conducen a un riesgo inevitable de migración de la estadificación.

Calculamos individualmente el CGL⁹ y, tras hallar la mediana de los pacientes con CGL > 0, los dividimos en 3 subgrupos. Nuestros resultados indican que a medida que el

**Figura 2 – Curvas ROC de los 3 sistemas. A: SG. B: SLE. Las líneas N + y CGL se superponen.**

CGL aumenta, disminuye significativamente la SG y la SLE, independientemente del grupo alto o bajo de NGE. Pacientes CGL0 y pacientes p/ypN0, por definición tienen una SG y SLE similar, por ello la clasificación del CGL no añade valor pronóstico a los pacientes con ganglios negativos. Igual que otros autores¹⁹⁻²¹, podemos confirmar que el CGL discrimina significativamente distintos porcentajes de SLE en pacientes de alto riesgo, con ganglios metastatizados, con la misma categoría p/ypN, sugiriendo que tiene un poder de estratificación superior que la estadificación N y podría ser utilizado, en pacientes con ganglios metastatizados, en la estrategia del seguimiento y o en el tratamiento adyuvante.

El LODDS ha sido identificado en varios cánceres como un factor pronóstico con más impacto en la supervivencia que el CGL y la estadificación N^{22,23}. En este estudio, los 3 sistemas fueron identificados como factores pronósticos independientes, pero el LODDS se mostró, con un ABC más favorable. La supervivencia se redujo significativamente a medida que se incrementaban los valores del LODDS. Los pacientes LODDS2 presentaron un riesgo de 2,62 y 4,41 veces peor SG y SLE respecto al LODDS0.

El valor predictivo del LODDS era independiente del NGE y su poder pronóstico se preserva incluso cuando el NGE < 12. Los pacientes LODDS2 presentaron peor SG y SLE, al margen de ser clasificados en el grupo alto o bajo de NGE y esto puede indicarnos que la asignación de esos subgrupos, por sí mismo, es insuficiente para proporcionar una buena información pronóstica y es el LODDS el que nos proporciona esa información entre los pacientes de los grupos NGE.

Algunos autores²⁴ comunican que el LODDS podría explicar las diferencias de supervivencia encontradas en los grupos CGL. Una de sus ventajas sobre el CGL es que puede diferenciar subgrupos de riesgo dentro de la categoría N0, así como también diferenciar grupos de riesgo dentro de las categorías N1 y N2²⁵.

Nuestros resultados son concordantes con los de Persiani et al.²⁶ y Li et al.²⁷ en cuanto que, en pacientes N0, solo el LODDS tiene un rendimiento predictivo. El LODDS discrimina la supervivencia en pacientes N0 y permite una mejor estratificación que N y CGL en los pacientes que se habrían clasificado como de bajo riesgo. Delimita diferentes supervivencias en grupos individuales no solo del CGL1-2 y N1-2 sino entre pacientes, considerados de bajo riesgo. Por ello, igual que otros autores⁹, opinamos que el LODDS evita las singularidades en el caso de que ninguno o todos los ganglios examinados estén involucrados, discrimina entre pacientes con ganglios negativos, pero con un número diferente de ganglios examinados y minimiza el sesgo que podría producirse en otros sistemas.

Similarmente a los hallazgos de Arslan et al.²⁸ en el cáncer de colon, comprobamos que las estadificaciones N y CGL no clasifican adecuadamente a pacientes con ganglios negativos. El LODDS proporciona información más valiosa que el CGL independientemente del NGE y debería incluirse en pacientes con cáncer de recto con ganglios negativos.

Aunque el cálculo de LODDS puede ser realizado por cualquier facultativo, para hacerlo más factible en nuestra práctica diaria, posiblemente un sistema informático que lo realice de manera automática sería una herramienta muy ventajosa.

Este estudio presenta limitaciones, su muestra es relativamente pequeña y es retrospectivo basado en una recogida

prospectiva durante 9 años, período en el que nuestros protocolos no han variado sustancialmente, pero si lo han hecho los cuidados perioperatorios.

El sesgo por pérdida de pacientes en los que no se disponía de datos de seguimiento, al ser un porcentaje bajo hace muy poco probable que estos valores perdidos hayan modificado significativamente nuestros resultados y su exclusión del análisis es la aproximación más sencilla para manejar estos datos.

Sería preciso un estudio amplio y prospectivo para determinar el punto de corte óptimo del LODDS y su valor predictivo en la supervivencia.

Conclusiones

Los resultados sugieren que el valor predictivo de los sistemas CGL y LODDS es independiente del NGE y su significado es superior al del sistema N, especialmente cuando el NGE < 12.

El LODDS es superior, en grupos de pacientes de bajo o alto riesgo, como predictor de la SG y de la SLE y proporciona un rendimiento predictivo más preciso en los pacientes N0 que los sistemas N y CGL.

El LODDS identifica pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho o de un tratamiento adyuvante.

Responsabilidades éticas

Los autores actuaron de acuerdo con los requisitos éticos de nuestra institución, del comité ético y con la declaración de Helsinki de 1964.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ciresp.2024.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.09.006).

BIBLIOGRAFÍA

1. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.54.6.295>.
2. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical

- Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:325-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb00867.x>.
3. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583-96. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/93.8.583>.
 4. Pei JP, Zhang CD, Fan YC, Dai DQ. Comparison of Different Lymph Node Staging Systems in Patients With Resectable Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2019;8:671. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00671>.
 5. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Clin Oncol*. 2005;23:8706-12. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8852>.
 6. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1790-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-008-0651-3>.
 7. Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, van de Velde CJ, Nagtegaal ID, Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigators. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors—the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1547-53. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181b2e01f>.
 8. Li Destri G, di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: The obsession with the number 12. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1951-60. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.1951>.
 9. Lee CW, Wilkinson KH, Sheka AC, Levenson GE, Kennedy GD. The Log Odds of Positive Lymph Nodes Stratifies and Predicts Survival of High-Risk Individuals Among Stage III Rectal Cancer Patients. *Oncologist*. 2016;21:425-32. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0441>.
 10. Lin Z, Li X, Song J, Zheng R, Chen C, Li A, et al. The Effect of Lymph Node Harvest on Prognosis in Locally Advanced Middle-Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Front Oncol*. 2022;15. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.816485>. 816485.
 11. Hamza A, Sakhi R, Khawar S, Alrajjal A, Edens J, Khurram MS, et al. Role of “Second Look” Lymph Node Search in Harvesting Optimal Number of Lymph Nodes for Staging of Colorectal Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/1985031>. 1985031.
 12. Billakanti R, Seshadri RA, Soma S, Makineni H, Sundersingh S. Lymph Node Harvest After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer and Its Impact on Oncological Outcomes. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11:692-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s13193-020-01162-y>.
 13. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage PET-AL>. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: Number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:45-50. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180dc92ab>.
 14. Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H, et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg*. 2009;33:340-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9838-8>.
 15. Gurawalia J, Dev K, Nayak SP, Kurpad V, Pandey A. Less than 12 lymph nodes in the surgical specimen after neoadjuvant chemo-radiotherapy: An indicator of tumor regression in locally advanced rectal cancer? *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:946-57. <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2016.09.03>.
 16. Destri GL, Maugeri A, Ramistella A, la Greca G, Conti P, Trombatore G, et al. The prognosis impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on lymph node sampling in patients with locally advanced rectal cancer. *Updates Sur*. 2020;72:793-800. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-020-00841-3>.
 17. Karjol U, Jonnada P, Chandranath A, Cherukuru S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12:e8047. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8047>.
 18. Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Oncol*. 2011;104:53-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21913>.
 19. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:72898-907. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12131>.
 20. Koo T, Song C, Kim J-S, Kim K, Chie EK, Kang XS-B, et al. Impact of Lymph Node Ratio on Oncologic Outcomes in ypStage III Rectal Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy followed by Total Mesorectal Excision, and Postoperative Adjuvant Chemotherapy. *PLoS One*. 2015;10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138728>. e0138728.
 21. Park IJ, Yu CS, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Kim TW, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3274-81. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3274>.
 22. Calero A, Escrig-Sos J, Mingol F, Arroyo A, Martinez -Ramos D, de Juan M, et al. Usefulness of the Log Odds of Positive Lymph Nodes to Predict and Discriminate Prognosis in Gastric Carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:813-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2728-5>.
 23. Chen L-J, Chung K-P, Chang Y-J, Chang Y-J. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Surg Oncol*. 2015;24:239-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2015.05.001>.
 24. Scarinci A, di Cesare T, Cavaniglia D, Neri T, Colletti M, Cosenza G. LiveraniAThe impact of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in colon and rectal cancer patient stratification: A single-center analysis of 323 patients. *Updates Surg*. 2018;70:23-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-018-0519-3>.
 25. Fortea-Sanchis C, Martinez-Ramos D, 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;18:1208. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-5048-4>.
 26. Persiani R, Cananzi FCM, Biondi A, Paliani G, Tufo A, Ferrara F, et al. Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: A meaningful ratio-based lymph node classification system. *World J Surg*. 2012;36:667-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-011-1415-x>.
 27. Li T, Yang Y, Wu W, Fu Z, Cheng F, Qiu J, et al. Prognostic implications of ENE and LODDS in relation to lymph nodepositive colorectal cancer location. *Transl Oncol*. 2021;14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101190>. 101190.
 28. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, Terzi C, Sarioglu S. The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Dis*. 2014;16. <http://dx.doi.org/10.1111/codi.12702>. O386-92.