



PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN Y DE LOS DATOS CLÍNICOS EN LA ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA DEL CÁNCER GÁSTRICO

Trabajo de Fin de Grado. Curso académico 2020-2021



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTOR: Marina Siesto Marcos

TUTOR: José Herreros Rodríguez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital
Clínico Universitario de Valladolid

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. GRADO EN MEDICINA

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	3
2.	INTRODUCCIÓN	5
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	11
3.1	HIPÓTESIS	12
3.2	OBJETIVOS	12
3.2.1	GENERAL:.....	12
3.2.2	ESPECÍFICOS:.....	12
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
4.1.	TIPO DE ESTUDIO	14
4.2.	PERIODO DE ESTUDIO	14
4.3.	SELECCIÓN DE SUJETOS.....	14
4.4.	VARIABLES.....	14
4.5.	DESARROLLO DEL ESTUDIO Y FUENTES DE DATOS.....	15
5.	RESULTADOS.....	16
6.	DISCUSIÓN	21
6.1.	DISCUSIÓN DE LOS TEST DE HIPÓTESIS DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO	22
6.1.1.	Edad y estadio tumoral.....	22
6.1.2.	Realización de pruebas preoperatorias a lo largo del periodo de estudio ..	22
6.1.3.	Clínica y estadio tumoral	23
6.1.4.	Precisión de TC en la estadificación preoperatoria cáncer gástrico.....	23
6.1.5.	Precisión de la EUS en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico	24
6.1.6.	Precisión del PET en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico ..	24
6.2.	DISCUSIÓN DE LOS TEST DE HIPÓTESIS REALIZADOS DE LAS VARIABLES QUE NO SON OBJETO DEL ESTUDIO REALIZADO	24
6.2.1.	Estadio tumoral y neoadyuvancia	24
6.2.2.	Extensión de la gastrectomía y abordaje quirúrgico.....	25
6.2.3.	Anatomía patológica: patólogos y ganglios disecados	26
7.	CONCLUSIONES	27
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
9.	ANEXOS.....	32



1. RESUMEN



Introducción: La estadificación preoperatoria en el cáncer gástrico es de vital importancia para la planificación del tratamiento. El método más extendido es el sistema TNM (cTNM) elaborado por American Joint Committee on Cancer (AJCC) y The Union for International Cancer Control (UICC). En la actualidad, las pruebas más empleadas para la estadificación de esta neoplasia son la tomografía computarizada (TC), la ecoendoscopia (EUS) y la tomografía de emisión de positrones (PET).

Hipótesis y objetivos: De la precisión de estas pruebas depende la correcta asignación de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento por lo que es necesaria su evaluación, siendo dicho análisis el objetivo principal de este proyecto.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio estadístico sobre las historias clínicas de pacientes intervenidos de cáncer gástrico en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante los últimos 8 años, comparando los resultados aportados por las pruebas preoperatorias con los informes de anatomía patológica.

Resultados: La TC es la prueba preoperatoria más empleada para la estadificación del cáncer gástrico. Tiene una sensibilidad del 71.9% y una especificidad del 88.6 % para la identificación de ganglios positivos (N+). Asimismo, tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 94.5 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 53.4 % existiendo por tanto un mayor número de falsos negativos que falsos positivos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico; Estadificación; TNM; TC; Ecoendoscopia.



2. INTRODUCCIÓN



El cáncer gástrico es el quinto cáncer más frecuente en el mundo y el tercero en cuanto a mayor tasa de mortalidad ⁽¹⁾, siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente (90%-95%) ⁽²⁾. En España, según los datos ofrecidos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), durante el año 2020 se diagnosticaron 7577 nuevos casos (4703 varones y 2874 mujeres) siendo la supervivencia neta a cinco años del 26% en hombres y 30.3% en mujeres ⁽²⁾.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la realización de técnicas invasivas, la más empleada globalmente es la endoscopia digestiva alta (EDA) con toma de biopsias seguida de las imágenes radiológicas con contraste de bario ⁽³⁾.

Actualmente no se dispone de biomarcadores o pruebas no invasivas que tengan la suficiente sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de manera fiable ⁽⁴⁾. La determinación de marcadores tumorales tiene una muy baja sensibilidad y especificidad por lo que no deben ser usados como test diagnósticos. Algunos marcadores tumorales que pueden estar elevados en pacientes con cáncer gástrico son CEA, CA 125, CA 19-9, CA 72-4, AFP y pepsinógeno ^(4,5).

Las pruebas diagnósticas se indican cuando el paciente tiene una historia clínica, examen físico o sintomatología que haga sospechar dicha patología ya que no hay un programa aceptado de screening para el cáncer gástrico en nuestro medio por lo que es frecuente que la enfermedad se encuentre en una fase avanzada al diagnóstico, siendo el hallazgo incidental de este tumor infrecuente ⁽⁴⁾. Algunos programas de screening se han implantado en países en los que la incidencia es muy superior a la media global como por ejemplo Japón, Venezuela o Chile ⁽⁵⁾.

Entre los factores de riesgo asociados a esta neoplasia destaca una dieta rica en ahumados, salazones y nitritos y baja en folatos, el tabaquismo y consumo de alcohol, la obesidad, cirugía gástrica o irradiación abdominal previa, infección por el virus de Epstein-Barr, infección por Helicobacter Pylori, úlceras gástricas y predisposición familiar entre otros. Aunque son muchos los factores de riesgo descritos para este tumor, los dos más relevantes son la infección por Helicobacter Pylori y la historia familiar de cáncer gástrico documentándose agregación familiar en un 10% de los casos siendo puramente hereditarios entre un 1 y un 3% del total ^(5, 6).

La mayoría de los pacientes son sintomáticos al diagnóstico siendo el dolor abdominal y la pérdida de peso los síntomas más documentados. Otros síntomas asociados a este tumor son la saciedad precoz, desnutrición, náuseas, sangrado gastrointestinal oculto que se asocia con anemia ferropénica o disfagia en tumores proximales y de la unión esofagogástrica ⁽²⁾. Más infrecuente son las complicaciones



propias de la extensión tumoral como la obstrucción intestinal o el hallazgo de una fístula gastocolónica. En tumores diseminados puede haber signos y síntomas propios de la invasión a distancia o presencia de adenopatías, siendo el hallazgo más frecuente de la exploración física en tumores metastásicos el nódulo de Virchow ubicado en la zona supraclavicular izquierda. Como manifestaciones paraneoplásicas destacan la queratosis seborreica difusa (signo de Leser-Trélat), acantosis nigricans, o la existencia de un estado de hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau) ⁽⁵⁾.

Una vez el paciente ha sido diagnosticado, debe llevarse a cabo la estadificación clínica del tumor gástrico ⁽⁵⁾. El método más extendido y utilizado para este fin es el sistema TNM (cTNM) elaborado por American Joint Committee on Cancer (AJCC) y The Union for International Cancer Control (UICC). Este sistema se basa en el tamaño del tumor primario (T), la invasión ganglionar (N), y las metástasis (M). La última revisión de este sistema de estadificación es la 8ª edición publicada en el año 2017 ⁽⁸⁾.

En la siguiente tabla se recoge esta clasificación, estableciéndose así una serie de estadios según las variables anteriormente citadas:

	M0 (no metástasis a distancia)					M1 (metástasis a distancia)
	N0 (No metástasis ganglionares regionales)	N1 (metástasis 1-2 ganglios)	N2 (metástasis 3-6 ganglios)	N3a (metástasis 7-15 ganglios)	N3b (metástasis >16 ganglios)	
T1a (lámina propia / muscularis mucosa)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T1b (submucosa)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T2 (muscularis propia)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4a (peritoneo visceral)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4b (estructuras adyacentes)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IV

Tabla I. Estadificación cTNM del cáncer gástrico según la AJCC/UICC, 8ª edición.

Basado en la estadificación anterior (sistema TNM) se podrían estratificar a los pacientes en dos grandes grupos ⁽⁵⁾:



- Pacientes con enfermedad locorregional (estadios I a III) tras pruebas preoperatorias: potencialmente curables mediante técnicas quirúrgicas y/o tratamiento adyuvante o neoadyuvante según el estadio.
- Pacientes con enfermedad irresecable o diseminada (estadio IV) tras pruebas preoperatorias: abstención terapéutica o tratamiento paliativo (quimio/radioterapia paliativa).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que hay características propias del tumor que se relacionan directamente con la probabilidad de invasión ganglionar. Los factores implicados más relevantes son el tamaño tumoral, la presencia y el grado de ulceración, el tipo histológico y la invasión tumoral ⁽⁹⁾.

Las pruebas preoperatorias que se van a indicar para realizar la estadificación clínica dependen de múltiples factores como la situación clínica del propio paciente, los medios disponibles, la experiencia del personal para la realización e interpretación de las diferentes pruebas entre otros ⁽⁷⁾. En nuestro medio, las más empleadas y útiles para dicho propósito son las descritas a continuación.

En primer lugar, destaca la Tomografía Computarizada (TC) de abdomen, tórax y pelvis que es una prueba ampliamente accesible y no invasiva. Está indicada en todos los pacientes con cáncer gástrico para evaluar principalmente la enfermedad metastásica (M). Aporta buenos resultados en el estudio de diseminación hepática, presencia de ascitis o diseminación ganglionar a distancia. Con el uso de la TC, se podría hacer una primera discriminación entre pacientes con enfermedad locorregional y pacientes con enfermedad diseminada, aunque se recomienda la confirmación mediante biopsia por el riesgo de encontrar falsos positivos relacionados en muchos casos con procesos inflamatorios ⁽⁵⁾.

La TC también puede aportar información sobre la invasión ganglionar (N) y el tumor primario (T) siendo la precisión para estos datos inferior que la aportada para la determinación de las metástasis tumorales. Algunas de las limitaciones más importantes de la TC son que las metástasis <5mm frecuentemente no se identifican con esta técnica y la poca capacidad para la determinación de la profundidad de la invasión tumoral especialmente en tumores pequeños, así como la presencia de nódulos adyacentes al tumor ⁽⁵⁾.

En un meta-análisis publicado por Seevaratnam R. et al, la determinación de presencia de metástasis (M) mediante TC tiene una precisión del 82%, la del tumor primario (T) es del 71.5%, variando desde un 63% para tumores T1 hasta el 75.3% para T3; mientras que la precisión para la invasión ganglionar (N) es del 66% ⁽¹¹⁾. Estos datos



dependen de muchos factores como la tecnología empleada, el número de detectores de la TC, el volumen de pacientes, la experiencia de los radiólogos, los protocolos de cada centro o el uso o no de contraste oral o intravenoso ⁽¹⁰⁾.

Otra prueba preoperatoria a tener en cuenta es la Ecoendoscopia (EUS) que es uno de los métodos más precisos para la evaluación de la profundidad de invasión tumoral, sobre todo para lesiones T1. La ecoendoscopia permite la obtención de imágenes de la pared gástrica y sus capas por lo que puede predecir con mayor exactitud el grado de invasión que la TC ⁽⁹⁾. Además, la afección de los ganglios linfáticos regionales también puede ser detectada por EUS, que puede servir como guía para la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de nódulos sospechosos de malignidad ⁽⁹⁾. El ecoendoscopio puede ser lineal o radial. El radial ofrece imágenes de 360° similares a un corte de TC mientras que el lineal ofrece un campo de visión más reducido. Ambos se utilizan en la práctica clínica, el radial es el más usado para la estadificación clínica y el lineal para la guía de PAAF ⁽¹⁰⁾.

El estudio sistemático realizado por Mocellin S. y Pasquali S. que compara la estadificación por EUS con la histopatología, afirma que los valores de sensibilidad y especificidad para distinguir los tumores T1 de los T2 son del 85% y 95% respectivamente y para la afectación metastásica de los ganglios linfáticos la sensibilidad es de un 83% y la especificidad 67% ⁽¹³⁾.

El uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) con el radiofármaco 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG), sobre todo unido a la TC (PET-TC) está indicado en aquellos pacientes con TC negativo para enfermedad diseminada con clínica susceptible o antes de iniciar tratamiento neoadyuvante ⁽⁵⁾. FDG-PET es más sensible que la TC para la detección de metástasis. En un estudio prospectivo llevado a cabo por Smyth E. et al, el PET-TC identificó metástasis ocultas no detectadas mediante TC en un 10% de pacientes con enfermedad localmente avanzada (mayor o igual a T3 o mayor o igual a N1) ⁽¹⁴⁾. En cuanto a la invasión ganglionar, PET-TC tiene una baja sensibilidad (40%), pero una gran especificidad (98%) ⁽¹⁰⁾. El inconveniente mayor de esta prueba es su disponibilidad y el hecho de que sólo es útil en aquellos tumores con actividad metabólica para FDG. Muchos tipos de cáncer gástrico difuso no son metabólicamente activos ⁽⁵⁾.

La resonancia magnética (RM) ofrece una muy buena resolución para tejidos blandos y puede ser de interés su uso para el estudio de la invasión tumoral de la pared gástrica. En cuanto a la precisión para la N, la RM mostró una precisión diagnóstica del



53%, inferior a la de la TC y EUS por lo que no se usa con asiduidad para la estadificación de esta neoplasia ^(12,15).

La laparoscopia de estadificación es una prueba más invasiva que las anteriores, pero tiene la ventaja de poder examinar la cavidad peritoneal directamente lo que es útil para la visualización de nódulos ocultos, implantes peritoneales o carcinomatosis ⁽⁵⁾. Según la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos, la laparoscopia de estadificación está especialmente indicada en pacientes en los que se plantea un tratamiento curativo, con una estadificación mayor a T1a por EUS, que no tengan confirmación de estadio IV y que no sean candidatos a gastrectomía total por los síntomas asociados ⁽¹⁶⁾. También está indicada su realización en pacientes que van a ser sometidos a terapia neoadyuvante: en pacientes con citología en lavado peritoneal positivo en ausencia de otras metástasis se puede intensificar el tratamiento quimioterapéutico y en pacientes en los que las citologías sean negativas se podría suprimir la neoadyuvancia ⁽⁵⁾.

La realización de pruebas preoperatorias precisas e indicadas según el caso para la estadificación clínica del cáncer gástrico va a ser clave para orientar el tratamiento, predecir la evolución de la enfermedad o evitar la realización de cirugías innecesarias o no procedentes ⁽⁵⁾. Por tanto, la estadificación preoperatoria es muy importante tanto para planificar el tratamiento del cáncer gástrico así como establecer el pronóstico ^(5,7,11) por lo que es necesario evaluar la precisión de estas pruebas.



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



3.1 HIPÓTESIS

La estadificación preoperatoria en el cáncer gástrico es de vital importancia para la planificación del tratamiento. De la precisión de las pruebas preoperatorias depende la correcta asignación de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento por lo que es necesaria su evaluación.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 GENERAL:

- Valorar la precisión diagnóstica de las pruebas preoperatorias llevadas a cabo en la estadificación del cáncer gástrico comparado con la estadificación final de anatomía patológica (A.P.).

3.2.2 ESPECÍFICOS:

- Valorar la precisión de la TC para el diagnóstico de la estadificación ganglionar en el preoperatorio.
- Valorar la utilidad de la ecoendoscopia en nuestro medio para el diagnóstico del estado ganglionar (N) en el cáncer gástrico.
- Estudiar los factores que indican la realización de estudio PET en nuestro medio tras el diagnóstico de cáncer gástrico, así como su grado de precisión en el diagnóstico de la enfermedad ganglionar y a distancia y su correlación con la TC.
- Analizar la relación entre la clínica del paciente y el estadio tumoral.
- Analizar los datos de realización de las pruebas de estadificación a lo largo de los últimos años.
- Estudiar la relación entre la edad del paciente y el estadio tumoral.



4. MATERIAL Y MÉTODOS



4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio estadístico inferencial observacional retrospectivo, realizado sobre las historias clínicas de pacientes intervenidos por cáncer gástrico en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El estudio se ha realizado en la Unidad de Cirugía Esófago-Gástrica del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Jefe de Servicio Prof. Dr. Juan Beltrán de Heredia Rentería).

4.2. PERIODO DE ESTUDIO

Del 1 de enero de 2012 al 16 de noviembre de 2020.

4.3. SELECCIÓN DE SUJETOS

Muestra: Se han incluido y seleccionado mediante muestreo no probabilístico de tipo consecutivo a aquellos pacientes que han sido sometidos a gastrectomía por adenocarcinoma gástrico potencialmente resecable, en la Unidad de Cirugía Esófago-Gástrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre el 1 de enero de 2012 al 16 de noviembre de 2020. La muestra final es de 150 pacientes.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión: pacientes sometidos a gastrectomía por adenocarcinoma gástrico potencialmente resecable en la Unidad de Cirugía Esófago-Gástrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en el periodo de estudio.
- Criterios de exclusión: Pacientes con el diagnóstico final de GIST, tumor neuroendocrino, carcinoma in situ, carcinoma medular gástrico, tumor de la unión esofagogástrica o aquellos con enfermedad diseminada. Pacientes intervenidos de adenocarcinoma gástrico resecable fuera del periodo de estudio.

4.4. VARIABLES

- Principal: como variable dependiente se ha seleccionado la afectación linfática ganglionar por el tumor y el número de ganglios infiltrados según el informe de anatomía patológica.
- Independientes: las variables independientes son la afectación linfática en TC, la estadificación TNM en EUS, la estadificación TNM en PET, la presencia o no de clínica en relación con el tumor, el año de la cirugía y la edad del paciente.

4.5. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y FUENTES DE DATOS

Para la realización de este proyecto se han llevado a cabo las siguientes fases de trabajo:

Fase de documentación: En esta primera fase se han llevado a cabo los siguientes aspectos:

- Búsqueda bibliográfica de documentación relevante sobre el cáncer gástrico, incidencia, factores de riesgo, protocolos de diagnóstico y tratamiento etc. utilizando bases de datos tales como Medline, Cochrane Library, Google Académico, PubMed, Scielo entre otras.
- Selección de la información más relevante e interesante mediante la metodología de estudio-selección.
- Se ha requerido a la unidad de codificación del HCUV el listado de los pacientes sometidos a la intervención quirúrgica: gastrectomía. De este listado se seleccionaron aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión durante el periodo establecido y no cumplen criterios de exclusión. Para ello ha sido necesario la obtención del pertinente permiso del CEIm Área de Salud Valladolid Este. *ANEXO I.*

Fase de desarrollo del estudio:

- Elaboración de una base de datos en Excel con las variables necesarias para el desarrollo del estudio usando como fuente la Historia Clínica Electrónica del HCUV. A cada paciente se le ha asignado un número en esta hoja de recogida de datos para salvaguardar el anonimato de los sujetos
- Análisis de los datos, resultados y conclusiones. El estudio estadístico se ha llevado a cabo con el programa estadístico SPSS.

En todo momento los datos recogidos y la información consultada ha sido tratada con total confidencialidad.



5. RESULTADOS

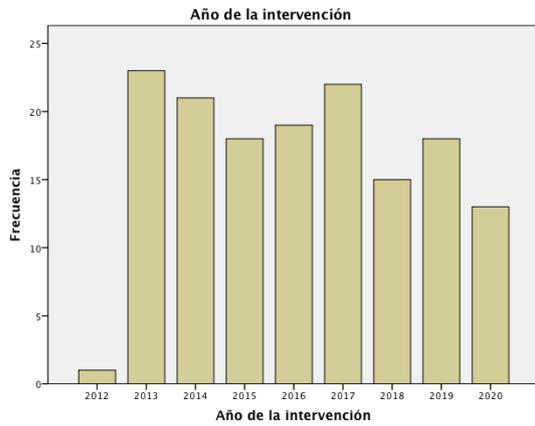


Gráfico I. Año de la intervención y frecuencia

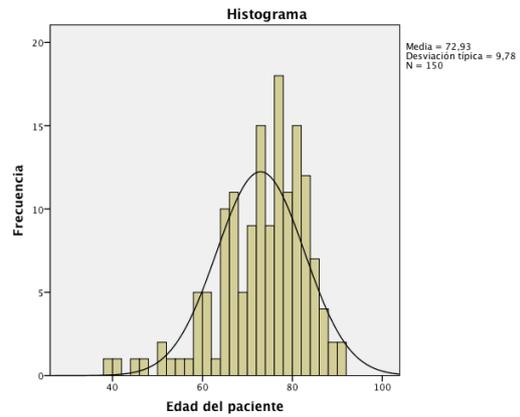


Gráfico II. Edad del paciente y frecuencia

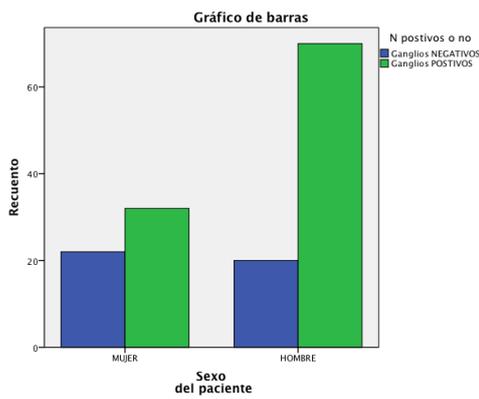


Gráfico III. Sexo y N+ (SI/NO)

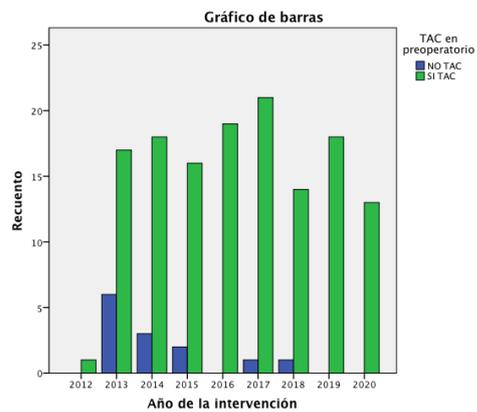


Gráfico IV. Año y TC preoperatorio (SI/NO)

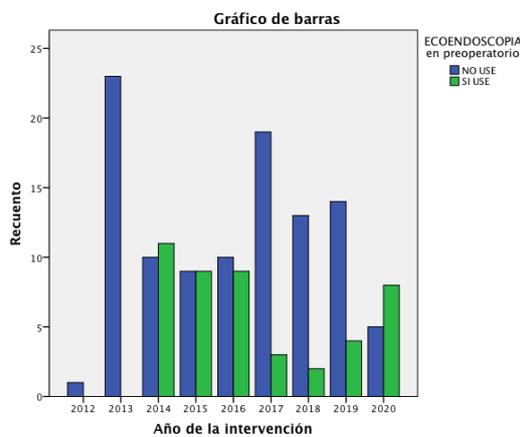


Gráfico V. Año y USE preoperatorio (SI/NO)

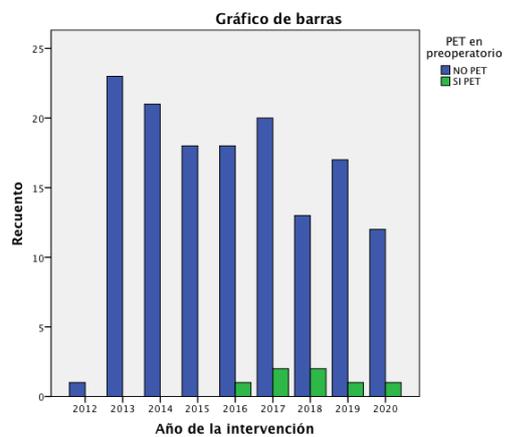


Gráfico VI. Año y PET preoperatorio (SI/NO)

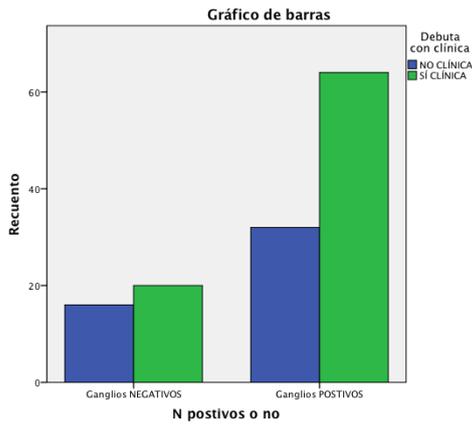


Gráfico VII. N+A.P (SI/NO) y clínica (SI/NO)

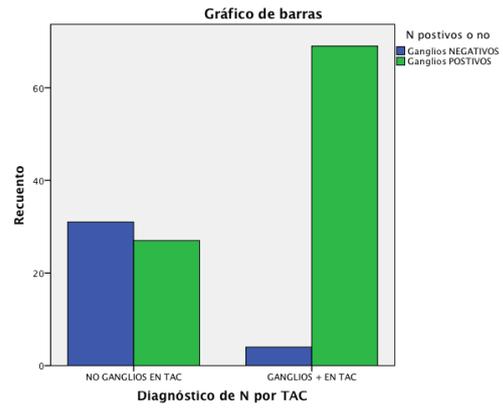


Gráfico VIII. N+ TC (SI/NO) y N+ A.P (SI/NO)

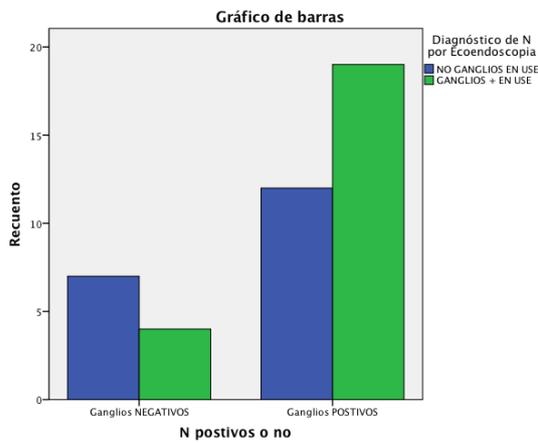


Gráfico IX. N+ A.P (SI/NO) y N+ USE (SI/NO)

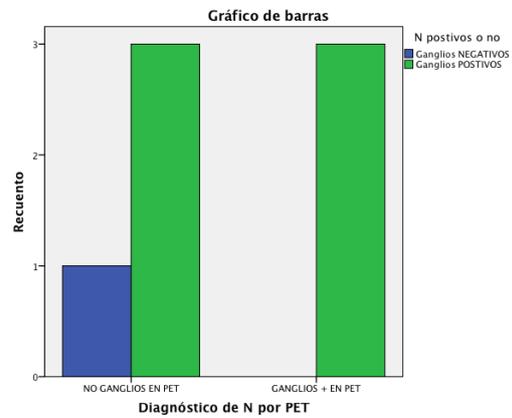


Gráfico X. N+ PET (SI/NO) y N+ A.P (SI/NO)

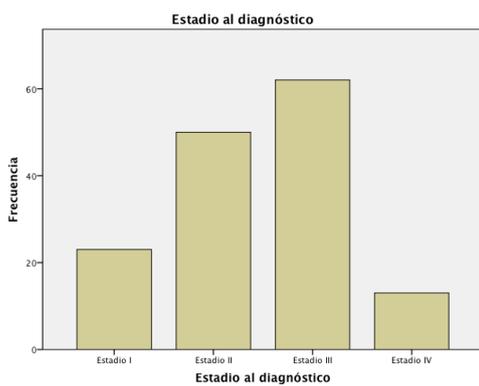


Gráfico XI. Estadio al diagnóstico y frecuencia

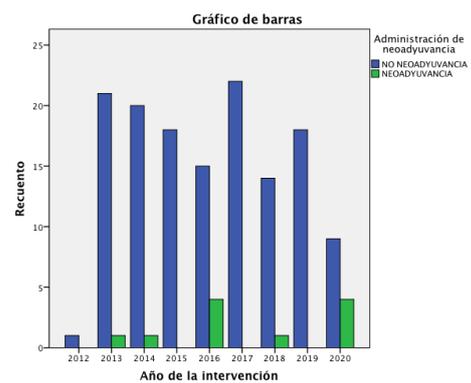


Gráfico XII. Año y administración de neoadyuvancia (SI/NO)

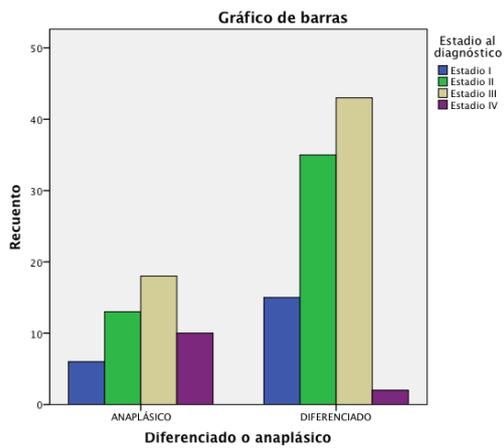


Gráfico XIII. Tipo histológico (diferenciado/anaplásico) y estadio

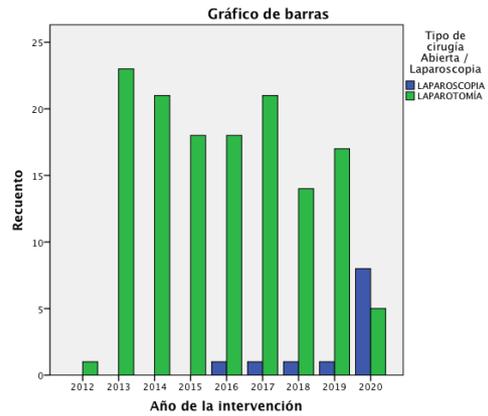


Gráfico XIV. Año y abordaje (abierto/laparoscopia)

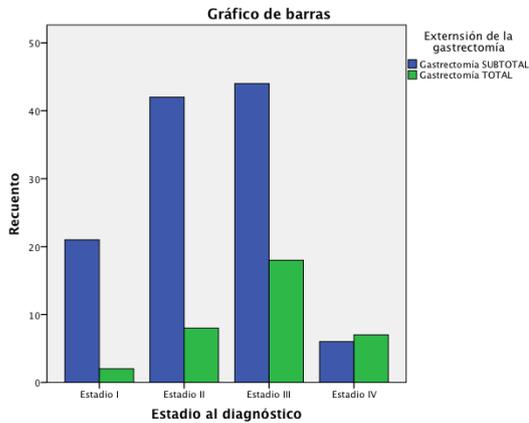


Gráfico XV. Estadio y extensión gastrectomía

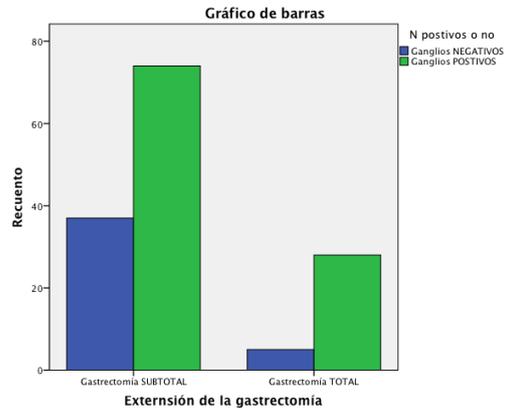


Gráfico XVI. Extensión y N+ (SI/NO)

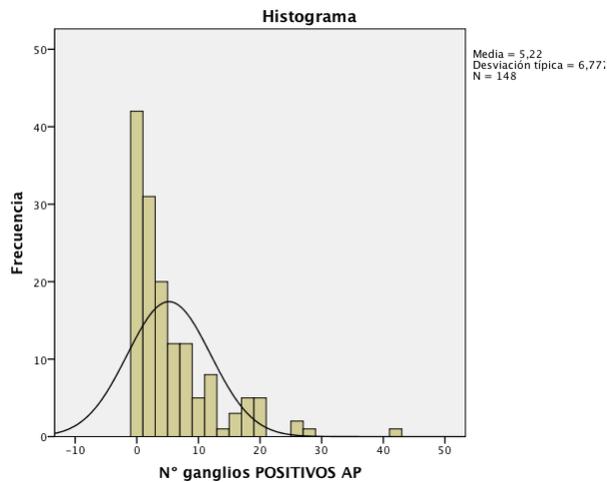


Gráfico XVII. N.º N+ AP y frecuencia

	AÑO	EDAD	EXTENSIÓN	EOADYUVANCI	ESTADIO	SEXO	CLÍNICA	N+ A.P	N°N+
EDAD	0,424 ANOVA 1 factor								
EXTENSIÓN	0,000 Chi cuadrado	0,000 t Student							
NEOADYUVANCIA		0,47 t Student							
ESTADIO			0,007 Chi cuadrado	0,832 Chi cuadrado					
SEXO									
DIFERENCIACIÓN		0,024 t Student	0,007 Chi cuadrado		0,02 Chi cuadrado				
CLÍNICA					T: 0,010 Chi cuadrado M: 0,125 Chi cuadrado				0,006 t Student
PATÓLOGO					0,005 Chi cuadrado				
N+ A.P			0,024 t Student			0,018 Chi cuadrado	0,237 Chi cuadrado		
N+ TAC								0,000 Chi cuadrado	
N+ USE								0,154 Chi cuadrado	
N+ PET								0,350 Chi cuadrado	

Tabla II. Test de hipótesis realizados. Resaltados en amarillo aquellos en los que hay significación estadística ($p < 0.05$).

6. *DISCUSIÓN*

El número de intervenciones de gastrectomía por cáncer gástrico en el HCUV se ha mantenido estable a lo largo del periodo de estudio por lo que los resultados son representativos durante todos los años incluidos (*gráfico I*).

6.1. DISCUSIÓN DE LOS TEST DE HIPÓTESIS DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO

6.1.1. Edad y estadio tumoral

En cuanto a la edad de los pacientes que son sometidos a la cirugía por cáncer gástrico, tanto la edad media, como la mediana y la moda se sitúa en la década de los 70 años, no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes a lo largo de los años ni hay tampoco diferencias respecto al sexo. El rango es amplio, desde los 39 a los 90 años. La distribución tiene un apuntamiento en el rango comprendido entre los 65 y los 85 años, siendo por tanto esta etapa de la vida la más vulnerable para padecer cáncer gástrico en nuestro medio y aquella en la que deberían enfocarse las estrategias de prevención (*gráfico II*). No hay diferencias estadísticamente significativas entre la edad del paciente y el estadio tumoral.

Respecto a la relación entre la presencia o no de ganglios positivos y la edad del paciente, no hay diferencias significativas pero en el grupo de varones el porcentaje de ganglios positivos es mucho mayor que en el de mujeres siendo esta diferencia significativa ($p=0,018$) por lo que el sexo masculino es un marcador de riesgo de positividad en los ganglios (*gráfico III*).

6.1.2. Realización de pruebas preoperatorias a lo largo del periodo de estudio

En cuanto a la realización de pruebas preoperatorias, a casi todos los pacientes se les realizó una TC durante todo el periodo estudiado ya que es la prueba de extensión estándar para el cáncer gástrico desde hace años. Además, en los últimos años ha disminuido el pequeño porcentaje de pacientes que se operaba sin esta prueba preoperatoria (8.7%), siendo del 0% en los años 2019 y 2020 por lo que hasta los pacientes que son intervenidos de urgencia tienen TC previamente a la cirugía (*gráfico IV*).

Por otra parte, la ecoendoscopia preoperatoria apareció en el año 2014 en el HCUV por lo que no hay pacientes los años previos que la tuvieran. Los primeros años tras su implantación (2014, 2015 y 2016) son muchos los pacientes que tienen

ecoendoscopia en el preoperatorio, luego se dejó de indicar de rutina y en los 3 últimos años ha vuelto a aumentar su realización como parte del estudio estándar del cáncer gástrico. Aun así, la proporción de pacientes que tienen ecoendoscopia en el preoperatorio es bajo (30.7%) (*gráfico V*).

Respecto a la realización de PET preoperatorio para el diagnóstico de cáncer gástrico, tan sólo un 4.7% de los pacientes de la muestra estudiada lo tiene (*gráfico VI*). Esta prueba no se ofertó en el cáncer gástrico en nuestro sistema de salud hasta el año 2016 y desde entonces su petición ha permanecido estable indicándose sólo en los pacientes en los que existen dudas acerca de la existencia de enfermedad a distancia. Otros de los motivos que justifica la escasa realización del PET son el retraso de al menos un mes para obtener el resultado y la escasez de centros en los que se realiza.

6.1.3. Clínica y estadio tumoral

Acerca del estado clínico del paciente, con los datos obtenidos se puede afirmar que son más de la mitad (58%) los pacientes que presentan signos o síntomas al diagnóstico existiendo una tendencia a que los pacientes con clínica tengan mayor proporción de N+ en la A.P., aunque las diferencias encontradas no son significativas (*gráfico VII*). El grupo de pacientes con clínica tiene 3.33 ganglios positivos más de media que los asintomáticos siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,006$) con lo que se puede afirmar que los pacientes con clínica se van a asociar con una estadificación más avanzada.

Respecto a la clínica y el tamaño tumoral, los pacientes con clínica tienen unos estadios T más avanzados que los que no tienen clínica lo que puede ser útil para indicar neoadyuvancia en algunos pacientes.

Por último, en cuanto a las manifestaciones clínicas y la diseminación a distancia, todos los pacientes con M1 presentaron clínica aunque este resultado no es significativo debido a los pocos pacientes con metástasis incluidos en la muestra.

6.1.4. Precisión de TC en la estadificación preoperatoria cáncer gástrico

La presencia de ganglios positivos en la TC se relaciona con la presencia de los mismos en el análisis anatomopatológico en una proporción muy alta, de la misma manera que la ausencia de N+ en esta prueba se relaciona con ganglios negativos en la A.P. siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p=0,000$) (*gráfico VIII*). La tomografía computarizada en el preoperatorio del cáncer gástrico para la identificación de ganglios positivos tiene una sensibilidad del 71.9%, una especificidad del 88.6 %, un

valor predictivo positivo (VPP) del 94.5 %, y un valor predictivo negativo (VPN) del 53.4 % existiendo por tanto un mayor número de falsos negativos que falsos positivos.

De lo anterior se puede deducir que es un buen predictor para el estado ganglionar en la pieza definitiva, siendo así mismo útil para la indicación o no de neoadyuvancia basada en la presencia o ausencia de ganglios positivos aunque en casi la mitad de los casos en los que no se ven ganglios positivos en la TC, si los habrá en la muestra analizada por A.P.

6.1.5. Precisión de la EUS en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico

Respecto a la utilidad de la ecoendoscopia para el diagnóstico de ganglios positivos en los tumores gástricos, tiene una sensibilidad del 61%, especificidad del 63%, VPP del 82% y VPN del 36% pero estos resultados no son estadísticamente significativos por lo que no es exportable a la población general (*gráfico IX*). Sería interesante el análisis de la utilidad de la ecoendoscopia para el diagnóstico de la T preoperatoria no siendo este aspecto uno de los objetivos del estudio.

6.1.6. Precisión del PET en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico

En este sentido, en cuanto al PET para el diagnóstico de ganglios positivos en el preoperatorio no hay diferencias estadísticamente significativas extrapolables a la población debido a los pocos pacientes con PET de la muestra estudiada. De los datos analizados destaca que, al igual que la ecoendoscopia, en la muestra estudiada, tiene un bajo VPN (25%) (*gráfico X*).

6.2. DISCUSIÓN DE LOS TEST DE HIPÓTESIS REALIZADOS DE LAS VARIABLES QUE NO SON OBJETO DEL ESTUDIO REALIZADO

6.2.1. Estadio tumoral y neoadyuvancia

La mayor parte de pacientes al diagnóstico estaban en los estadios II-III (74.6%) pero son muy pocos los que han recibido tratamiento neoadyuvante el cual suele estar indicado en tumores localmente avanzados (TNM II o III) ⁽¹⁶⁾. No existe significación estadística entre el estadio y la indicación de tratamiento neoadyuvante, esto puede ser consecuencia del estado de los pacientes que van a ser sometidos a la intervención (edad avanzada, con pluripatología, deterioro físico etc.) lo que aumentaría la morbilidad

pre y post operatoria o debido a una infraestadificación preoperatoria. También puede deberse a una posible variabilidad entre patólogos en el número de ganglios obtenidos y en la estadificación o a que la mayor parte de los cánceres incluidos en el estudio son de tipo diferenciado 64% (incluye intestinal de Lauren, papilar y polipoideo) frente a anaplásico 31.3% (incluye difuso de Lauren, anillo de sello, mucinoso e indeterminado) optando por un tratamiento quirúrgico de entrada al tratarse de formas menos agresivas. Respecto a este último aspecto, en el cáncer anaplásico, la frecuencia de estadio IV es mucho mayor que en los cánceres diferenciados y la media de edad de los cánceres anaplásicos es 4 años menor que la de los cánceres diferenciados siendo estas diferencias estadísticamente significativas. También cabe mencionar que la media de edad de los pacientes que han recibido neoadyuvancia es 6 años menor que los que no la han recibido (*gráfico XI, XII y XIII*).

6.2.2. Extensión de la gastrectomía y abordaje quirúrgico

La mayor parte de pacientes analizados fueron intervenidos practicándose una gastrectomía subtotal (76%) (vs. total) manteniéndose esta tendencia estable a lo largo de los años. El abordaje mayoritario ha sido mediante cirugía abierta (92%) (vs. laparoscopia). La cirugía laparoscópica en el cáncer gástrico ha empezado a tener mayor relevancia en los últimos años en especial a partir del 2020 tal y como se puede ver en el *gráfico XIV* por lo que es importante la formación en este sentido a los residentes del servicio ya que son sólo 3 los cirujanos que operan mediante este abordaje. No hay diferencias significativas en la edad de los pacientes que se operan por laparotomía o por laparoscopia.

Analizando los resultados respecto a la extensión de la intervención, en los estadios más avanzados existe una tendencia a practicar más gastrectomías totales respecto a subtotales, siendo este dato estadísticamente significativo ($p < 0.007$). Según el protocolo de la Unidad Esófago-Gástrica del HCUV, la extensión de la gastrectomía se decide en función de la distancia al margen macroscópico de la lesión en función del tipo histológico y no según el estadio al diagnóstico. Según otros protocolos, la gastrectomía subtotal es preferible en las neoplasias distales (cuerpo y antro), siempre que se respeten los márgenes mínimos ⁽¹⁷⁾ por lo que el tipo de resección debe adecuarse a la ubicación del tumor. La escuela japonesa ha dado normas para el tratamiento que están basadas en una clasificación de los grupos ganglionares y sus niveles según el sitio que ocupan en relación al tumor ⁽¹⁸⁾. Por lo tanto, los protocolos consultados no se guían según el estadio tumoral (*gráfico XV*). En los cánceres anaplásicos se han practicado más gastrectomías totales en relación con los tumores

diferenciados. En la muestra estudiada, la edad media de las gastrectomías totales es seis años menor que la edad media de las subtotales lo que puede deberse a que los pacientes más jóvenes, con más años potenciales de vida y mejor tolerancia a la morbimortalidad sean candidatos a cirugías más extensas o a la mayor incidencia de tumores anaplásicos en pacientes más jóvenes.

En relación a la presencia o no de ganglios positivos y el tipo de gastrectomía realizada, en el grupo de gastrectomías totales la proporción de ganglios positivos es mayor que en el de las subtotales, sin existir diferencias entre el tipo histológico y la presencia de ganglios positivos (*gráfico XVI*).

6.2.3. Anatomía patológica: patólogos y ganglios disecados

Los patólogos del HCUV que analizan las muestras enviadas en estas cirugías son casi siempre los mismos por lo que por un lado la curva de aprendizaje es muy importante y además se estandariza el procedimiento por lo que los resultados son más comparables que si se realizase por más patólogos. Dentro de los patólogos incluidos en el estudio, son dos los que han realizado el análisis de la mayoría de los tumores; uno de ellos tiene sus pacientes con mayoría de estadio II y el otro con mayoría de estadio III siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.05$).

El número de ganglios total disecado por los patólogos son una media de 15 y una mediana de 13 siendo el rango muy amplio (entre 1 ganglio y 41). La distribución del número de ganglios positivos (N+) tiene una marcada asimetría positiva debido a todos los casos que tienen 0 ganglios positivos. Cabe destacar la presencia de dos picos, un primer pico de pacientes que tienen muy pocos ganglios positivos, y un segundo pico de pacientes que tienen en torno a 20 ganglios positivos (*gráfico XVII*).

7. CONCLUSIONES

- La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal es la prueba de estadificación preoperatoria del cáncer gástrico más empleada en nuestro medio, siendo realizada en el 91.3 % de los pacientes diagnosticados.
- La TC como prueba preoperatoria en la estadificación del cáncer gástrico para la identificación de ganglios positivos tiene una sensibilidad del 71.9%, una especificidad del 88.6 %, un valor predictivo positivo (VPP) del 94.5 %, y un valor predictivo negativo (VPN) del 53.4 % existiendo por tanto un mayor número de falsos negativos que falsos positivos.
- La ecoendoscopia (EUS) ha tenido un incremento progresivo en su utilización en los últimos años para la estadificación del cáncer gástrico mientras que la tomografía de emisión de positrones (PET) se realiza de manera ocasional. EUS y PET han tenido un bajo VPN en la muestra estudiada (36% y 25% respectivamente).

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. [Internet] 2020 [citado 22 Oct 2020];396:635–648. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861308/>
- (2). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. [Internet] 2020 [citado 22 Oct 2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- (3). Chan A, Wong B. Gastric cancer screening. Department of Medicine. University of Hong Kong. [Internet] 2020 [citado 25 Oct 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gastric-cancer-screening?search=cancer%20gastric&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9#H21131516
- (4). Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2019 [citado 25 Oct 2020];7;25(17):2029-2044. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114131/>
- (5). Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet] 2021 [citado 2 Feb 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=cancer%20gastric&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- (6). Chan A, Wong B. Risk factors for gastric cancer. [Internet] 2021 [citado 2 Feb 2021] Disponible en: https://sso.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=risk%20factor%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21379094
- (7). Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. [Internet] 2020 [citado 30 Nov 2020];21(11):4012. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512697/>
- (8). American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: 2017:203.
- (9). Morgan D. Early gastric cancer: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and staging. [Internet] 2020 [citado 29 Nov 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?search=STAGING%20CANCER%20GASTRIC%20DOUGLAS%20MORGAN&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3186308429

- (10). Hayes T, et al. Staging in Esophageal and Gastric Cancers. *Hematol Oncol Clin*. [Internet] 2017 [citado 25 Oct 2020];31: 427-440. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858817300254?via%3Dihub>
- (11). Seevaratnam R, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of cancer gastric? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. [Internet] 2012 [citado 22 Nov 2020];15:S3-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21837458/>
- (12). Arocena MG, Barturen A, Bujanda L, Casado O, Ramírez MM, Oleagoitia JM, et al. Resonancia magnética y ecoendoscopia para el estadiaje del cáncer gástrico. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet] 2006 [citado 28 Nov 2020];98 . Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000800003
- (13). Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2015 [citado 5 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009944.pub2/full>
- (14). Smyth E. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy,-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. [Internet] 2012 [citado 26 Nov 2020];118(22):5481-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549558/>
- (15). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. [Internet] 2020 [citado 2 Mar 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
- (16). Renzulli M., Clemente A., Spinelli D., Ierardi A.M., Marasco G., Farina D., Brocchi S., Ravaioli M., Pettinari I., Cescon M., et al. Gastric cancer staging: Is it time for magnetic resonance imaging? *Cancers*. [Internet] 2020 [citado 3 Mar 2021];12:1402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485933/>
- (17). Shrikhande SV, et al. D2 lymphadenectomy is not only safe but necessary in the era of neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. [Internet] 2013 [citado 3 Mar 2021];11:31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583696/>
- (18). Unidad de Comunicación Hospital Universitario Donostia. Protocolos de actuación para el manejo del cáncer gástrico comité de tumores gastro-esofágicos. [Internet] 2013 [citado 5 Mar 2021]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/eu_hdon/adjuntos/Protocolo54_Cancer_Gastrico.pdf
- (19). Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 15th ed. *Gastric Cancer* 2018;1: 10-24.

PRECISIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN Y DE LOS DATOS CLÍNICOS EN LA ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA DEL CÁNCER GÁSTRICO



Autor: MARINA SIESTO MARCOS

Tutor: JOSÉ HERREROS RODRÍGUEZ

Trabajo de Fin de Grado
Año 2020-2021

RESUMEN

El cáncer gástrico es la 5ª neoplasia más frecuente a nivel mundial, siendo la tasa de supervivencia a 5 años de un 32%.

La estadificación preoperatoria en el cáncer gástrico es de vital importancia para la planificación del tratamiento. El método más extendido es el sistema TNM (cTNM) elaborado por American Joint Committee on Cancer (AJCC) y The Union for International Cancer Control (UICC).

En la actualidad, las pruebas más empleadas para la estadificación de esta neoplasia son la tomografía computarizada (TC), la ecoendoscopia (EUS) y la tomografía de emisión de positrones (PET).

De la precisión de estas pruebas preoperatorias depende la correcta asignación de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento por lo que es necesaria su evaluación, siendo dicho análisis el objetivo principal de este proyecto.

Se ha llevado a cabo un estudio estadístico sobre las historias clínicas de pacientes intervenidos de cáncer gástrico en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante los últimos 8 años, comparando los resultados aportados por las pruebas preoperatorias con los informes de anatomía patológica.

OBJETIVOS

GENERAL:

-Valorar la precisión diagnóstica de las pruebas preoperatorias llevadas a cabo en la estadificación del cáncer gástrico comparado con la estadificación final de anatomía patológica

ESPECÍFICOS:

-Valorar la precisión del TAC para el diagnóstico de la estadificación ganglionar en el preoperatorio

-Valorar la utilidad de la ecoendoscopia en nuestro medio para el diagnóstico del estado ganglionar (N) en el cáncer gástrico

-Estudiar los factores que indican la realización de estudio PET en nuestro medio tras el diagnóstico de cáncer gástrico, así como su grado de precisión en el diagnóstico de la enfermedad ganglionar y a distancia y su correlación con el TAC

-Analizar la relación entre la clínica del paciente y el estadio tumoral

-Analizar los datos de realización de las pruebas de estadificación a lo largo de los últimos años

-Estudiar la relación entre la edad del paciente y el estadio tumoral

	M0 (no metástasis a distancia)					M1 (metástasis a distancia)
	N0 (No metástasis ganglionares regionales)	N1 (metástasis 1-2 ganglios)	N2 (metástasis 3-6 ganglios)	N3a (metástasis 7-15 ganglios)	N3b (metástasis >16 ganglios)	
T1a (lámina propia / muscularis mucosa)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T1b (submucosa)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T2 (muscularis propia)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3 (subserosa)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4a (peritoneo visceral)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4b (estructuras adyacentes)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IV

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio estadístico inferencial observacional retrospectivo realizado sobre las historias clínicas de pacientes intervenidos por cáncer gástrico por la Unidad de Cirugía Esofago-Gástrica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid

PERIODO DE ESTUDIO

Del 1 de enero de 2012 al 16 de noviembre de 2020.

MUESTRA

Se han incluido y seleccionado mediante muestreo no probabilístico de tipo consecutivo a los pacientes que han sido sometidos a gastrectomía por adenocarcinoma gástrico potencialmente resecable. La muestra final es de 150 pacientes.

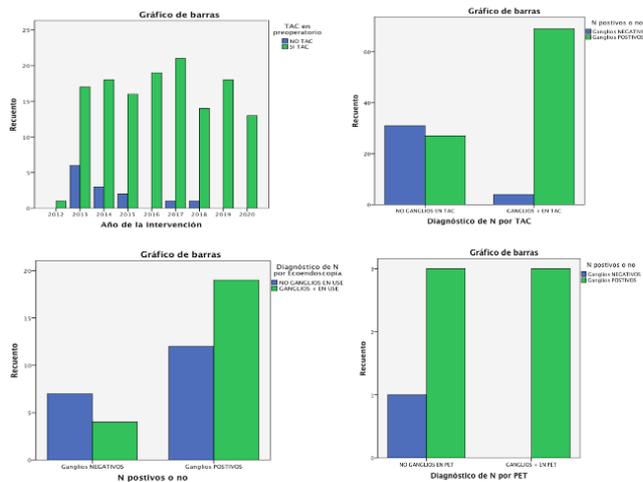
-Criterios de inclusión: pacientes sometidos a gastrectomía por adenocarcinoma gástrico potencialmente resecable en el periodo de estudio
-Criterios de exclusión: Pacientes con el diagnóstico final de GIST, tumor neuroendocrino, carcinoma in situ, carcinoma medular gástrico, tumor de la unión esofagogástrica o aquellos con enfermedad diseminada. Pacientes intervenidos de adenocarcinoma gástrico resecable fuera del periodo de estudio

VARIABLES

- Dependiente: afectación linfática por el tumor, número de ganglios linfáticos infiltrados en el informe de anatomía patológica

- Independientes: afectación linfática en el TAC, la estadificación TNM en ecoendoscopia, la estadificación TNM en PET, la presencia o no de clínica en relación con el tumor, el año de la cirugía y la edad del paciente

RESULTADOS



CONCLUSIONES

- La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal es la prueba de estadificación preoperatoria del cáncer gástrico más empleada en nuestro medio, siendo realizada en el 91,3% de los pacientes diagnosticados
- La TC como prueba preoperatoria en la estadificación del cáncer gástrico para la identificación de ganglios positivos tiene una sensibilidad del 71,9%, una especificidad del 88,6%, un valor predictivo positivo (VPP) del 94,5%, y un valor predictivo negativo (VPN) del 53,4% existiendo por tanto un mayor número de falsos negativos que falsos positivos.
- La ecoendoscopia (EUS) ha tenido un incremento progresivo en su utilización en los últimos años para la estadificación del cáncer gástrico mientras que la tomografía de emisión de positrones (PET) se realiza de manera ocasional. EUS y PET han tenido un bajo VPN en la muestra estudiada (36% y 25% respectivamente).

BIBLIOGRAFÍA

American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: 2017:203; Nacula L, Matel L, Dragu D, Negraru AI, Mambet C, Naeclianu S, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. World J Gastroenterol. 2019; May 7(25):17:2029-2044. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3114131/>; Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. 2020. Depósito Legal: M-3266-2020. Disponible en: https://seom.org/imagenes/states/estados/Cifras_del_cancer_2020.pdf; Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396:635-648. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861308/>; Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. 2021. Disponible en: https://www.upToDate.com/content/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=cancer%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1