

TESE DE DOUTORAMENTO

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LA PERFUSIÓN
TUMORAL CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA PARA
APORTAR INFORMACIÓN BIOLÓGICA, PREDECIR Y
MONITORIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL
CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

MARÍA DEL CARMEN TRINIDAD LÓPEZ

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
ANO 2019



DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LA PERFUSIÓN TUMORAL CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA PARA APORTAR INFORMACIÓN BIOLÓGICA, PREDECIR Y MONITORIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Dña. María del Carmen Trinidad López

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1 A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2 De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3 A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4 Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Vigo, 23 de xullo de 2019

Asdo: María del Carmen Trinidad López



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LA PERFUSIÓN
TUMORAL CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA PARA
APORTAR INFORMACIÓN BIOLÓGICA, PREDECIR Y
MONITORIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL
CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

D. Miguel Souto Bayarri
D. Javier De La Fuente Aguado

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por **Dna. María del Carmen Trinidad López**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Vigo, 23 de xullo de 2019

Asdo: D. Miguel Souto Bayarri

D. Javier De La Fuente Aguado



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no podría haberse llevado a cabo sin la colaboración de otras personas, a algunas de las cuales quiero mencionar:

En primer lugar, agradecer al Dr. Javier De La Fuente Aguado que haya aceptado la dirección de esta tesis, su motivación para llevarla a término y sus valiosísimos consejos profesionales, que la han hecho posible. Al Dr. Miguel Souto Bayarri por su motivación e inestimable ayuda en la dirección de la tesis.

Al Servicio de Radiología de POVISA, dirigido por Francisco Tardáguila y a todos y cada uno de los miembros del servicio, por su calidad profesional y humana, que no han dejado que desfalleciera en el intento de llevar a término este trabajo, por la generosidad de su tiempo y su impagable ayuda.

A los técnicos de radiodiagnóstico, Olga Moreda y José Antonio Vergara, responsables de la realización de todos los estudios de TC y del contacto personal y telefónico con los pacientes, que han llevado a cabo con una extraordinaria profesionalidad e implicación.

A los miembros del comité de tumores de pulmón del Hospital POVISA, por sus aportaciones sobre aspectos clínicos, de tratamiento y manejo de estos pacientes.

A mis padres, que me han ayudado a realizar mis proyectos profesionales y me han inculcado siempre el valor del trabajo bien hecho, y a mis hermanos que siempre están y estarán ahí.

También a Ricar, por ser capaz de mantener la motivación en los momentos bajos, por su ayuda en el soporte informático y por facilitarme siempre la posibilidad de disponer de tiempo para realizarlo. Por último, a mi hijo Víctor, quién me obligó a gestionar con eficacia mi tiempo tanto que espero haber conseguido que no se haya dado cuenta del tiempo que le he dedicado a este trabajo.



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	13
RESUMEN.....	15
1 INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 Epidemiología y factores de riesgo.....	17
1.2 Clasificación histológica.....	19
1.3 Cribado.....	19
1.4 Presentación clínica.....	20
1.5 Diagnóstico.....	22
1.6 Estadificación.....	23
1.7 Guías generales de tratamiento.....	23
1.8 Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	27
1.9 Angiogénesis tumoral e imagen funcional.....	28
1.10 Principios de la perfusión por TC.....	30
1.11 Aplicaciones clínicas de la perfusión por TC.....	35
1.11.1 Caracterización de las lesiones.....	36
1.11.2 Estadificación.....	36
1.11.3 Biomarcador pronóstico.....	37
1.11.4 Capacidad para predecir respuesta al tratamiento.....	37
1.11.5 Monitorización de los efectos del tratamiento.....	38
1.11.6 Desarrollo de fármacos.....	39
1.12 Retos de la perfusión por TC.....	39
2 OBJETIVOS.....	41
2.1 Objetivo principal.....	41
2.2 Objetivos secundarios.....	41

3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
3.1 Diseño.....	43
3.2 Pacientes.....	43
3.3 Técnica de Perfusión por TC.....	45
3.4 Posprocesado y análisis de la imagen.....	48
3.5 Análisis de los datos.....	51
3.6 Análisis estadístico.....	51
3.7 Conflictos de interés.....	53
3.8 Comité de ética.....	53
4 RESULTADOS.....	55
4.1 Características de la muestra de estudio.....	55
4.2 Variables de perfusión.....	57
4.3 Relación con el subtipo histológico.....	58
4.4 Relación con el estadio.....	62
4.5 Capacidad para predecir respuesta al tratamiento.....	69
4.5.1 Capacidad para predecir respuesta en adenocarcinomas..	75
4.5.2 Capacidad para predecir respuesta en epidermoides.....	78
4.5.3 Capacidad para predecir respuesta en los pacientes tratados solo con QT.....	81
4.6 Cambios en las variables de perfusión tras el tratamiento con QT y/o RT.....	83
4.6.1 Características de la muestra de estudio.....	84
4.6.2 Relación con la respuesta al tratamiento.....	87
4.6.3 Relación con respuesta parcial, enfermedad estable y progresión.....	91
4.6.4 Relación con la respuesta en adenocarcinomas.....	95
4.6.5 Relación con la respuesta en epidermoides.....	98
4.6.6 Cambios después del tratamiento con QT.....	102
4.6.7 Relación con los cambios en el tamaño y en el volumen.	102
5 DISCUSIÓN.....	105
5.1 Técnica de la perfusión por TC.....	109

5.2 Validación y Reproducibilidad.....	111
5.3 Relación con el subtipo histológico.....	115
5.4 Relación con el estadio.....	116
5.5 Capacidad para predecir respuesta al tratamiento.....	119
5.6 Cambios en las variables de perfusión inducidos por el tratamiento con QT y RT.....	126
5.7 Limitaciones.....	135
6 CONCLUSIONES.....	137
7 BIBLIOGRAFÍA.....	139
ÍNDICE DE TABLAS.....	151
ÍNDICE DE FIGURAS.....	155
ANEXO.....	161
Actividad científica relacionada.....	161
Dictamen del comité de ética.....	165
Publicaciones y capítulo de libro.....	167



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AISCP: Asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón.

ALK: del inglés, anaplastic lymphoma kinase

BF: Flujo de sangre (del inglés, blood flow)

BV: Volumen de sangre (del inglés, blood volumen)

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

DMV: Densidad de microvasos

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico (del inglés, endothelial growth factor receptor)

FDG: Fluorodesoxiglucosa

IRF: Función impulso residuo, del inglés impulse residue function

Kv: Kilovoltios

mAs: Miliamperios por segundo

P-TC: Perfusión por TC

PET: Tomografía por emisión de positrones

PMB: Permeabilidad

QT: Quimioterapia

RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en los tumores sólidos (del inglés Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

ROI: Región de interés (del inglés, región of interés)

RT: Radioterapia

TC: Tomografía computarizada

TCMD: Tomografía computarizada multidetector

TKI: Inhibidor de la tirosinacinas (del inglés, Tyrosine Kinase Inhibitor)

TNM: Tumor, Node (Ganglio), Metástasis

TTM: Tiempo de tránsito medio

UH: Unidades Hounsfield

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés, vascular endothelial growth factor)

RESUMEN

OBJETIVOS: El objetivo principal de este trabajo es evaluar si la perfusión por TC es una técnica viable, que puede ser incorporada en la práctica clínica diaria de diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los objetivos secundarios son: determinar si las variables de perfusión aportan información biológica relevante sobre el tumor antes del tratamiento, si tienen relación con el tipo histológico, el estadio o la capacidad de responder al tratamiento y, evaluar si el tratamiento con QT y RT convencional ocasiona cambios en las variables de perfusión y si estos cambios se correlacionan con la respuesta al tratamiento según RECIST.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se hizo un estudio de cohortes, prospectivo y observacional de todo el volumen tumoral, antes del tratamiento, a 152 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Se calcularon las siguientes variables de perfusión: BF (Flujo de sangre), BV (Volumen de sangre), PMB (Permeabilidad) y TTM (Tiempo de tránsito medio). Los estudios fueron analizados por un único radiólogo y se correlacionaron con el subtipo histológico, el estadio y la respuesta al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia convencionales.

A 53 de estos pacientes se les realizó un segundo estudio de perfusión tras el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia convencionales. Se evaluaron los cambios inducidos por el tratamiento en las diferentes variables de perfusión y se correlacionaron con la respuesta según los criterios RECIST, tanto de forma global para todos los subtipos histológicos, como para adenocarcinomas y epidermoides por separado.

RESULTADOS: Las variables de perfusión están relacionadas entre sí, excepto la PMB y el TTM, y presentan coeficientes de variación altos, del 48% para BF y PMB, 51% para BV y 50% para el TTM.

Los valores medios de las variables de perfusión fueron similares en adenocarcinomas y epidermoides pero los tumores neuroendocrinos presentaron valores de BV más altos, $p=0.002$ y de estos, los tumores carcinoides valores de PMB más altos, $p=0.019$.

Los valores de las variables de perfusión disminuyeron a medida que aumentó el tamaño del tumor y el estadio radiológico, siendo la PMB significativamente más alta en los tumores en estadio IA y T1.

No se encontró relación significativa de los valores basales con la respuesta al tratamiento.

Todas las variables de perfusión disminuyeron tras el tratamiento con QT y/o RT y esta disminución fue significativa para BV y TTM en los pacientes con respuesta parcial, cuando se analizaron todos los subtipos histológicos y en epidermoides, pero no en adenocarcinomas.

CONCLUSIONES: La P-TC es una técnica viable y bien tolerada que puede ser incorporada en la práctica clínica de diagnóstico y seguimiento del CPNM. Las variables de perfusión en el estudio basal antes del tratamiento, son más altas en los tumores neuroendocrinos, pero no permiten diferenciar adenocarcinomas y epidermoides. Disminuyen a medida que aumenta el estadio T y el estadio global y no sirven para predecir la respuesta al tratamiento con QT/RT convencionales.

El tratamiento con QT con derivados de platino asociada o no a RT induce cambios en las variables de perfusión atribuibles al efecto del tratamiento sobre la vascularización tumoral, con disminución significativa de los valores de BV y TTM en epidermoides.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por neoplasia en todo el mundo. Representa el 13 % de todos los diagnósticos de cáncer y el 29% de las muertes por cáncer en hombres y mujeres. En Estados Unidos tiene una incidencia anual de 60.5 por cada 100.000 habitantes y se estima que en 2019 se diagnosticarán 228.150 nuevos casos y será el responsable de 142.670 muertes¹. Según el Instituto Nacional de Estadística es la tercera causa de muerte en España, después de la cardiopatía isquémica y de las enfermedades cardiovasculares en 2017 fallecieron por este motivo 22.089 personas (17.241 hombres y 4.848 mujeres). En 2017 en Galicia fallecieron 1.560 personas (1.222 hombres y 338 mujeres) y fue la segunda causa de muerte en hombres con una tasa de mortalidad de 93.57 por 100.000 habitantes. A pesar de los avances terapéuticos la mortalidad por cáncer de pulmón ha ido en aumento en los últimos años.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por neoplasia en las mujeres europeas desde 2015, superando a los tumores de mama, según las proyecciones que publica la revista *Annals of Oncology* a partir de datos recabados de los 28 países de la Unión Europea². La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en las mujeres europeas sigue una curva ascendente en los últimos años de tal manera que, en 2019 se prevé que ocasionen 96.800 muertes con un incremento del 4.4% con respecto a 2014, situándose en 14,81 por 100.000 habitantes³. Este ascenso se atribuye fundamentalmente a la incorporación del hábito tabáquico entre las mujeres europeas en las últimas 3 décadas.

El tabaco en fumadores activos es el factor de riesgo más

importante para el desarrollo de cáncer de pulmón. Los cigarrillos contienen varios agentes químicos carcinógenos como nitrosaminas o benzopireno y el riesgo es tanto mayor cuanto mayor sea el consumo y el tiempo de exposición, que se calcula en paquetes por año según la siguiente fórmula:

$$\text{n}^\circ \text{ de paquetes año} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de cigarrillos al día} \times \text{n}^\circ \text{ de años fumando}}{20}$$

Una historia de consumo ≥ 30 paquetes año se considera un factor de alto riesgo. Aunque ese riesgo disminuye con el abandono del hábito tabáquico no desaparece del todo. La persistencia en el hábito tabáquico se asocia además con el desarrollo de otros tumores primarios, complicaciones asociadas al tratamiento y menor supervivencia global. La exposición regular al humo de tabaco en fumadores pasivos es también un factor de riesgo importante^{1,4}.

En las últimas cuatro décadas ha habido en todo el mundo, un descenso en la incidencia del carcinoma escamoso y un incremento de adenocarcinomas⁵. Además ha aumentado en no fumadores, lo que hace pensar que hay otros tóxicos ambientales que intervienen en el desarrollo del cáncer de pulmón. En algunos estudios se ha visto relación con la presencia de micropartículas en el ambiente y con la catálisis de los automóviles⁶.

La exposición laboral al asbesto, que es un material que se utiliza en construcción naval, aislamientos térmicos o reparación de frenos, es también un factor de riesgo sobretodo en pacientes que además son fumadores. También la exposición a otros carcinogénicos como arsénico, níquel, cromo, cadmio, sílice y berilio^{1,4}.

Conviene resaltar también la importancia de la predisposición genética en el desarrollo del cáncer de pulmón que explica su variabilidad étnica y su mayor frecuencia en los familiares de primer grado sobre todo cuando coexiste con el hábito tabáquico⁵.

Otros posibles factores de riesgo incluyen: padecimiento de otras enfermedades como broncopatía crónica, fibrosis pulmonar y

antecedentes personales de cáncer de otro tipo⁴.

1.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La Organización Mundial de la Salud publicó la última clasificación de los tumores de pulmón en 2015⁷.

A efectos prácticos, debido a importantes diferencias clínicas en la presentación, la diseminación metastásica y la respuesta al tratamiento, los tumores malignos de pulmón se dividen en carcinomas de células pequeñas (CPCP), también llamados microcíticos, que representan el 20% y carcinomas de células no pequeñas (CPCNP), también llamados no microcíticos, que representan el 80%.

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente en muchos países representando un 20-33% de todos los cánceres de pulmón, seguido del carcinoma microcítico con un 21% y del carcinoma de células escamosas o epidermoide con un 20%-30%⁴. El resto de subtipos histológicos son mucho menos frecuentes, el carcinoma de células grandes representa un 5-10%, el indiferenciado o adenoescamoso un 0.6-2.3% y el tumor carcinoide un 1-2%⁴.

1.3 CRIBADO

La mortalidad por cáncer de pulmón se mantiene en aumento a pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento oncológico. Los tumores diagnosticados en estadios iniciales pueden ser tratados con cirugía con intención curativa, por lo que es un tumor que se puede beneficiar de la inclusión en programas cribado poblacionales.

Estudios previos, utilizando la radiografía de tórax como método de cribado, no demostraron una reducción de la mortalidad. La TC de tórax con baja dosis de radiación puede detectar más lesiones y de menor tamaño no visibles en la radiografía. Aproximadamente el 80-90% de los tumores detectados en estudios de cribado con TC están en un estadio I, lo cual supone un porcentaje significativamente más alto que el 20-30% detectados por los métodos convencionales⁴.

Pero el principal problema del cribado es el gran número de falsos

positivos. Incluso en una población de riesgo, el 98% de los nódulos que se detectan son benignos⁴. El número de exploraciones adicionales que generan supone un elevado coste sanitario y disminuye la calidad de vida de los pacientes con nódulos indeterminados. Otra limitación importante es que muchos de los tumores que se detectan tienen un crecimiento lento con un tiempo de doblaje superior a los 2 años⁸. Teniendo en cuenta que la esperanza de vida de un paciente mayor de 75 años y fumador, es de 5 años, es esperable que la muerte se produzca por otras complicaciones relacionadas con el hábito tabáquico y no por el cáncer⁴.

El National Lung Screening Trial (NLST) es un estudio aleatorio controlado que incluye más de 53.000 pacientes fumadores o exfumadores a los que se les hace una TC de tórax de baja dosis. Los datos muestran que el cribado con TC de baja dosis en pacientes de alto riesgo disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20%. Por ello, recomiendan el cribado en pacientes fumadores o exfumadores con una historia tabáquica de 30 o más paquetes año^{9,10}. Otros estudios en los que participaron varios países europeos también llegan a la conclusión de que el cribado con TC de baja dosis en población de riesgo reduce la mortalidad.

En la actualidad, en España no hay aprobado ningún programa de cribado de cáncer de pulmón pero, la Unión Europea ha publicado recientemente un artículo sobre su posición con respecto a la necesidad de la implantación de programas de cribado de cáncer de pulmón en pacientes con factores de riesgo, en los sistemas de salud Europeos con TC de baja dosis lo antes posible¹¹.

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cuando el tumor no da síntomas suele diagnosticarse como hallazgo incidental en una Radiografía o en una Tomografía computarizada de tórax realizadas por otro motivo. Los síntomas aparecen cuando el tumor alcanza un tamaño suficiente para alterar el intercambio gaseoso, cuando invade estructuras de vecindad, o cuando da lugar a enfermedad metastásica en otros órganos. La sintomatología más

habitual del tumor local incluye^{1,4}:

- Cuadro constitucional con astenia, pérdida de apetito y de peso.
- Dificultad respiratoria (disnea)
- Dolor torácico
- Tos seca o con flemas

Tos con sangre en el esputo (hemoptisis) A veces los síntomas están ocasionados por hormonas o sustancias bioquímicas que segrega el

Tabla 1. Síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón

Sistémicos	Cutáneos	Endocrinos y metabólicos	Hematológicos	Neurológicos
Anorexia, pérdida de peso, astenia	Osteoartropatía néumica hipertrófica	Cushing	Anemia, policitemia	Sd. Eaton Lambert
Fiebre	Acantosis nigricans	Ginecomastia	Purpura trombocitopénica	Polimiositis, dermatomiositis
Polimiositis, Dermatomiositis	Hiperpigmentación	Galactorrea	Coagulopatía	Miastenia gravis
Lupus eritematoso sistémico	Prurito, urticaria	Hipertensión	Amiloidosis	Neuropatía sensitivomotora
Hipotensión ortostática	Eritema multiforme	Acromegalia	Leucocitosis, reacción leucoeritroblástica	Sd. Ogilvie
Endocarditis trombótica no bacteriana		Hipertiroidismo	Eosinofilia	Demencia
		Hipercalcitoninemia		Encefalomielitis
		Hipogluceemia, hipergluceemia		Neuritis óptica y retinopatía
		Hipercalcemia		Mielopatía necrotizante subaguda
		Sd. carcinoide		Degeneración cerebelosa subaguda
		Hiponatremia		
		Hipofosfatemia		
		Acidosis láctica		

propio tumor y que ocasionan alteraciones en otros órganos, lo que se conoce como síndromes paraneoplásicos¹² (Tabla 1).

1.5 DIAGNÓSTICO

La Tomografía computarizada multidetector (TCMD) es la técnica no invasiva de elección en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento del cáncer de pulmón. Se realiza con contraste intravenoso para valorar las estructuras vasculares mediastínicas y el abdomen. El estudio debe extenderse desde las regiones supraclaviculares hasta las crestas iliacas, incluyendo así los órganos más frecuentemente afectados por metástasis extratorácicas¹³.

La Resonancia Magnética está indicada en los pacientes con alergia a los contrastes iodados y puede ser necesaria en algunos casos para evaluar la invasión del pericardio, de las cámaras cardíacas y de los vasos del mediastino. Con frecuencia, también se utiliza en la evaluación de los tumores del vértice pulmonar para valorar la invasión de la arteria subclavia, del plexo braquial y del cuerpo vertebral^{4,13}.

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) se basa en la captación de glucosa por parte de las células tumorales. Integrada con la TC (PET/TC), es más segura que la TC sola para determinar el estadio T y N. En la estadificación N tiene falsos positivos debido a que las adenopatías inflamatorias e infecciosas pueden captar glucosa, y falsos negativos cuando se trata de ganglios menores de 10 mm o tumores con baja actividad metabólica, como el adenocarcinoma y el tumor carcinoide. Sin embargo, su alto valor predictivo negativo, hace que la PET-TC sea un método no invasivo de elección en la estadificación del CPNCP y debe realizarse a todos los pacientes candidatos a cirugía^{13,14}.

En algunos casos es necesaria la utilización de métodos invasivos como la mediastinoscopia o la biopsia dirigida por videotoracoscopia para realizar la estadificación N y la TC sirve de mapa de ruta para indicar y guiar las técnicas de biopsia mediastínicas.

1.6 ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de pulmón se basa en la clasificación TNM donde T se refiere al tumor primario y valora fundamentalmente el tamaño e invasión local del tumor, N a los ganglios linfáticos regionales, considerándose patológicos los ganglios con un eje corto mayor de 10 mm y M a la presencia de metástasis intra o extratorácicas^{14,15}. La versión vigente es la séptima, publicada en enero de 2010¹⁵ (Tabla 2).

El objetivo de la estadificación TNM es estandarizar la nomenclatura, determinar la extensión de la enfermedad, clasificarla según el pronóstico y planificar el tratamiento, seleccionando aquellos pacientes que se beneficiarán de la cirugía.

La tasa de supervivencia relativa a los 5 años varía notablemente en función del estadio en el momento del diagnóstico, siendo por ejemplo, del 77% para los tumores T1a, del 49% para los T3 y del 22% para los T4. En cuanto al descriptor N, los N0 tienen una supervivencia del 42% a los 5 años y los N3 del 7%. Con respecto al descriptor M, los M1a tienen una supervivencia del 45% al año, con una media de 10 meses, mientras que los M1b tienen una supervivencia del 22% al año, con una media de 6 meses¹⁴.

1.7 GUÍAS GENERALES DE TRATAMIENTO^{9, 11}

Los tumores localizados, estadios IA, IB, IIA y IIB se tratan con cirugía con intención curativa. En los pacientes con tumores subsidiarios de cirugía, en los que esta está contraindicada por otros motivos, una opción de tratamiento es la RT o la Termoablación por Radiofrecuencia.

En algunos casos, los estadios IIIA se consideran operables y se tratan con QT y/o RT neoadyuvante o adyuvante. Los IIIB se consideran no operables y se tratan con QT y/o RT como tratamiento de primera línea.

En el estadio IV se utiliza QT con intención paliativa, y se puede plantear la cirugía en pacientes con una metástasis única, cerebral o adrenal.

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de pulmón de célula no pequeña, Séptima Edición

	T	N0	N1	N2	N3
Tamaño 2cm >2 y 3 cm >3 y 5 cm >5 y 7 cm > 7 cm	T1a T1b T2a T2b T3	IA IA IB IIA IIB	IIA IIA IIA IIB IIIA	IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA	IIIB IIIB IIIB IIIB IIIB
Invasión pleural/pericárdica Pleura visceral Pleura parietal Pleura mediastínica Pericardio parietal	T2a/T2b T3 T3 T3	IIA/IIB IIB IIB IIB	IIA/IIB IIIA IIIA IIIA	IIIA IIIA IIIA IIIA	IIIB IIIB IIIB IIIB
Invasión de la vía aérea central Bronquio principal a > 2cm de la carina Bronquio principal a 2cm de la carina Invasión de la carina	T2/T2b T3 T4	IIA/IIB IIB IIIA	IIA/IIB IIIA IIIB	IIIA	IIIB IIIB IIIB
Atelectasia pulmonar Atelectasia de menos de un pulmón Atelectasia de todo el pulmón	T2a/T2b T3	IIA/IIB IIB	IIA/IIB IIIA	IIIA IIIA	IIIB IIIB
Invasión de tejidos blandos Pared torácica y sulcus superior Diafragma Mediastino Corazón o grandes vasos Tráquea Esófago	T3 T3 T4 T4 T4 T4	IIB IIB IIIA IIIA IIIA IIIA	IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA	IIIA IIIA IIIB IIIB IIIB IIIB	IIIB IIIB IIIB IIIB IIIB IIIB
Invasión ósea Costilla Cuerpo vertebral	T3 T4	IIB IIIA	IIIA IIIA	IIIA IIIB	IIIB IIIB
Invasión nerviosa Nervio frénico Nervio laríngeo recurrente	T3 T4	IIB IIIA	IIIA IIIA	IIIA IIIB	IIIB IIIB
Nódulos satélites Mismo lóbulo Mismo pulmón, diferente lóbulo	T3 T4	IIIB IIIA	IIIA IIIA	IIIA IIIB	IIIB IIIB

Tabla 2. Clasificación TNM del cáncer de pulmón de célula no pequeña, Séptima Edición (continuación)

	T	N0	N1	N2	N3
Afectación ganglionar					
Ausencia de adenopatías	N0				
Periféricas, hiliares o interlobares ipsilaterales	N1				
Mediastínicas ipsilaterales y subcarinales	N2				
Mediastínicas contralaterales, supraclaviculares	N3				
Enfermedad metastásica					
Pulmón contralateral	M1a	IV	IV	IV	IV
Diseminación pleural o pericárdica	M1a	IV	IV	IV	IV
Metástasis a distancia	M1b	IV	IV	IV	IV
Adenopatías situadas fuera del descriptor N	M1b	IV	IV	IV	IV

La primera línea de tratamiento quimioterápico se hace con protocolos basados en derivados del platino, que son fármacos citotóxicos que actúan inhibiendo la síntesis de ADN celular¹⁶. Los resultados de la quimioterapia citotóxica para el CPNCP en las últimas tres décadas quedan resumidos en el artículo publicado por Breathnach et al en 2001 titulado “Twenty-Two Years of Phase III

Tabla 3. Factores pronóstico de supervivencia en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas¹⁵.

Factor	Supervivencia media (meses)	Supervivencia a los 5 años (%)
TNM		
IA	95	66
IB	75	56
IIA	44	43
IIB	29	35
IIIA	19	23
TNM		
Mujer	66	52
Hombre	40	41
TNM		
< 70 años	49	46
70 años	38	38

Trials for Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Sobering Results”¹⁷. El análisis de 33 ensayos clínicos en Fase III demuestra que la supervivencia media mejoró en solo 2.6 semanas, indicando de forma clara la necesidad para el desarrollo de nuevas terapias.

Se han identificado varias mutaciones genómicas en el cáncer de pulmón. El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés, endothelial growth factor receptor), es un transportador de membrana de la tirosina-quinasa implicado en rutas que regulan la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión tisular, y se asocia a una espectacular respuesta a los inhibidores de la tirosina-quinasa (EGFR-TKI), erlotinib y gefitinib, con tasas de

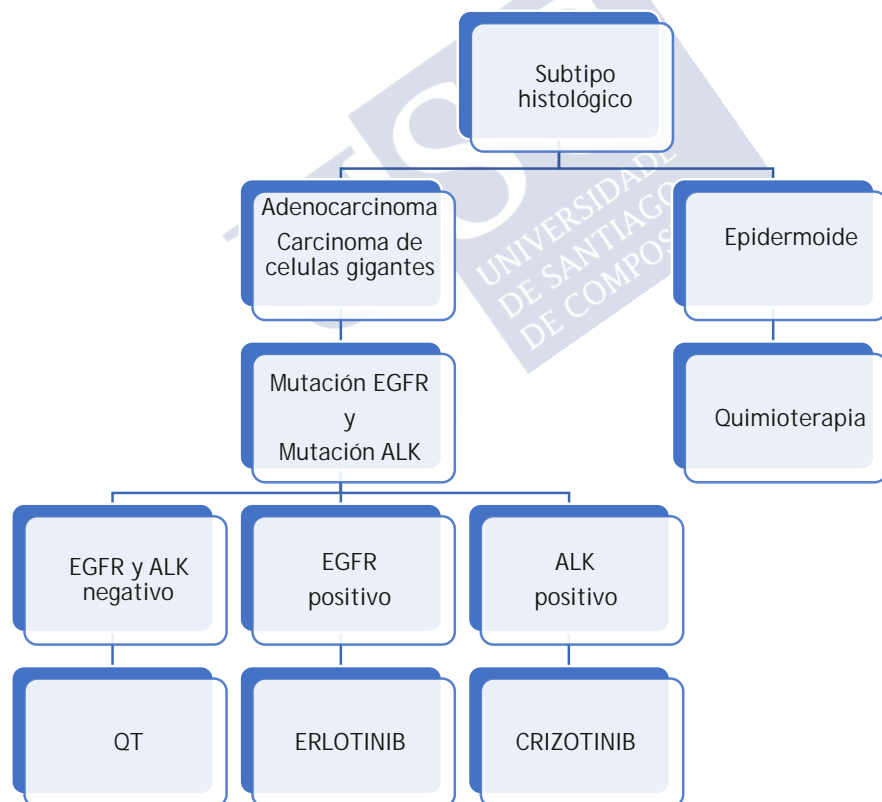


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del cáncer de pulmón basado en el genoma ¹⁶

respuesta del 70%¹⁸.

Las mutaciones del EGFR están presentes en el 15% de los adenocarcinomas de pulmón en la población del Norte de Europa y en el 30-50% del Este de Asia. Estas mutaciones son más frecuentes en mujeres que nunca han fumado y excepcionales en pacientes de edad avanzada, con historia de tabaquismo importante¹⁸.

El ALK (del inglés, anaplastic lymphoma kinase) es otra diana molecular presente en el 2-7% de CPNCP y es más frecuente en pacientes jóvenes, mujeres y no fumadores o poco fumadores. Estos pacientes se benefician del tratamiento con crizotinib, con una respuesta del 57% y una supervivencia superior al 50% a los 2 años¹⁶ (Figura 1).

1.8 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Las técnicas de imagen convencionales, como la TC con contraste, evalúan la respuesta al tratamiento en función de los cambios en el tamaño de la masa tumoral, basándose en los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)¹⁹⁻²². La masa tumoral es la suma de los diámetros máximos en el plano axial de las lesiones diana, hasta un máximo de dos lesiones diana por órgano y 5 en total. Según los cambios en el tamaño de la masa tumoral, tenemos 4 niveles de respuesta al tratamiento¹⁹ (Tabla 4).

Los criterios RECIST tienen una serie de puntos débiles^{20,21}: 1. No tienen en cuenta la presencia de cavitación a la hora de medir el tumor. 2. A veces hay un crecimiento asimétrico del tumor en algunas zonas, sin que varíe el diámetro máximo. 3. No tienen en cuenta la necrosis y la hemorragia que, en ocasiones, producen un aumento en el tamaño del tumor y 4. Están sometidos a una importante variabilidad inter e intraobservador.

Las nuevas TCMD permiten obtener medidas del volumen del tumor que serían más exactas, pero todavía no se han definido los umbrales de cambio en el volumen que permitan definir los distintos tipos de respuesta²¹.

La periodicidad de seguimiento del cáncer de pulmón es un tema

Tabla 4. Criterios RECIST de respuesta al tratamiento.

	RECIST 1.1
Lesiones Diana Respuesta Completa Respuesta Parcial Progresión Enfermedad Estable	Desaparición de todas las lesiones Disminución de la masa tumoral 30% Aumento de la masa tumoral 20% No cumple criterios de Respuesta parcial ni de Progresión
Lesiones no diana Respuesta Completa Enfermedad Estable Progresión	Desaparición de todas las lesiones Persistencia de una o más lesiones Aparición de lesiones nuevas o progresión inequívoca de las existentes

controvertido que debe ser individualizado para cada paciente. En los sometidos a tratamiento quirúrgico, se recomienda seguimiento con TCMD cada 6-12 meses durante los 2 primeros años, y después anualmente. En el tratamiento de primera línea con QT se recomienda evaluación con TCMD a las 9-12 semanas de iniciar el tratamiento, aunque puede hacerse una evaluación a las 6 semanas cuando se sospecha progresión precoz, toxicidad, o se quiere evaluar la respuesta antes de lo habitual por cualquier motivo¹³.

1.9 ANGIOGÉNESIS TUMORAL E IMAGEN FUNCIONAL

La angiogénesis es la capacidad que tienen los tumores para desarrollar nuevos vasos para su crecimiento, es lo que se llama neovascularización^{23,24}. Cuando los tumores alcanzan un tamaño de 2-3 mm y no pueden nutrirse a partir de la circulación del huésped, pueden generar su propio aporte vascular. Secretan un número de factores de crecimiento y de enzimas proteolíticas en el intersticio, que actúan sobre las células endoteliales y sobre la membrana basal remodelando los vasos existentes y liberando células madre progenitoras de endotelio desde la médula ósea, para formar nuevos vasos. Esta angiogénesis tumoral es caótica y da lugar a vasos permeables inmaduros, diferentes de la vascularización normal.

A medida que aumenta el tamaño del tumor se dan dos escenarios diferentes inicialmente hay un aumento de la vascularización pero, a partir de un cierto punto, la vascularización disminuye porque el crecimiento del tumor supera la capacidad de abastecimiento de la neovascularización, dando lugar a áreas de necrosis y de hipoxia intratumoral y como consecuencia a tumores adaptados a la hipoxia, lo que se conoce como fenotipo de tumor agresivo²⁵ y estos tumores son más agresivos y más resistentes al tratamiento. El fenotipo angiogénico es diferente para cada tumor y en diferentes zonas del mismo tumor²⁶.

En algunos estudios se ha visto que la actividad angiogénica alta se relaciona con la capacidad de tener metástasis y con un mal pronóstico^{27,28}. Los tumores con mayor neovascularización, por una parte serían más agresivos pero, por otra parte responderían mejor al tratamiento porque los fármacos podrían llegar más fácilmente hasta las células tumorales.

Debido a que estos vasos son accesibles a la circulación sistémica, y a que son los componentes vitales fundamentales del crecimiento tumoral, constituyen excelentes objetivos para la terapia molecular. Se han desarrollado una gran variedad de anticuerpos y moléculas inhibitoras de la angiogénesis pero, son terapias caras que no producen beneficio terapéutico en todos los casos²⁹.

La densidad de microvasos (DMV) es hasta el momento, el patrón oro para cuantificar y monitorizar la angiogénesis, es un biomarcador directo. Sin embargo tiene algunos inconvenientes, como el que se trata de un método invasivo que requiere de biopsias repetidas, no está estandarizado y no estudia todo el volumen tumoral por lo está sujeto a errores de muestreo aleatorio. En este contexto es crucial el desarrollo de biomarcadores de imagen no invasivos que aporten información de todo el tumor³⁰⁻³⁴. Por ello han surgido métodos cuantitativos para obtener una imagen más funcional y específica. La principal ventaja de las técnicas de imagen funcional es que son fáciles de implementar con la tecnología actual y no requieren la aprobación para el uso de nuevos medios de contraste.

Conseguir imágenes de los diferentes componentes de la angiogénesis puede aportar nuevos conocimientos en la biología tumoral. No es lo mismo diagnosticar un cáncer de pulmón que conocer su agresividad biológica y su capacidad de responder a un tratamiento³⁴. Aplicando modelos matemáticos que simulan la realidad biológica y fisiológica, se pueden extraer dos tipos de información a partir de las imágenes convencionales: por un lado se obtienen variables numéricas que cuantifican determinados parámetros proporcionándonos información que no podemos ver y por otro lado, se obtienen mapas paramétricos de colores que permiten representar la distribución espacial del parámetro en una muestra determinada, lo que constituye la representación visual del parámetro³⁴.

La perfusión por TC (P-TC) podría ser un reflejo indirecto de la vascularización y fisiología vascular del tumor, convirtiéndose así en un biomarcador indirecto³⁰⁻³⁶. Algunos estudios han demostrado una correlación directa entre las variables de perfusión tumoral por TC y biomarcadores histológicos de angiogénesis como la DMV y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en carcinoma de células renales³⁷, tumores endocrinos de páncreas³⁸, carcinomas escamosos de cabeza y cuello³⁹ y carcinoma de colon⁴⁰.

En el cáncer de pulmón se ha visto que una DMV alta se asocia a valores altos de Flujo de sangre (BF) y Volumen de sangre (BV) y los tumores de alto grado a BF bajos, debido a un aumento del volumen tumoral y de la necrosis⁴¹. En 46 carcinomas de pulmón periféricos tratados con cirugía se encontró una correlación significativa de las variables de perfusión con la DMV⁴².

La perfusión por TC ha sido validada en estudios de modelos animales, encontrándose una buena correlación entre las medidas de perfusión obtenidas por TC y la perfusión con microesferas en ratas⁴³.

1.10 PRINCIPIOS DE LA PERFUSIÓN POR TC^{32,35,36,44,45}

La perfusión por TC es un estudio dinámico en el que se miden los cambios temporales en la densidad tisular después de la administración de un medio de contraste iodado. La densidad del

tejido medida en Unidades Hounsfield (UH), es directamente proporcional a la cantidad de contraste que hay en el tejido. Después de la inyección del contraste el realce tisular puede ser dividido en dos fases, basándose en la distribución del mismo en el compartimento intra o extravascular. En la fase inicial, el realce se atribuye, principalmente, a la distribución del contraste en el interior del espacio intravascular. En la segunda fase, el contraste atraviesa la membrana capilar basal y pasa del compartimento intravascular al extravascular, por lo que el realce es debido a la distribución del contraste en ambos compartimentos.

Haciendo un estudio dinámico en el tumor durante estas dos fases, registramos los cambios de realce en el tejido y, aplicando los modelos matemáticos adecuados, podemos obtener las variables de perfusión. En la primera fase obtenemos el flujo de sangre (BF) y el volumen de sangre (BV) y, en la segunda fase la permeabilidad vascular al medio de contraste (PMB).

Los dos modelos matemáticos más frecuentemente utilizados para obtener las variables de perfusión en la TC son el Análisis compartimental y el Análisis de deconvolución. El Análisis de deconvolución, se basa en la utilización de las curvas de densidad-tiempo arterial y tisular para calcular la Función Impulso Residuo (IRF, del inglés, Impulse Residue Function) para el tejido. La IFR es una curva tisular teórica que asume que la concentración de contraste en el tejido depende de forma lineal de la concentración de contraste arterial cuando BF es constante, y representa la fracción de medio de contraste que permanece en el tejido a medida que pasa el tiempo. Este método permite el cálculo de BF, BV y TTM (Tiempo de tránsito medio). La altura de la curva refleja la perfusión tisular (BF) y el área bajo la curva representa el volumen de sangre estimado (BV). La estimación de la permeabilidad corresponde a la última parte de la curva densidad-tiempo tisular^{35,44}.

El modelo de deconvolución asume que el medio de contraste no difunde al espacio extravascular, lo cual puede llevar a errores, pequeños en cualquier caso, porque la difusión de contraste al espacio

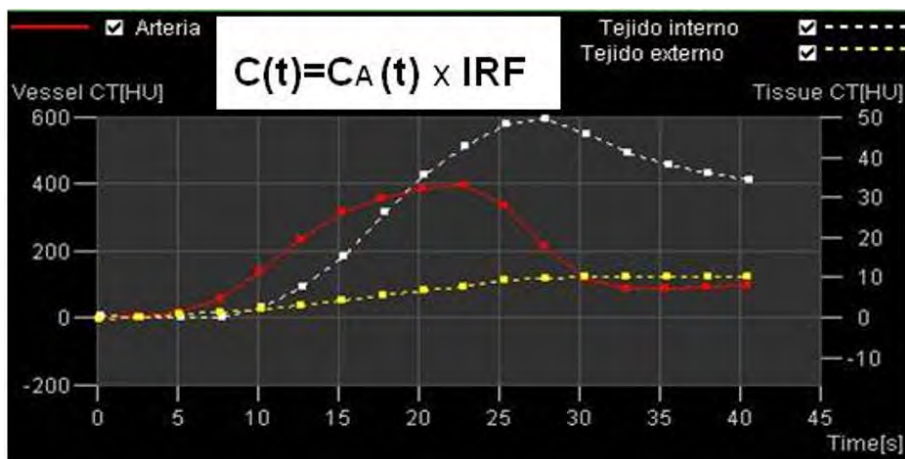


Figura 2: Representación de las curvas densidad tiempo arterial (roja), tumoral (blanca) y tejidos externos (amarilla), así como de la ecuación para el cálculo de IRF en el modelo de deconvolución. IRF: Función impulso residuo. C(t): Curva densidad tiempo del tejido. CA(t): Curva densidad tiempo arterial.

intersticial es baja con respecto al tiempo de tránsito medio del contraste a través del tejido de interés, utilizando tiempos de inyección cortos a velocidades altas (Figura 2).

El análisis compartimental puede utilizar el método del compartimento único, que asume que los espacios intra y extravascular son un solo compartimento y calcula la perfusión utilizando el principio de Fick (Maximum slope model) o el método del doble compartimento que considera que los espacios intra y extravascular son dos compartimentos diferentes y utiliza el modelo Patlak.

El modelo matemático utilizado determina la técnica de adquisición de la P-TC, sobre todo el tiempo de inyección de contraste y el tiempo de adquisición^{46,47}. En este estudio se utiliza el modelo de deconvolución Alternate de Siemens® y se han adaptado los parámetros de adquisición a este modelo.

Hasta el momento, los diferentes modelos matemáticos no son intercambiables, y por lo tanto, las variables obtenidos con modelos

Tabla 5. Variables de perfusión que se utilizan habitualmente en el cáncer de pulmón

Parámetro	Definición	Marcador en oncología	Unidad
BF Del inglés, Blood Flow	Velocidad del flujo a través de la vascularización del tejido	Vascularización tumoral Grado del tumor	ml por 100 g/min ml por 100ml/min
BV Del inglés, Blood Volume	Volumen de sangre que fluye a través de la vascularización del tejido	Vascularización tumoral	ml por 100 g ml por 100ml
PMB Del inglés, Permeability	Flujo total de plasma al espacio intersticial	Permeabilidad de los vasos inmaduros	ml por 100 gr/min ml por 100 ml/min
TTM Del inglés, Mean Transit Time	Tiempo medio necesario para pasar desde la arteria a la vena.	Presión de perfusión	segundos

diferentes no se pueden comparar⁴⁸.

Las variables de perfusión que habitualmente se utilizan en el cáncer de pulmón son los siguientes: BF, BV, PMB, que se pueden expresar en ml/100ml o en ml/100gr y TTM, que se expresa en segundos (Tabla 5).

En la tabla 6 se muestra la correlación entre diferentes hallazgos patológicos de angiogénesis y las diferentes variables de perfusión por TC³⁶.

Tabla 6. Relación entre variables de perfusión y hallazgos patológicos de angiogénesis

Hallazgo patológico	Cambio en Perfusión TC
Aumento densidad de microvasos	Aumento de BV y BF
Membrana basal vascular inmadura	Aumento de PMB
Comunicaciones arterio venosas	Disminución de TTM, Aumento de BF y BV

La perfusión por TC proporciona información cuantitativa y

cualitativa sobre la angiogénesis. Por un lado, obtenemos una curva densidad-tiempo del tumor, que puede ser analizada visualmente. En el cáncer de pulmón se produce una captación rápida del medio de contraste hasta alcanzar el realce máximo, que se sitúa entre 40-60 UH, posteriormente la densidad desciende, para mantenerse constante en el resto del estudio. La curva densidad-tiempo tiene una morfología similar en todos los CPNCP (Figura 3).

También obtenemos valores numéricos expresados en media y desviación estándar de diferentes variables de perfusión como BF, BV, TTM, PMB, o en forma de mapas paramétricos de colores que representan la heterogeneidad tumoral y son, por lo tanto, variables en tiempo y en espacio^{34,35} (Figura 3).

La TC es la técnica de elección en el diagnóstico, estadificación y monitorización de respuesta al tratamiento del cáncer de pulmón, por

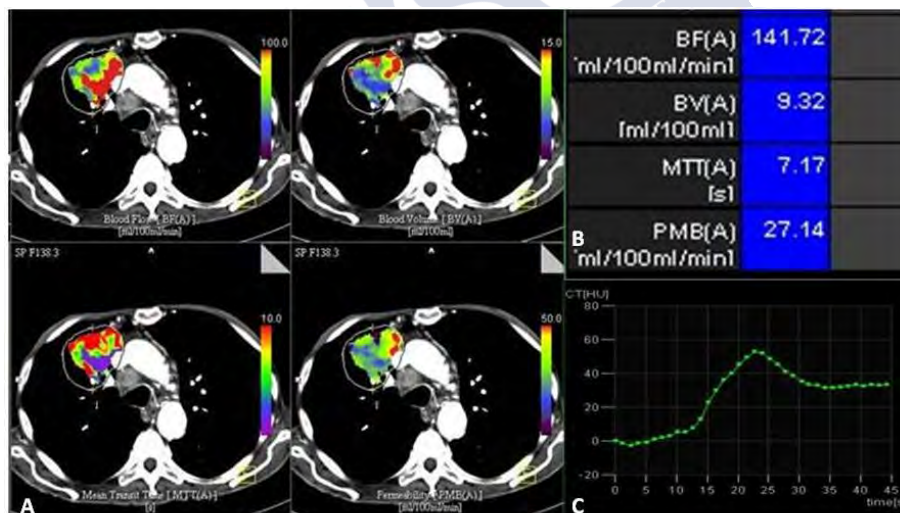


Figura 3: Carcinoma epidermoide en el LSD. A). Mapas de colores de cada una de las variables de perfusión que reflejan la heterogeneidad tumoral. B). Representación numérica de los valores medios de cada parámetro. C). Curva densidad tiempo característica del cáncer de pulmón. A los 10 segundos se produce un ascenso rápido hasta alcanzar la densidad máxima, posteriormente se produce un leve descenso de la densidad para mantenerse a partir de los 30 segundos durante el resto del estudio.

lo que, la modificación de protocolos para introducir estudios de perfusión en la práctica clínica es atractiva y relativamente sencilla. Se ha demostrado que es una técnica reproducible, con una buena concordancia inter e intraobservador.

Otra de sus ventajas, es que hay una relación lineal entre la concentración de yodo y los cambios en la densidad tisular, lo que hace que los modelos matemáticos necesarios para calcular las variables de perfusión sean relativamente simples y fiables, comparados con otras técnicas de imagen funcional como la Resonancia Magnética.

La radiación es un inconveniente que se puede minimizar realizando adquisiciones con baja dosis, limitando en lo posible el área de estudio al tumor y utilizando tiempos de adquisición cortos. Las nuevas TCMD permiten la evaluación de todo el volumen tumoral.

El movimiento durante la adquisición del estudio puede dar lugar a errores en la estimación de los valores de perfusión. Este es el principal problema técnico al que nos enfrentamos en el cáncer de pulmón, ya que, en general, los pacientes no son capaces de mantener la apnea durante todo el estudio. Para evitarlo, es importante dar instrucciones adecuadas a los pacientes sobre cómo mantener la respiración. El programa de procesamiento de los datos incorpora sofisticados algoritmos de corrección de movimiento y ruido que resultan verdaderamente eficaces.

Los implantes metálicos, prótesis, etcétera, causan artefacto de endurecimiento del haz y pueden dar lugar a medidas erróneas. En general, cuando se selecciona la región de interés deben evitarse zonas próximas a prótesis metálicas o a estructuras móviles como el corazón o los grandes vasos.

1.11 APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PERFUSIÓN POR TC

Las aplicaciones clínicas de la perfusión por TC incluyen: caracterización de las lesiones, estadificación, pronóstico, predicción de la respuesta a la terapia, monitorización de la respuesta a diferentes

tipos de terapias, evaluación de recidivas, resistencia a fármacos y evaluación farmacocinética en el desarrollo de diferentes fármacos antineoplásicos, entre otras³⁵.

1.11.1 Caracterización de las lesiones

Los microvasos de los tumores tienen una serie de características distintivas, como un aumento del flujo y de la permeabilidad, que permiten diferenciar tejido normal de tumoral y lesiones malignas de benignas en determinados órganos, entre ellos el pulmón⁴⁹. Sin embargo, hay solapamiento de los valores de perfusión entre el tejido tumoral e inflamatorio y, el fenotipo angiogénico es muy variable, en los diferentes tumores y entre los diferentes subtipos histológicos de cada tumor⁵⁰ (Figura 4).

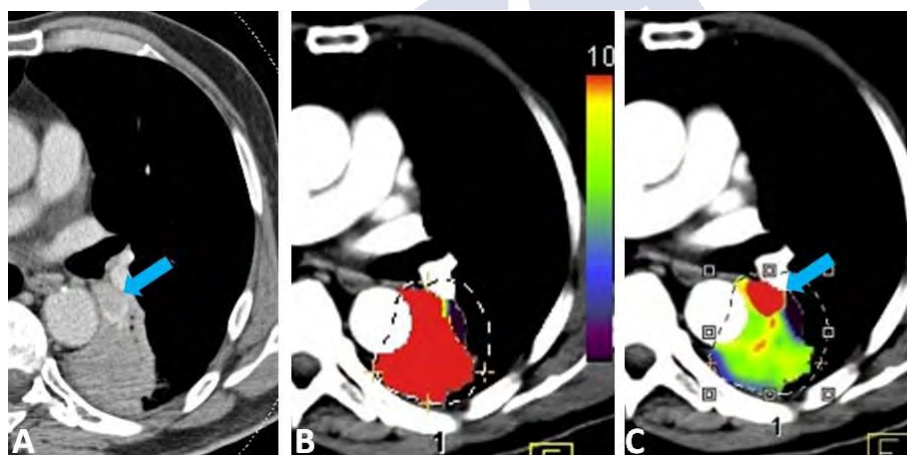


Figura 4: A) Tumor carcinoide (flecha azul) obstruyendo el bronquio del LII con atelectasia secundaria. B) Mapa paramétrico de BF donde se observa un comportamiento de la atelectasia similar al del tumor y C) Mapa de BV donde se independiza el tumor (flecha azul) porque tiene unos valores de volumen de sangre más altos que la atelectasia.

1.11.2 Estadificación.

Se ha visto que la P-TC es útil en la detección de invasión perirrectal en el cáncer de recto⁵¹, así como en la diferenciación de ganglios metastásicos de no metastásicos de carcinoma de faringe y

larínge⁵² y en las adenopatías axilares de carcinoma mama⁵³. Pero el objetivo de la P-TC, hoy por hoy, no es la estadificación, fundamentalmente porque, está limitada al estudio de un volumen determinado y no al estudio de todo el tórax o de todo el cuerpo.

1.11.3 Biomarcador pronóstico.

El grado de perfusión está potencialmente relacionado con la agresividad del tumor. El desarrollo de un aporte vascular nuevo determina la habilidad del tumor para metastatizar y, en varios tipos de cáncer se ha visto que la vascularización alta se asocia a un peor pronóstico^{54,55}.

Sin embargo Goh et al publicaron que los pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía curativa, sin enfermedad metastásica, tenían valores de BF significativamente más altos que los que desarrollaron metástasis⁵⁶. Esta aparente contradicción podría ser explicada por el concepto de fenotipo de tumor agresivo adaptado a la hipoxia descrita anteriormente y debe de ser objeto de más estudio.

1.11.4 Capacidad para predecir respuesta al tratamiento.

En algunos estudios realizados en diferentes tumores se ha visto que los valores de BF en el estudio basal son más altos en pacientes que respondieron al tratamiento con QT y/o RT convencional que en los no respondedores⁵⁷⁻⁶⁰. Una posible explicación es que los tumores mejor vascularizados favorecen la llegada de la QT y además están mejor oxigenados, por lo tanto son potencialmente más radiosensibles. Pero otros no encuentran relación de diferentes variables de perfusión con la respuesta al tratamiento.

También se han publicado valores más altos de variables de perfusión asociados a mejores ratios de respuesta al tratamiento con terapias antiangiogénicas^{60,61} pero, no hay biomarcadores apropiados que permitan seleccionar los tumores candidatos a terapia antiangiogénica⁶².

1.11.5 Monitorización de los efectos del tratamiento.

Tanto las terapias convencionales con QT y RT, como las terapias diana, afectan a la vascularización tumoral, por lo que la perfusión por TC podría tener un papel importante en la monitorización de respuesta al tratamiento²¹.

Quimioterapia convencional: hay evidencias preliminares de que la QT disminuye de forma significativa las variables de perfusión en varios tumores incluyendo hígado, esófago, tracto digestivo superior y también en el CPNCP, debido a la pérdida del efecto angiogénico de las citoquinas después de la muerte celular^{63,64}.

Radioterapia: los vasos son la diana de la RT, por lo tanto produce una disminución de las variables de perfusión. Sin embargo, tras el tratamiento, se produce de forma precoz un aumento de la perfusión tumoral en el volumen irradiado, debido a una reacción inflamatoria transitoria, secundaria a la muerte de células endoteliales, que ocasiona aumento de BF, BV y PMB, que suele ocurrir durante las 2 primeras semanas tras finalizar el tratamiento^{65,66}.

Terapia antiangiogénica: hay dos tipos de terapia antiangiogénica: los fármacos inhibidores de la angiogénesis, que inhiben la formación de nuevos vasos bloqueando la función de receptores o factores de crecimiento específicos y los antivascuales, que destruyen los neovasos ya formados, causando una caída aguda del flujo vascular y necrosis tumoral con disminución tanto de BF como PMB^{35,29}.

Las terapias antiangiogénicas pueden no reducir el tamaño del tumor, especialmente en las fases iniciales, sin que ello signifique una falta de respuesta, por lo tanto la monitorización precoz de respuesta a estos tratamientos puede no ser adecuada con las técnicas de imagen convencional. Además, muchos de estos tratamientos tienen una eficacia escasa, son caros y tienen efectos secundarios importantes por lo que se hace necesaria una evaluación precoz de la respuesta³³⁻³⁵. La perfusión por TC evidencia que esta terapia ocasiona reducciones en BF, BV y PMB en tumores de riñón⁶¹, hígado⁶⁷, colon⁶⁸ y CPCNP⁶⁹ entre otros. En pacientes con CPNCP se ha visto una

reducción significativa y precoz de BF después del tratamiento con sorafenib y erlotinib, que se corresponde con una respuesta real, y con mayor tiempo de supervivencia libre de progresión⁶⁹.

1.11.6 Desarrollo de fármacos.

En ensayos clínicos en Fase II y III, la imagen puede contribuir a determinar cuando un fármaco tiene un efecto biológico y la magnitud de ese efecto puede usarse para seleccionar la dosis. Además, puede ayudar a conocer el mecanismo de acción de ciertos fármacos³⁵. En el cáncer de pulmón, Ng y cols⁷⁰ encontraron que, un incremento de la permeabilidad vascular ocasionado por la RT, puede incrementar el efecto destructor vascular de la combrestatin A4 phosphate.

1.12 RETOS DE LA PERFUSIÓN POR TC

Los tumores malignos son ecosistemas complejos que se caracterizan por una profunda heterogeneidad espacial y temporal es decir, las características del tumor varían mucho dentro del propio volumen tumoral y a lo largo de la evolución de la enfermedad. La heterogeneidad tumoral es un factor mayor de resistencia al tratamiento, siendo los tumores más heterogéneos más resistentes a la QT y, por lo tanto, con peor pronóstico. No es lo mismo diagnosticar un tumor, que aportar información relevante sobre su agresividad, su capacidad de metastatizar o su capacidad de responder a un tratamiento³⁴.

En el momento actual, tenemos a nuestro alcance la tecnología necesaria para hacer estudios de perfusión de todo el tumor y obtener información anatómica y funcional sobre la heterogeneidad tumoral^{25,35,71}. Sin embargo, los resultados publicados hasta el momento en la literatura, con respecto a la información biológica que se puede obtener, antes y después del tratamiento en el caso del cáncer de pulmón, son poco ilusionantes. La mayoría de los estudios incluyen series cortas, no estudian todo el volumen tumoral, y utilizan técnicas de adquisición y modelos matemáticos diferentes, por lo que no son comparables entre sí. Ahora mismo no hay unos valores numéricos de

referencia de las variables de perfusión.

Se hace necesario avanzar hacia la homogenización de la técnica, analizando las características de las variables de perfusión, cómo se relacionan entre sí, estableciendo valores de referencia y margen de error de las medidas y conociendo su traducción biológica, para entender mejor el comportamiento de las lesiones tumorales y la información de la imagen funcional que resulta relevante.

Actualmente, el tratamiento de primera línea con quimioterapia en el cáncer de pulmón no de células pequeñas incluye, en muchos casos, protocolos con derivados del platino, asociados o no a RT. Ambos, aunque sea de forma indirecta, ocasionan daño en la vascularización tumoral por lo que su efecto debería reflejarse en cambios en las variables de perfusión y la P-TC debería servir para evaluar la respuesta a la QT y a la RT convencionales. Los inconvenientes de los criterios RECIST de respuesta al tratamiento, basados sólo en el tamaño de la lesión, hacen necesaria la incorporación de técnicas de imagen funcional, como la P-TC para conseguir detectar cambios en el tratamiento de forma más precoz y más exacta. También es crucial conocer los tiempos en que se inicia el efecto de cada terapia, y cuánto dura su acción, para una interpretación adecuada de los cambios en la imagen y, establecer el margen de error de las medidas, para determinar cuando los cambios son debidos a la terapia y no a la variabilidad de las variables cuantificables³⁵.

Cómo y cuándo se debe hacer el estudio de P-TC para cada tipo de tumor y para cada fármaco, y qué modelos deben de usarse, siguen siendo las preguntas a las que hay que dar respuesta en un futuro.

Probablemente se deba avanzar hacia un estudio individualizado, de cada tumor en cada paciente, en cuyo diagnóstico y seguimiento, la perfusión por TC aportaría información relevante, por eso, teniendo en cuenta que queda todavía mucho camino por recorrer en este campo, se plantea el presente estudio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la calidad técnica y determinar el valor diagnóstico y pronóstico de los estudios de perfusión por tomografía computerizada del tumor en el cáncer de pulmón no microcítico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características de las variables de perfusión calculadas.
- Determinar las variables de perfusión antes del tratamiento (estudio basal) y relacionarlas con los siguientes aspectos de la biología tumoral:
 - Subtipo histológico.
 - Estadio global y estadio del tumor.
 - Capacidad para predecir la respuesta al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia convencionales.
- Calcular las variables de perfusión antes y después del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia convencionales y:
 - Evaluar el impacto del tratamiento en las variables de perfusión.
 - Determinar si hay relación de los cambios en las variables de perfusión tras el tratamiento con los niveles de respuesta, definidos por los criterios RECIST 1.1.



3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Estudio de cohortes, prospectivo, observacional y unicéntrico, en el que se incluyen pacientes consecutivos que cumplen los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años con diagnóstico histológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas, ausencia de tratamiento específico previo y diámetro del tumor primario mayor o igual a 2 cm.

A todos los pacientes se les realiza el mismo protocolo de perfusión por TC de manera controlada.

3.2 PACIENTES

Entre enero de 2010 y diciembre de 2015, 183 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) fueron enrolados en nuestro estudio. A todos se les realizó una P-TC antes de recibir ningún tratamiento (Estudio basal). A 53 pacientes que recibieron tratamiento con QT citotóxica o QT y RT concomitante, se les realizó un segundo estudio de perfusión tras el tratamiento (Control 1).

El Estudio basal de perfusión se realizó en un día diferente al estudio de TC de diagnóstico, citando al paciente por teléfono desde el servicio de radiología, teniendo en cuenta que no se hubiera administrado contraste yodado en las 24 horas previas.

Criterios de inclusión:

- 1** Mayor de 18 años
- 2** Diagnóstico histológico de carcinoma de pulmón de célula no pequeña.
- 3** Ausencia de tratamiento específico previo.

4 Diámetro del tumor mayor de 2 cm.

Criterios de exclusión:

- 1 Estudios de mala calidad técnica por artefactos de endurecimiento del haz de rayos x, artefactos de movimiento, excesivo ruido, o tinción inadecuada.
- 2 Tumores difíciles de independizar de otras lesiones como atelectasias, neumonitis o linfangitis.
- 3 Pacientes que no continuaron seguimiento en nuestro hospital.

El Control 1 se hizo durante la misma exploración que la primera TC de control habitual tras el tratamiento con QT, o cuando habían

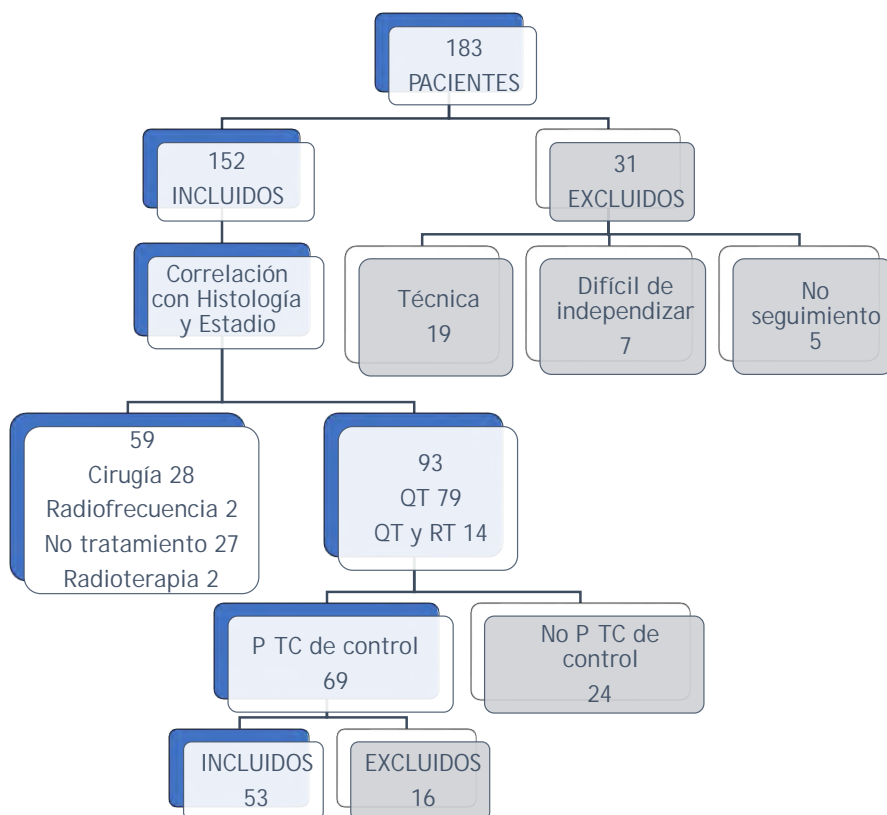


Figura 5: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

transcurrido más de dos semanas tras el fin de la RT. Se realizó primero la P-TC y posteriormente el estudio de todo el tórax, administrando 50cc de contraste iodado adicionales. Se excluyeron los pacientes con respuesta completa o con tumor residual inferior a 2 cm.

En la Figura 5 se muestra el diagrama de flujo de todos los pacientes incluidos en el estudio.

De los 183 pacientes con CPNCP a los que se les realizó un estudio de P-TC basal, 152 cumplieron los criterios de inclusión. Fueron excluidos 31 pacientes por los siguientes motivos: 19 fueron por mala calidad técnica, 7 por dificultad para independizar el tumor de otras lesiones y 5 porque no realizaron tratamiento y/o seguimiento en nuestro centro.

Como primera línea de tratamiento, 28 pacientes fueron sometidos a cirugía radical con intención curativa, 2 recibieron Termoablación por Radiofrecuencia, 79 pacientes recibieron tratamiento con QT citotóxica, 2 RT y 14 QT asociada a RT concomitante. No recibieron tratamiento oncológico específico 27 pacientes.

De los 93 pacientes que recibieron tratamiento con QT, sola o asociada a RT, a 69 se les realizó un segundo estudio de P-TC (Control 1) tras el tratamiento, 53 cumplieron los criterios de inclusión y 16 pacientes fueron excluidos por mala calidad técnica del estudio: ausencia de tumor identificable en 6, lesión no medible en el segundo estudio de P-TC en 7, 1 paciente había recibido tratamiento con RT en las dos semanas anteriores al estudio de perfusión y en 2 no se había incluido todo el volumen tumoral en el segundo estudio.

3.3 TÉCNICA DE PERFUSIÓN POR TC

Todos los estudios de P-TC fueron realizados por dos técnicos en radiodiagnóstico con más de 10 años de experiencia en TC.

Se utilizó una TC de doble fuente, con 128 filas de detectores (Flash Definition®, Siemens Forcheim, Germany). Una vez realizado el topograma, un radiólogo con experiencia en tórax planificó el campo de estudio, incluyendo toda la lesión (Figura 6).



Figura 6. Una vez identificada la lesión tumoral (estrella) en el topograma, se selecciona el área de estudio, ajustándola al tamaño de la misma (cuadrado rojo)

Cuando la lesión no se identificó claramente en el topograma se realizó una adquisición de TC sin contraste para localizarla.

Previo a la realización de la prueba se entrenó al paciente para mantener la apnea durante todo el estudio, y cuando no fuera posible, realizar una respiración superficial, intentando no mover el tórax.

Para la inyección de contraste se canalizó una vena antecubital, mediante un catéter de 18G y se inyectaron 50 ml de contraste iodado (Iopromida 300, Ultravist® Bayer Shering Pharma Berlín, Germany) a una velocidad de 5 ml/s, lo que resultó en un tiempo de inyección de 10 s, seguidos de 50 ml de suero salino a 5 ml/s.

Tabla 7: Parámetros técnicos del estudio de perfusión.

TECNICA	CONTRASTE
80Kv, 90 mAs Grosor imagen 3 5 mm Intervalo 1 1.5 s Duración 45 s	Iopromida 300: 50 cc a 5 cc/s Suero Fisiológico: 50 cc a 5 cc/s Tiempo de retraso 2 s Tiempo de inyección 10 s

La adquisición de TC se inició dos segundos después del comienzo de la inyección de contraste, utilizando los siguientes parámetros: 80 Kilovoltios (Kv), 90 miliamperios por segundo (mAs), configuración de detector 32 x 1.2 mm, tiempo de rotación del tubo 0.33 s, grosor de imagen 3-5 mm en función del tamaño del tumor, y kernel o filtro de reconstrucción de partes blandas (B20f). El intervalo de tiempo entre los escáner fue de 1 a 1.5 segundos, dependiendo del tamaño del tumor en el eje z, para mantener un tiempo total de escáner constante, de 45 segundos (Tabla 7). Durante 45 segundos se hacen varias adquisiciones de TC, cada 1-1.5 segundos durante los cuales el contraste llega, se distribuye y se va del tumor (Figura 7).

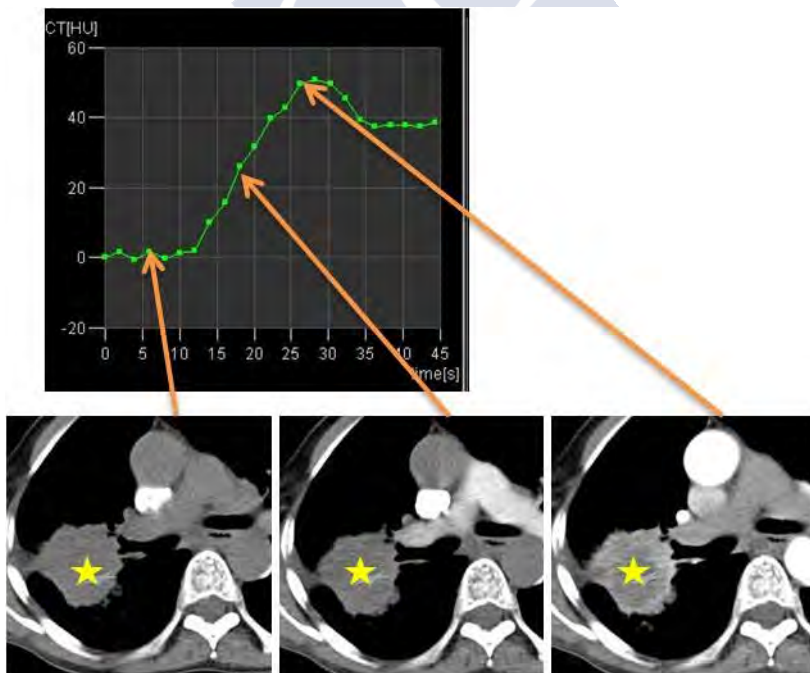


Figura 7: La densidad del tumor (estrella) en cada una de estas adquisiciones representa los puntos que dibujan la curva densidad tiempo de la lesión.

3.4 POSPROCESADO Y ANÁLISIS DE LA IMAGEN

Los datos fueron transferidos a una estación de trabajo externa (Multi-Modality Workplace, Siemens®) y se procesaron utilizando un software denominado VPCT Lung (Volume Perfusion Computed Tomography Body). Se calcularon las variables de perfusión utilizando un modelo de deconvolución.

El posprocesado e interpretación de los estudios lo realizó un único radiólogo, con más de 10 años de experiencia en TC de tórax.

Una vez se chequearon todas las imágenes, para confirmar que la adquisición fue técnicamente adecuada, y que se incluyó toda la lesión, se aplicaron algoritmos automáticos de corrección de movimiento y de corrección de ruido (Figura 8).

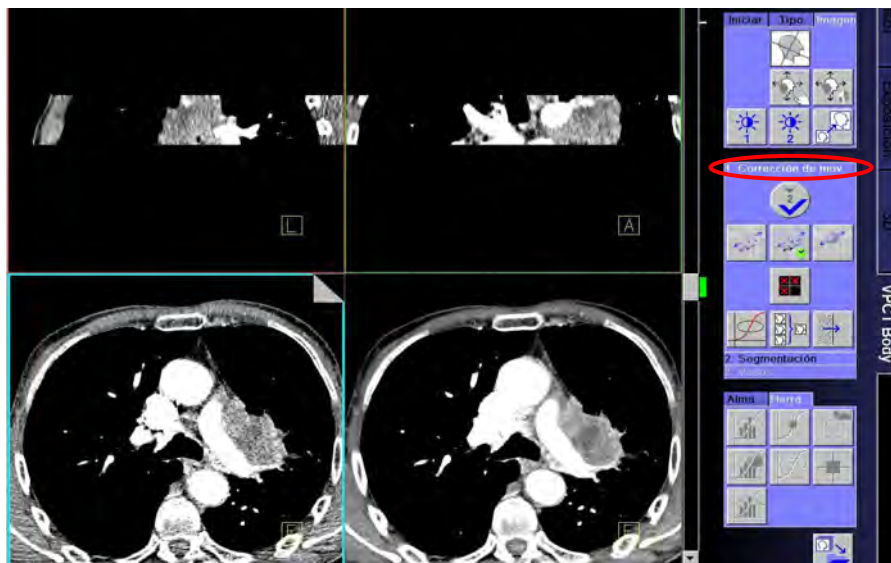


Figura 8. Se selecciona en la pantalla la opción de corrección de movimiento (elipse roja), que el software realiza automáticamente

A continuación se colocó un ROI (Región de interés) circular en la arteria más próxima al tumor, seleccionada en la imagen que corresponde al centro del tumor en el eje z, y que habitualmente fue la aorta torácica. Automáticamente se obtuvo una curva densidad-tiempo arterial y se seleccionó la imagen sin contraste de referencia (Figura 9)

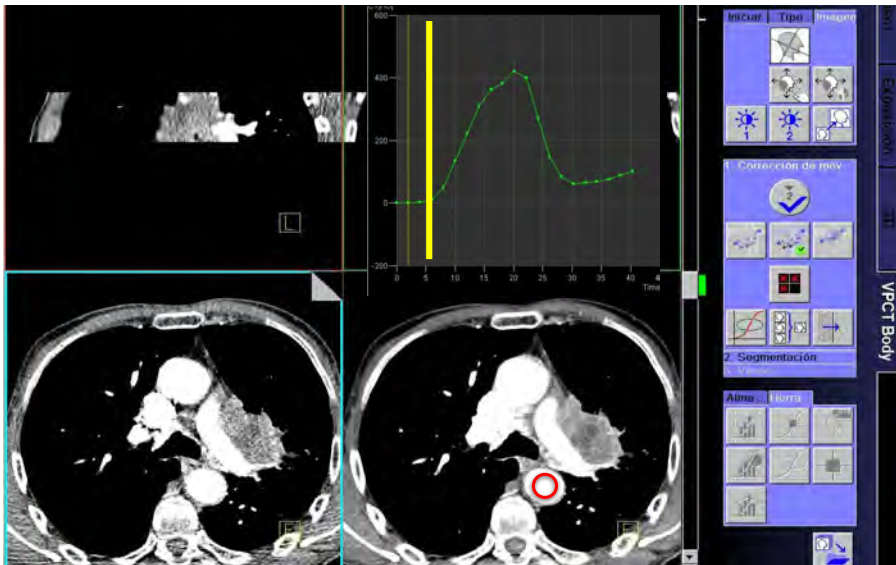


Figura 9. ROI en aorta descendente (círculo rojo). Curva densidad tiempo arterial (verde) y línea que define la densidad sin contraste (amarilla). Se asume que la curva densidad tiempo en la aorta refleja la de la arteria que nutre el tumor y que no existen estenosis, ni circulación colateral importante, entre ésta y el vaso nutricional. Obtener la curva arterial en un vaso de menor calibre, más próximo al tumor, puede dar lugar a errores de medida por efecto de volumen parcial.

El volumen tumoral se seleccionó mediante segmentación manual, dibujando los contornos de la lesión en tres planos, axial, coronal y sagital. Se excluyeron áreas de atelectasia, linfangitis o neumonitis peritumoral. Para la segmentación se utilizó un umbral de corte de - 50 hasta 150 UH, que permitió excluir automáticamente del cálculo el parénquima pulmonar normal, estructuras vasculares no tumorales y el calcio, aunque estuvieran incluidas en el volumen de interés (Figura10).

Se calcularon las siguientes variables de perfusión:

- BF: Velocidad de flujo sanguíneo, en ml/100ml/min
- BV: Volumen sanguíneo, en ml/100ml
- PMB: Permeabilidad vascular, en ml/100ml/min y
- TTM: Tiempo de tránsito medio, en segundos

Cada una de ellas se representó en mapas paramétricos de color y

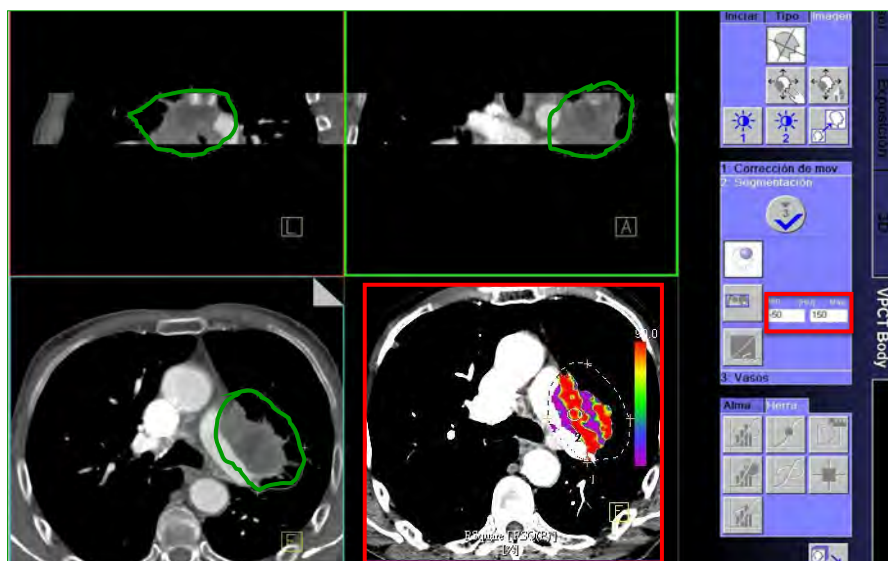


Figura 10. A pesar de que en el volumen a analizar (líneas verdes) se incluyen estructuras vasculares que están en contacto con el tumor y parénquima pulmonar normal, estas estructuras quedan excluidas del análisis de perfusión (imagen de color del tumor). El umbral de corte inferior de 50 UH permite excluir el pulmón, que tiene una densidad de 300 a 500 UH. El umbral de corte superior de 150 UH permite excluir los vasos no tumorales y el calcio, que tienen una densidad de 200 300 UH.

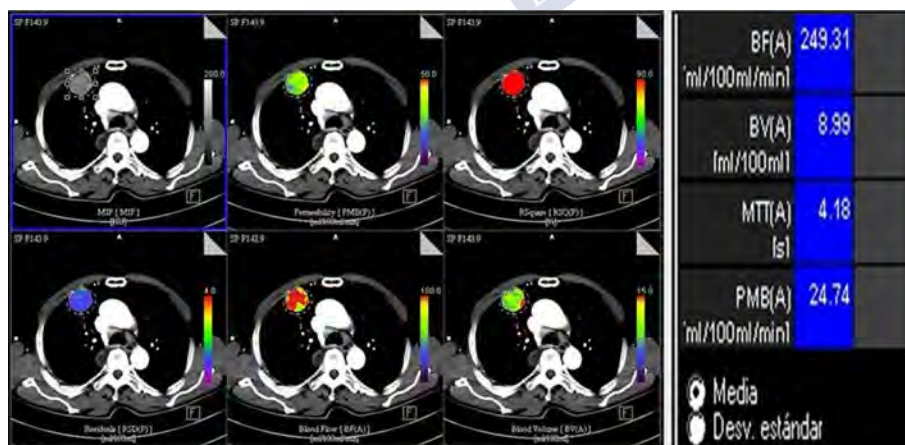


Figura 11: Carcinoma epidermoide en el lóbulo superior derecho. Mapas de colores y valores medios de las diferentes variables de perfusión

en valores numéricos de media y desviación estándar (Figura 11).

3.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se revisaron las historias electrónicas y se recogieron los siguientes datos para cada paciente: sexo, edad, histología del tumor, estadio radiológico en el momento del diagnóstico, utilizando la clasificación TNM del cáncer de pulmón¹⁰, volumen, diámetro mayor en el plano axial (diámetro RECIST) y tratamiento recibido.

Los pacientes que recibieron como primera línea de tratamiento QT citotóxica sola o QT y RT concomitante, se clasificaron en Respondedores (Respuesta parcial o Respuesta completa) y No Respondedores (Enfermedad estable o Progresión), utilizando los criterios RECIST 1.1¹⁴ en la primera TC de control.

Además se recogió el tiempo libre de progresión (tiempo transcurrido en meses desde el estudio de P-TC hasta que se demuestra progresión tumoral) y la supervivencia global (tiempo transcurrido en meses desde el estudio de P-TC hasta final de seguimiento o fallecimiento).

En los 53 pacientes a los que se les realizó un segundo estudio de P-TC después del tratamiento, se recogieron los siguientes datos: tipo de QT utilizada, asociación o no con RT concomitante, tiempo transcurrido en días desde que se realizó el estudio de P-TC basal hasta el primer día de tratamiento con QT, tiempo transcurrido en días desde el inicio del tratamiento hasta el segundo estudio de P-TC de control, volumen y diámetro máximo del tumor antes y después del tratamiento, en el plano axial (diámetro RECIST).

Los pacientes se clasificaron en Respondedores y No respondedores utilizando los criterios RECIST 1.1¹⁴, aplicados solo a la lesión sobre la que se realizan los estudios de P-TC, sin tener en cuenta el resto de lesiones tumorales, si las hubiese, ni la aparición de lesiones nuevas.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron los Programas R (R

Foundation for Statistical Computing, 2014, V 3.1.0) y SPSS (IBM SPSS Statistics 20.0.0).

Se calcularon los valores medios, desviación típica, intervalo de confianza al 95%, coeficiente de variación y percentiles de 0 a 100%, de las variables de perfusión, para todos los pacientes y la relación de las diferentes variables entre sí, mediante el contraste de significación del coeficiente de correlación, con valores p corregidos para comparaciones múltiples, con el método de Holm.

Se estudió la relación de las diferentes variables de perfusión con el diámetro RECIST y con el volumen mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Se calculó la correlación de las variables de perfusión con: tipo histológico, estadio global y estadio T, utilizando el test de análisis de la varianza, ANOVA para múltiples factores.

Se compararon los valores de perfusión en el estudio basal en pacientes respondedores y no respondedores, mediante el test t de Student para muestras independientes, para todos los subtipos histológicos, para adenocarcinomas y carcinomas epidermoides por separado y para los pacientes tratados sólo con QT.

Se compararon los valores de perfusión en el estudio basal en los cuatro niveles de respuesta RECIST mediante el test ANOVA para múltiples factores, para todos los subtipos histológicos, para adenocarcinomas y carcinomas epidermoides por separado y para los pacientes tratados sólo con QT.

Se compararon las variables de perfusión antes y después del tratamiento, en respondedores y no respondedores, mediante el test t para muestras relacionadas, de forma global para todos los subtipos histológicos, en epidermoides y adenocarcinomas por separado y en pacientes tratados sólo con QT.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre los cambios en las variables de perfusión y los cambios en el diámetro RECIST y el volumen antes y después del tratamiento con QT y/o RT.

El nivel de significación estadística utilizado con carácter general

fue 0.05.

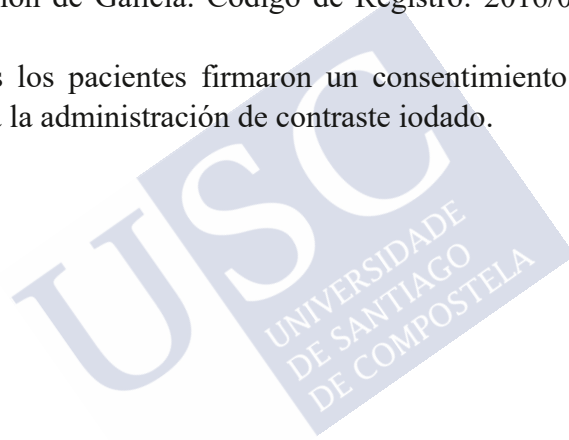
3.7 CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no tiene conflictos de interés y que tiene un control completo sobre los datos y la información presentada en este trabajo. No ha recibido ningún tipo de financiación externa para la realización del mismo.

3.8 COMITÉ DE ÉTICA

El estudio fue aprobado por el Comité Autonomico de Ética da Investigación de Galicia. Código de Registro: 2016/004 (Adjunto en Anexo)

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado que autorizaba la administración de contraste yodado.





4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Un total de 152 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico cumplieron los criterios de inclusión. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se representan en la Tabla 8.

El 79% de los pacientes eran varones y el 21% mujeres. La edad media fue de 65.03 ± 10.23 años (rango 35-86). El 90.07 % de los pacientes habían sido fumadores o ex fumadores con un consumo medio de 54.22 ± 29.27 paquetes año (Rango 11-154 paquetes). Hubo 16 pacientes no fumadores, de los cuales, 4 presentaron como factor de riesgo, antecedentes familiares de neoplasia de pulmón y 1 antecedente personal de otro tumor. La mayor parte de los tumores en pacientes no fumadores ocurrieron en mujeres (64.28%) y fueron 13 adenocarcinomas, 2 carcinoides y 1 epidermoide.

El 17.10 % de los pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de pulmón y el 14.7 % padecían o habían padecido en algún momento, otro tumor.

El 44.7% de los pacientes tenían otras enfermedades asociadas: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, accidentes cerebro vasculares con secuelas o enfermedad tumoral no controlada, diferente del cáncer de pulmón.

En la Figura 12 puede apreciarse que la manifestación clínica más frecuente fue la tos, en un 39.47% de los pacientes, seguida de la disnea en el 28.9%, el dolor torácico en el 23% y la hemoptisis en el 22.58%. El 36.8 % de los pacientes presentaron un cuadro constitucional caracterizado por astenia, anorexia y/o pérdida de peso. En el 10.5% de los casos, el paciente debutó con síntomas secundarios a enfermedad metastásica en órganos extratorácicos.

El 35.5% de los pacientes eran asintomáticos y el diagnóstico de

Tabla 8. Características clínicas y epidemiológicas de la población incluida en el estudio.

Hábito tabáquico	136 (90.07)
Historia familiar de cáncer de pulmón	26 (17.10)
Historia personal de cáncer	22 (14.7)
Comorbilidades	68 (44.7)
Forma de presentación	
Hallazgo incidental	47 (30.92)
Nódulo pulmonar solitario	7 (4.6)
Tos	60 (39.47)
Disnea	43 (28.9)
Dolor	35 (23)
Hemoptisis	34 (22.37)
Síndrome constitucional	56 (36.84)
Metástasis a distancia	16 (10.5)
Histología	
Adenocarcinoma	71 (46.71)
Epidermoide	58 (38.16)
Indiferenciado	11 (7.24)
Célula grande	7 (4.61)
Neuroendocrino	2 (1.32)
Carcinoide	3 (1.97)
EGFR +	
Adenocarcinoma	4
Epidermoide	1
Tratamiento	
QT con derivados de platino	79 (51.97)
QT y RT	14 (9.21)
RT	2 (1.32)
Cirugía	28 (18.42)
Radiofrecuencia	2 (1.32)
No tratados	27 (17.76)
Estadio	
IA 6 (4)	IB 9 (6.12)
IIA 8 (5.44)	IIB 8 (5.44)
IIIA 22 (14.97)	IIIB 27 (18.37)
IV 67 (45.58)	
Diámetro RECIST	Media 56 ± 24 (Rango 21 155 mm)
Volumen	Media 84.11 ± 137 (Rango 1 1156 cc)
Tiempo desde el estudio basal de P TC hasta inicio de QT	29 ± 15 (Rango 8 82 días)
Tiempo desde inicio de QT hasta el estudio de P TC de control	63.86 ± 28.05 (Rango 42 138 días)

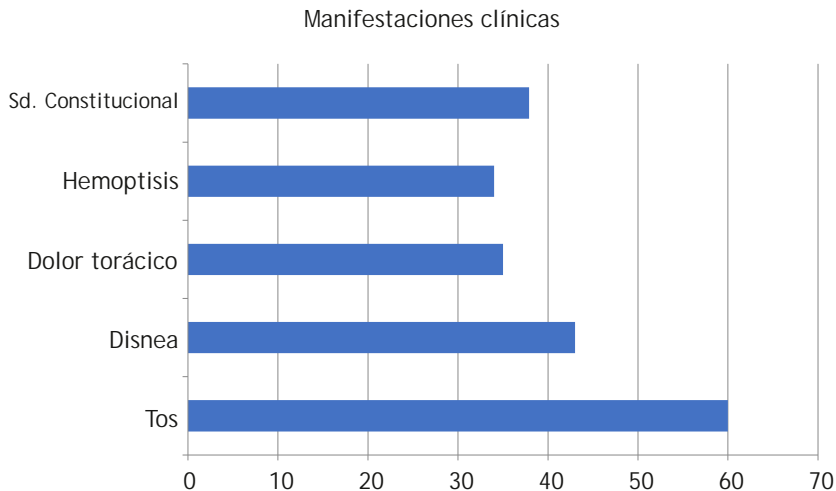


Figura 12. Manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, expresados en porcentaje

cáncer de pulmón se hizo en el contexto de seguimiento de un nódulo pulmonar solitario en 7 casos (4.6%) o fue un hallazgo incidental (30.9%) en una Radiografía simple o en una TC de tórax realizadas por otros motivos.

4.2 VARIABLES DE PERFUSIÓN

Todas las variables de perfusión evaluadas siguieron una distribución Normal, como se puede observar en los histogramas correspondientes (Figura 13).

Los valores medios, intervalos de confianza y rangos de cada una de ellas se muestran en la Tabla 9. Los coeficientes de variación fueron relativamente altos, 48% para BF y PMB, 51% para BV y 50% para TTM.

Se evaluó la relación de las diferentes variables entre sí y se observó una correlación débil, pero significativa, entre todas ellas, excepto entre PMB y TTM. La correlación entre BF y TTM y entre PMB y TTM fue inversa, -0.38 y -0.12 respectivamente. La correlación más alta se observó entre BV y TTM, 0.52 $p < 0.0001$.

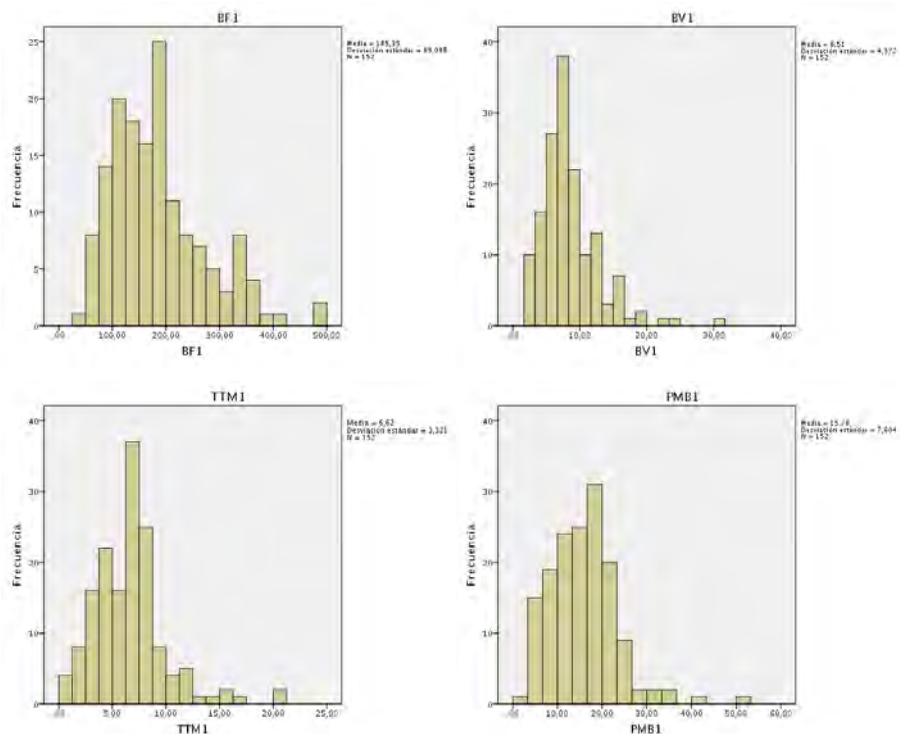


Figura 13. Histograma de distribución de frecuencias de valores de las variables BF, BV, PMB y MTT.

BF fue la única variable que presentó una correlación significativa y positiva con la edad y negativa con el tamaño y el volumen tumoral (Tabla 10)

4.3 RELACIÓN CON EL SUBTIPO HISTOLÓGICO

En la Figura 14 se muestra el número de pacientes de cada subtipo histológico de CPNCP incluidos en el estudio. La mayoría de los tumores fueron adenocarcinomas (46.7%), seguidos de epidermoides (38.1%), tumores neuroendocrinos no microcíticos (7.9%) y carcinomas indiferenciados (7.2%). Los tumores neuroendocrinos no microcíticos incluían 7 carcinomas de célula grande, 3 tumores carcinoides y 2 tumores neuroendocrinos no clasificados.

Tabla 9: Resumen de las diferentes variables de perfusión en el CPNCP

N=152	Media ± DS	IC 95%	CV	Mediana	Mínimo	Máximo
BF (ml/100ml/ min)	185.34 ± 89.09	173.46 205.56	0.48	171.8	47.5	490.68
BV (ml/100ml)	8.51 ± 4.37	7.6 9.19	0.51	7.84	1.71	31.40
PMB (ml/100ml/ min)	15.78 ± 7.60	14.34 17.01	0.48	15.21	2.57	50.89
TTM (s)	6.62 ± 3.32	5.81 7.04	0.50	6.54	0.44	20.20

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio; **DS:** Desviación típica; **CV:** Coeficiente de variación; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%.

Tabla 10. Coeficientes de correlación lineales de Pearson y valor p del contraste de nulidad de las variables de perfusión entre sí y con la edad.

	BF	BV	PMB	TTM
BF		R 0.34 (p<0.01)	R 0.28 (p<0.002)	R 0.38 (p<0.0001)
BV	R 0.34 (p<0.0001)		R 0.33 (p<0.0002)	R 0.52 (p<0.0001)
PMB	R 0.28 (p<0.002)	R 0.33 (p<0.0002)		R 0.12 (p=0.36)
TTM	R 0.38 (p<0.0001)	R 0.52 (p<0.0001)	R 0.12 (p=0.36)	
Diámetro RECIST	R 0.28 (p = 0.003)	R 0.11 (p = 0.462)	R 0.13 (p = 0.462)	R 0.17 (p = 0.313)
Volumen	R 0.28 (p = 0.003)	R 0.14 (p = 0.462)	R 0.15 (p = 0.331)	R 0.11 (p = 0.462)
Edad	R 0.25 (p = 0.006)	R 0.18 (p = 0.09)	R 0.02 (p = 1)	R 0.01 (p = 1)

Adjusted p values (Holm's method)

Los valores medios de las variables de perfusión para cada subtipo histológico se muestran en la Tabla 11.

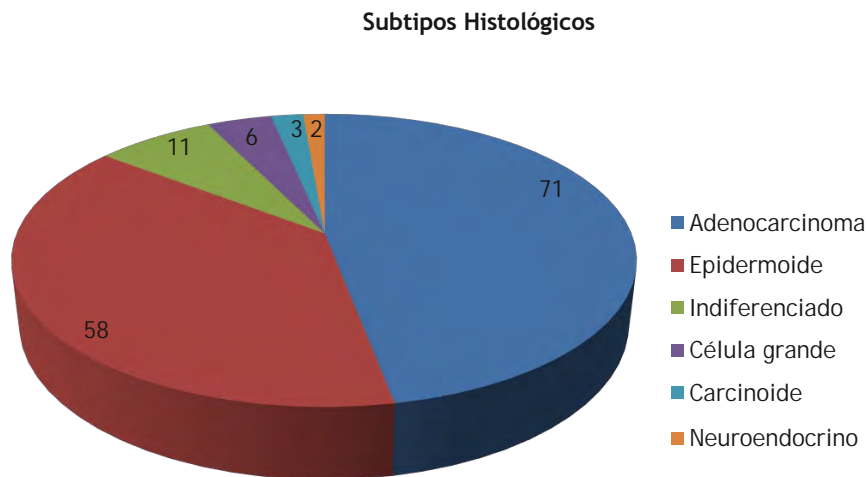


Figura 14: Distribución de los pacientes con CPNCP según el subtipo histológico

Cuando se valoró de forma conjunta todos los subtipos histológicos se detectó una relación significativa de BV con el subtipo histológico ($p = 0.002$). Los carcinomas neuroendocrinos presentaron valores de BV significativamente más altos que los adenocarcinomas, epidermoides y carcinomas indiferenciados.

La PMB fue claramente más alta en los 3 tumores carcinoides, 27.35 ± 15.25 ml/100ml/min siendo la única variable que mostró significación para diferenciar los tumores carcinoides del resto, $p = 0.019$.

Como puede apreciarse en las Figuras 15 y 16, los tumores neuroendocrinos tienden a presentar valores de BF, BV, PMB y TTM más altos que el resto.

Cuando se compararon entre si adenocarcinomas y epidermoides, los dos subtipos histológicos más frecuentes, se observó que los valores medios de las variables de perfusión eran muy similares: BF: 180.13 ± 87.29 vs 189.81 ± 91.24 ml/100ml/min BV: 8.15 ± 3.74 vs 7.93 ± 3.73 ml/100ml PMB: 16.51 ± 6.83 vs 15.00 ± 8.05 ml/100ml/min y TTM: 6.59 ± 2.90 vs 6.22 ± 3.17 s.

Cinco pacientes presentaron mutación EGFR, 4 adenocarcinomas

Tabla 11. Valores medios de las variables de perfusión para cada subtipo histológico

	Adenocarci noma N=71	Epidermoide N=58	ID N=11	Neuroendocrino N=12	P
BF (ml/100ml/ min)	180.13 ± 87.29	189.81 ± 91.40	186.73 ± 113.78	193.35 ± 71.14	0.923
BV (ml/100ml)	8.15 ± 3.74	7.93 ± 3.73	8.99 ± 4.61	12.97 ± 7.54	0.002
PMB (ml/100ml/ min)	16.51 ± 6.83	15.00 ± 8.05	13.80 ± 7.22	17.02 ± 10.01	0.509
TTM (s)	6.59 ± 2.90	6.22 ± 3.17	6.94 ± 4.94	8.36 ± 4.36	0.235

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio; **N:** Número de casos; **ID:** Indiferenciado

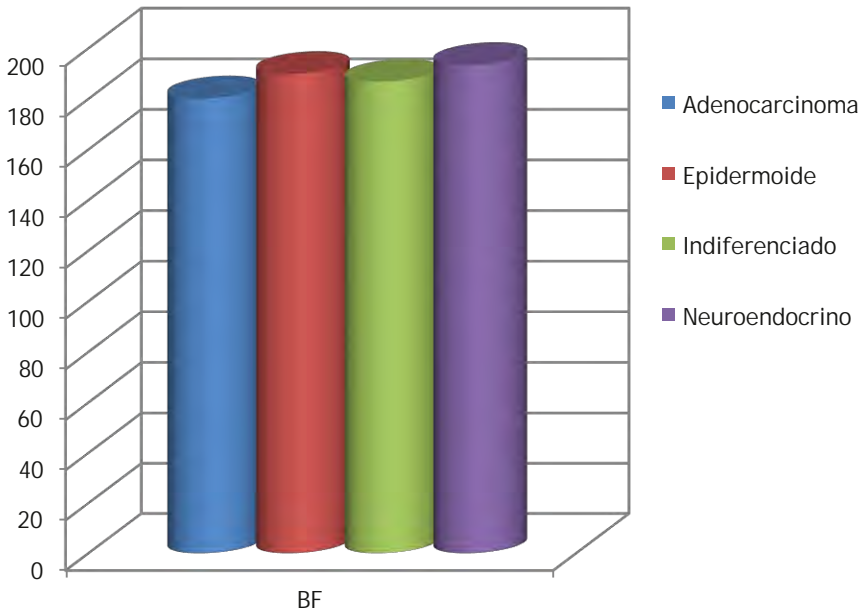


Figura 15. Representación de los valores medios de BF para cada subtipo histológico

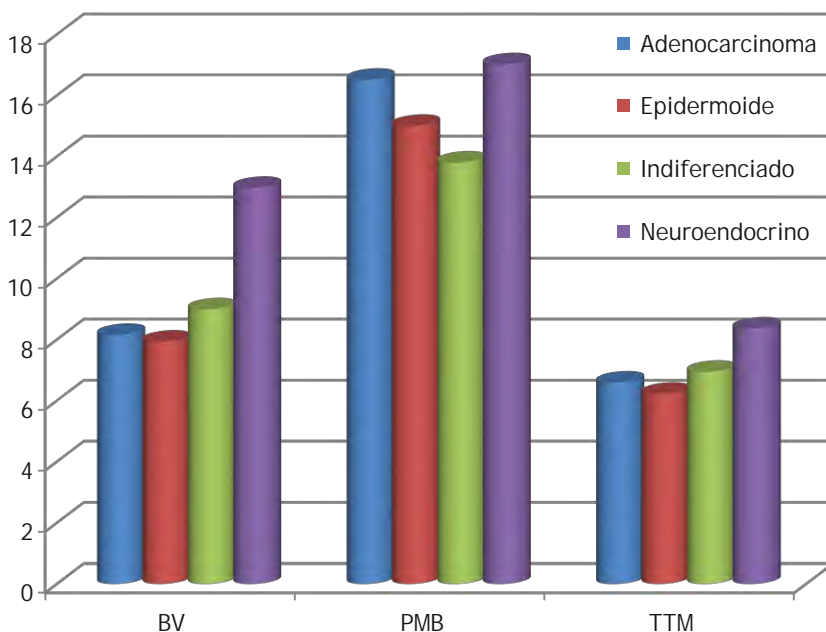


Figura 16. Representación de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada subtipo histológico

(2 mujeres fumadoras y 2 varones no fumadores) y 1 epidermoide (mujer fumadora). Al comparar los valores medios de las variables de perfusión de los pacientes con expresión EGFR con el resto se observaron valores muy similares, sin diferencias significativas. Los pacientes con expresión EGFR presentaron valores más altos de PMB 18.84 vs 15.67 ml/100ml/min ($p = 0.245$), BV 9.91 vs 8.46 ml/100ml ($p = 0.517$) y TTM 7.1 vs 6.60 s ($p = 0.767$) y valores más bajos de BF 180.49 vs 185.51 ml/100ml/min ($p = 0.843$) (Figura 17).

4.4. RELACIÓN CON EL ESTADIO

En la Figura 18 se muestra el número de pacientes en cada estadio radiológico en el momento en que se realizó la P-TC. La mayoría de los pacientes estaban en estadio IV (45.58%), seguido de IIIB (18.37%), IIIA (14.97%), IB (6.12%), IIB (5.4 %), IIA (5.4%) y IA

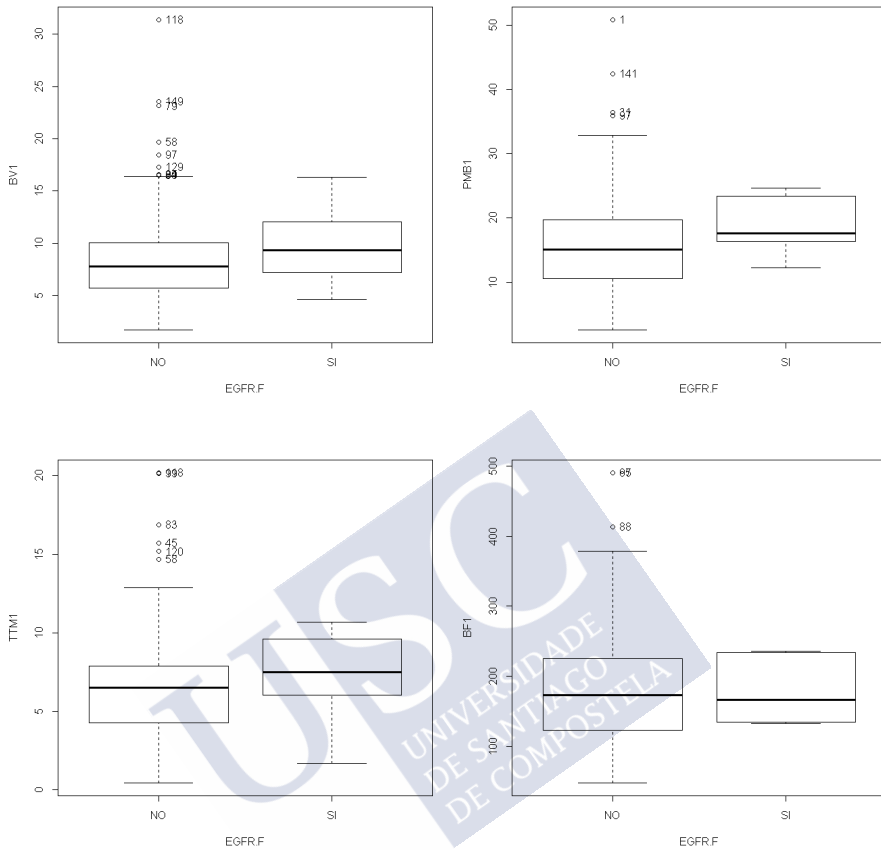


Figura 17: Diagrama de cajas comparativo de las variables de perfusión en los pacientes con y sin expresión EGFR

(4%).

Los valores medios de cada una de las variables de perfusión según el estadio se representan en la Tabla 12.

No se encontró relación significativa de ninguna de las variables con el estadio global.

En los tumores en estadio IA existe una tendencia a presentar valores más altos de BF y PMB y más cortos de TTM, incluso con respecto a los tumores en estadio IB. Pero, la PMB fue la única variable que permitió discriminar el estadio IA del resto, $p=0.027$.

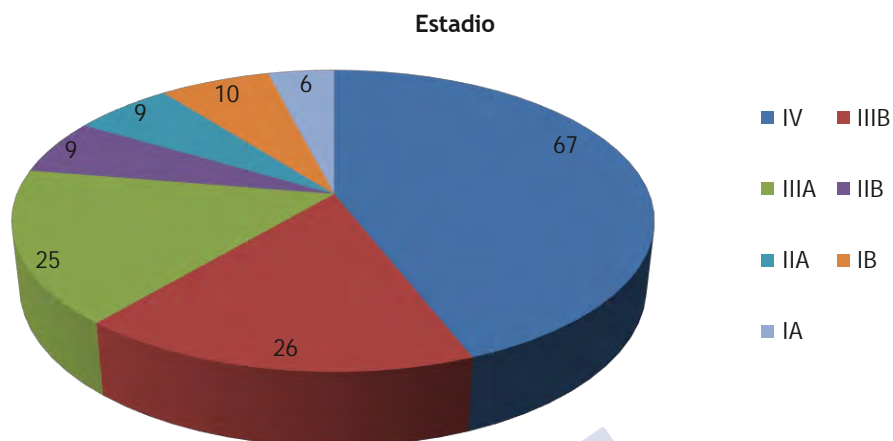


Figura 18. Distribución de los pacientes según el estadio

Como se puede observar en las Figuras 19 y 20, los pacientes en estadio IA (T1N0), que son tumores ≤ 3 cm, presentaron valores de PMB más altos que el resto, incluso cuando se compararon con el estadio IB (T2aN0), que son tumores >3 cm pero ≤ 5 cm.

Utilizando el modelo de regresión lineal para ver si las variables de perfusión permiten diferenciar el estadio IA del resto, se observó que la permeabilidad fue la única variable que permitió discriminar el

Tabla 12. Valores medios de perfusión según el estadio del tumor

	IA N=6	IB N=10	IIA N=9	IIB N=9	IIIA N=25	IIIIB N=26	IV N=67	P
BF	235.42 ±97.55	162.05 ±57.17	240.43 ±82.44	181.07 ±85.82	204.57 ±100.1	186.11 ±95.16	170.04 ±84.23	0.161
BV	9.36 ±4.77	9.69 ±5.4	8.30 ±2.01	8.24 ±4.83	8.90 ±4.25	9.60 ±5.87	7.75 ±3.69	0.570
PMB	22.99 ±17.90	16.52 ±4.45	17.42 ±7.63	15.27 ±9.20	15.15 ±6.36	15.93 ±6.98	15.04 ±6.98	0.346
TTM	4.68 ±2.71	7.46 ±3.67	4.67 ±1.48	6.22 ±2.4	6.87 ±3.4	6.5 ±3.68	6.92 ±3.37	0.354

N: número de casos; **BF:** Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

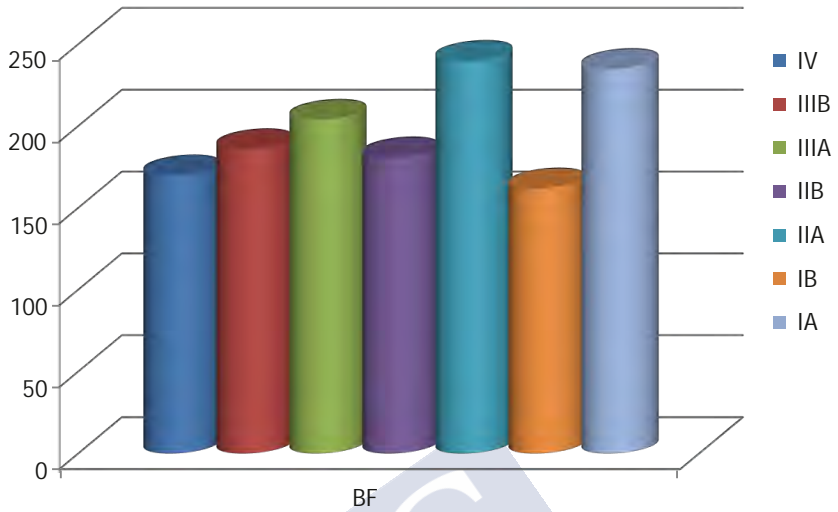


Figura 19. Representación de los valores medios de BF para cada estadio

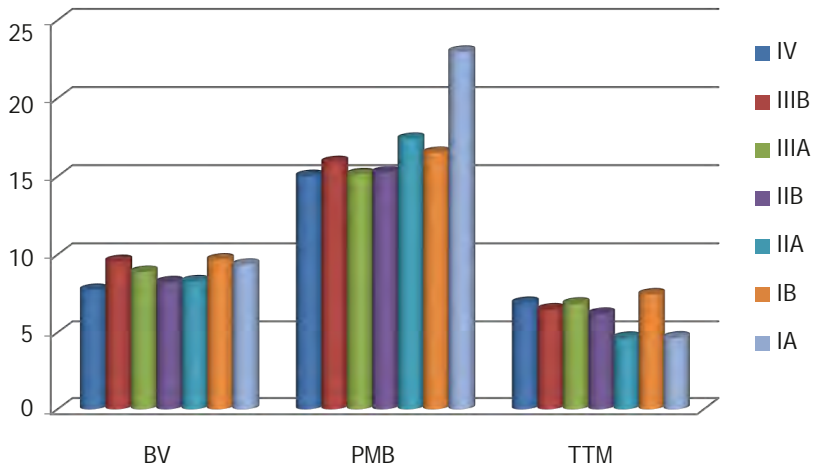


Figura 20: Representación de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada estadio

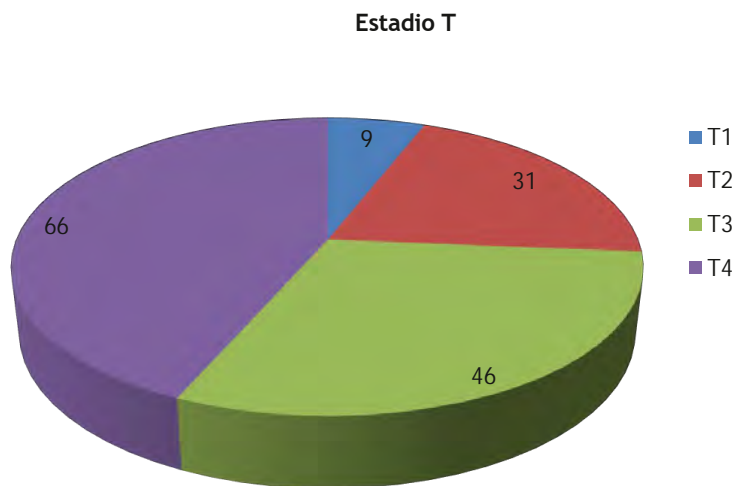


Figura 21. Distribución de pacientes en función del estadio T

estadio IA del resto (OR 1.09 IC 95% p = 0.0271).

Los estadios I y II corresponden a tumores localizados, sin metástasis, que se pueden tratar con cirugía con intención curativa. Se evaluó si los tumores en estadios IA, IB, IIA y IIB pueden ser diferenciados en base a las variables de perfusión y no se encontraron diferencias significativas con ninguna de ellas.

Cuando evaluamos si las variables de perfusión son diferentes en los tumores en estadio IV, que son tumores con enfermedad metastásica a distancia, sólo se hallaron diferencias en el límite de la significación estadística para BV p 0.0635 y BF p 0.0629.

En la Figura 21, se muestra el número de tumores en cada estadio T. La mayoría de los tumores estaban en estadios T4 (43.4%) y T3 (30.2%), seguidos de T2 (20.4%) y T1 (5.9%).

Cuando se evaluaron las variables de perfusión en función únicamente del estadio T se detectaron diferencias significativas en los valores de PMB (p 0.003) y TTM (p 0.046)(Tabla 13).

En las Figuras 22 y 23, se observa que en los tumores T1 hay una tendencia a presentar valores más altos de BF y PMB y TTM más

cortos, incluso si los comparamos con los T2 (>3 cm pero ≤ 7 cm).

Cuando se utilizó el modelo de regresión lineal para evaluar si las variables de perfusión permitían diferenciar los estadios T1 del resto

Tabla 13: Valores de perfusión según el estadio T

	T1 N=9	T2 N=24	T3 N=37	T4 N=54	P
BF (ml/100ml/min)	237.32 ±84.97	188.69 ±86.29	186.55 ±104.03	175.85 ±78.42	0.278
BV (ml/100ml)	8.35 ±4.45	9.67 ±5.39	7.34 ±3.25	8.80 ±4.41	0.122
PMB (ml/100ml/min)	21.64 ±14.95	16.49 ±6.86	12.83 ±5.95	16.70 ±6.96	0.003
TTM (s)	3.87 ±2.58	7.12 ±3.48	6.33 ±3.68	6.95 ±2.90	0.046

N: Número de casos; **BF:** Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

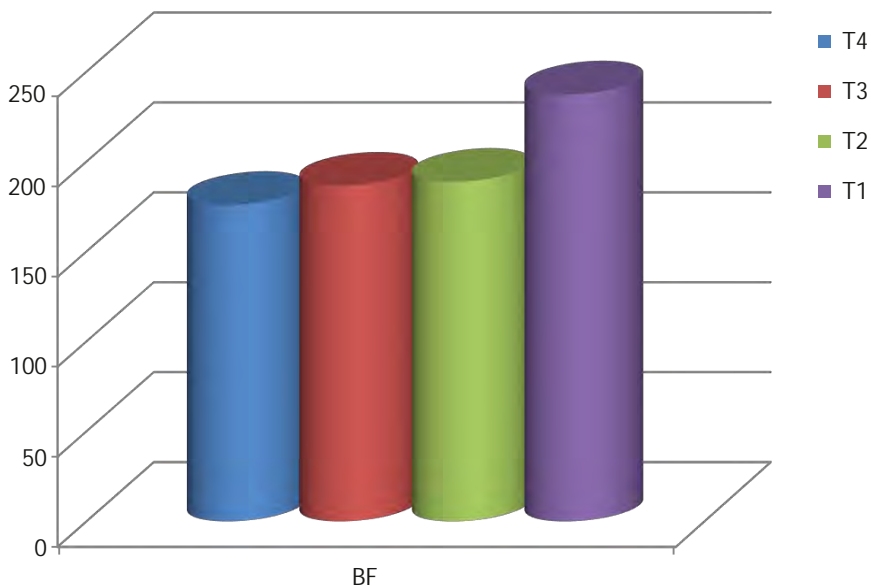


Figura 22. Representación de los valores medios de BF en función del estadio T

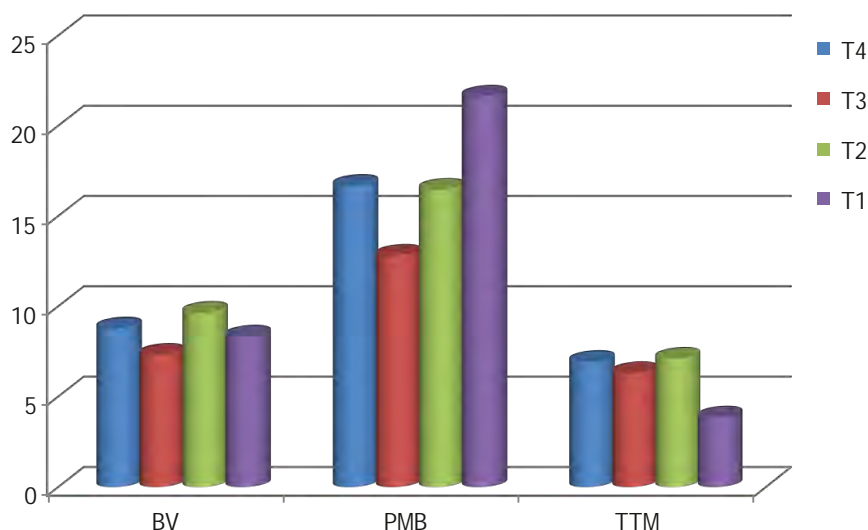


Figura 23: Representación de los valores medios de BV, PMB y MTT en función del estadio T

se encontró que tanto la PMB, $p = 0.024$, como el TTM, $p = 0.007$, fueron significativamente diferentes en los tumores T1.

Los tumores T3, que son tumores ≥ 7 cm, o con un nódulo en el mismo lóbulo, o que invaden determinadas estructuras independientemente de su tamaño, presentaron valores medios de BV y PMB significativamente más bajos que el resto de estadios T, con $p = 0.032$ y $p = 0.001$ respectivamente (Figura 24).

Cuando se analizó si los tumores en estadios T1 y T2 (tumores localizados menores de 7 cm no invasivos) podrían ser diferenciados en base a las variables de perfusión, solo se detectaron diferencias significativas en la PMB: (OR 1.07 IC 95%: 1.02-1.14 $p = 0.008$).

Se evaluó la correlación de las variables de perfusión con el diámetro máximo en el plano axial (diámetro RECIST) y con el volumen. El diámetro medio fue de 56 ± 24.58 mm (Rango 21-155mm) y el volumen medio fue de 84.11 ± 136.51 (Rango 1-1156 cc). Hubo una correlación negativa de BF, BV y PMB y positiva del TTM con el diámetro máximo y el volumen, que fue significativa para

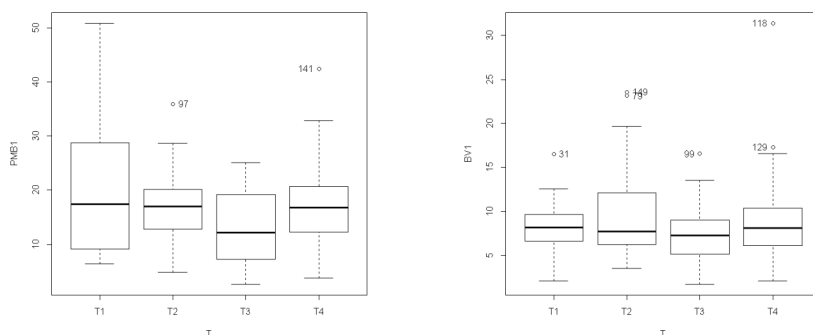


Figura 24. Diagrama de cajas de las variables PMB y BV para cada estadio T

BF con p 0.000, es decir, los tumores de menor tamaño presentaron valores de BF significativamente más altos. El TTM fue significativamente más largo en los tumores de mayor volumen con p 0.048, si bien la relación con el diámetro no fue significativa.

4.5 CAPACIDAD PARA PREDECIR RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De los 152 pacientes a los que se les realizó una P-TC basal, 28 recibieron tratamiento quirúrgico, 2 tratamiento con radiofrecuencia y 27 no recibieron ningún tratamiento específico para el tumor. 95 pacientes recibieron como tratamiento de primera línea QT con derivados del platino, con o sin RT asociada (QT 79, QT y RT 14 y RT 2). En la primera TC de control tras el tratamiento se clasificaron 60 pacientes como Respondedores (58 respuesta parcial, 2 respuesta completa) y 29 pacientes como No Respondedores (13 enfermedad estable, 16 progresión). Seis pacientes en estadio IV fallecieron antes del primer control de TC. En la figura 25 se representa el diagrama de flujo de estos pacientes.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad, tamaño de las lesiones ni histología, pero sí en cuanto al estadio global (p 0.000) y estadio T (p 0.008) (Tabla 14). El 79% de los pacientes no respondedores estaban en estadio IV frente al 38% en

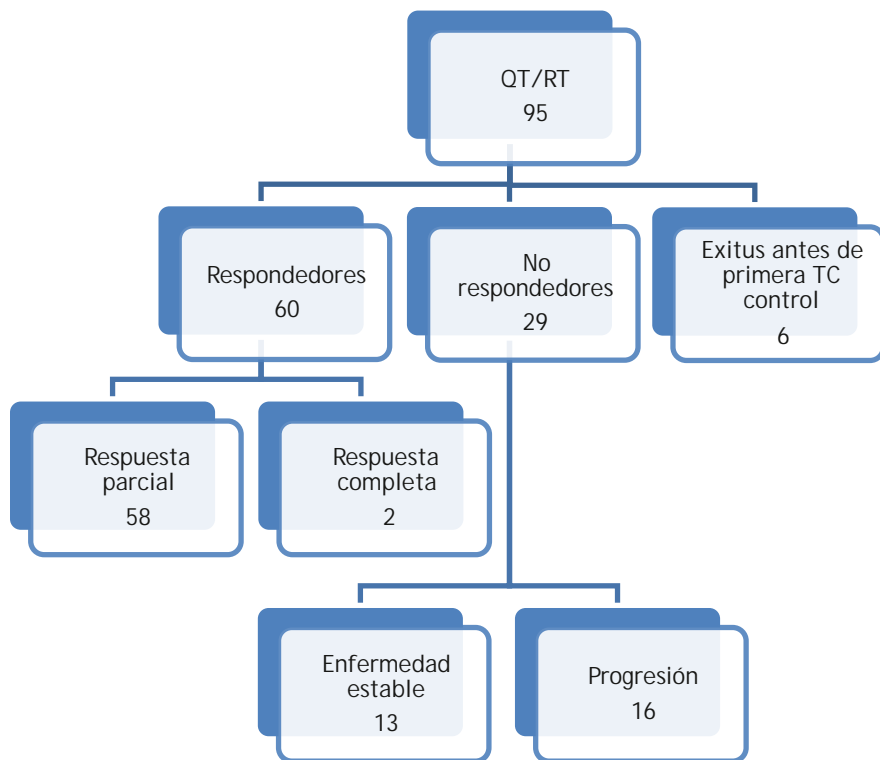


Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes que recibieron como primera línea de tratamiento QT y/o RT

el grupo de respondedores. Todos los pacientes que recibieron RT, sola o asociada a QT, presentaron respuesta al tratamiento en el primer control.

En la figura 26 se representa la relación entre respondedores y no respondedores para cada subtipo histológico. Se compararon los valores medios de las variables de perfusión entre respondedores y no respondedores (Tabla 15).

No se encontraron diferencias significativas en las variables de perfusión basal entre los pacientes que respondieron al tratamiento con QT/RT y los que no respondieron.

Tabla 14: Características de los pacientes clasificados como respondedores y no respondedores

	Respondedores 60	No respondedores 29	p
Histología	Adenocarcinoma 27 Epidermoide 28 Célula grande 3 Indiferenciado 2	Adenocarcinoma 16 Epidermoide 5 Célula grande 2 Indiferenciado 5 Neuroendocrino 1	0.244
Estadio	IA 1 IIA 2 IIB 5 IIIA 11 IIIB 18 IV 23	IIIA 2 IIIB 4 IV 23	0.000
Estadio T	T1 3 T2 8 T3 21 T4 28	T2 1 T3 11 T4 17	0.008
Diametro RECIST(mm)	56.86±23.8	59.93±21.7	0.546
Volumen (cc)	89.30±123	93.03±110	0.886
Edad	63.50±9.9	66.62±9.2	0.150

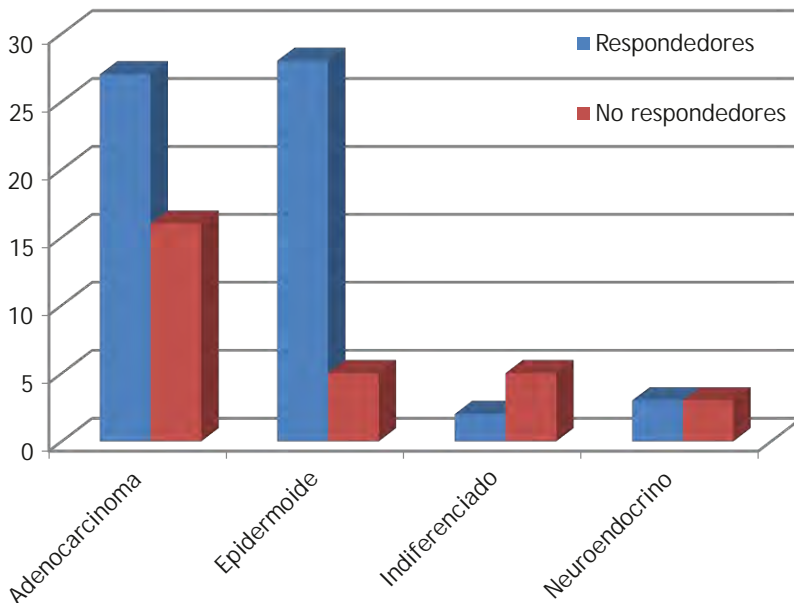


Figura 26. Distribución por subtipo histológico de los pacientes respondedores y no respondedores

Tabla 15. Valores medios de las variables de perfusión, edad y tamaño del tumor en función de la respuesta al tratamiento

	Respondedores N=60	No respondedores N=29	p
BF (ml/100ml/min)	178.33±81.99	198.29±108.19	0.384
BV (ml/100ml)	8.50±4.53	8.58±3.84	0.928
PMB (ml/100ml/min)	15.25±6.20	15.27±6.33	0.986
TTM (s)	6.73±3.44	6.56±3.63	0.841
Diametro RECIST(mm)	56.86±23.8	59.93±21.7	0.546
Volumen (cc)	89.30±123	93.03±110	0.886
Edad	63.50±9.9	66.62±9.2	0.150

N: Número de casos; **BF:** Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

En la Figura 27, se puede apreciar que los valores de BV, PMB y TTM fueron prácticamente idénticos en el grupo de respondedores y no respondedores.

Los valores de BF muestran tendencia a ser más altos en los no respondedores, 198.29 ± 108.19 vs 178.33 ± 81.99 ml/100ml/min pero la diferencia no fue significativa ($p = 0.384$).

Se evaluó si existen cambios en las variables de perfusión basal considerando los cuatro niveles de respuesta según RECIST: Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Enfermedad Estable y Progresión de la Enfermedad (Tabla 16).

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables de perfusión.

Como puede apreciarse en las Figuras 28 y 29, los pacientes con respuesta completa mostraron tendencia a presentar valores de BF y PMB más altos que los pacientes con enfermedad estable y respuesta

parcial.

Cuando se compararon los pacientes en respuesta completa con el resto, no se encontraron cambios significativos en ninguna de las variables que permitieran identificar los pacientes que presentarían respuesta completa al tratamiento.

Cuando se compararon los valores basales de las variables de perfusión en los pacientes en progresión con el resto, no se encontraron diferencias significativas para ninguna de ellas.

No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las variables de perfusión cuando se compararon los pacientes con enfermedad estable con el resto, ni cuando se compararon los pacientes en respuesta parcial con el resto.

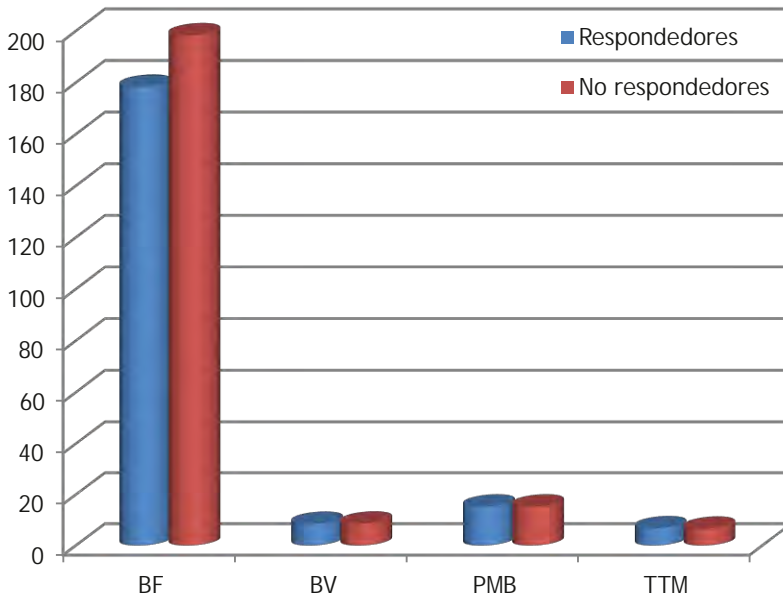


Figura 27. Representación comparativa de las diferentes variables de perfusión en respondedores y no respondedores

Tabla 16. Valores de las variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento según RECIST

	R. Completa N=2	R. Parcial N=58	E. Estable N=13	Progresión N=16	p
BF (ml/100ml/min)	221.77 ±34.81	176.83 ±82.88	193.28 ±108.62	202.36 ±111.23	0.694
BV (ml/100ml)	8.28 ±0.31	8.51 ±4.61	9.82 ±4.19	7.57 ±3.33	0.585
PMB (ml/100ml/min)	20.63 ±7.50	15.06 ±6.14	16.75 ±4.44	14.08 ±7.45	0.415
TTM (s)	5.34 ±2.27	6.57 ±3.61	6.40 ±2.49	6.77 ±3.47	0.936
Diámetro RECIST (mm)	61±1	56.72 ±23	62.07 ±25	58.18 ±18	0.893
Volumen (cc)	27±9	91.44 ±125	120 ±129	70.93 ±79	0.618
Edad	57	63.72 ±10	64.23 ±10	68.56 ±8.27	0.229

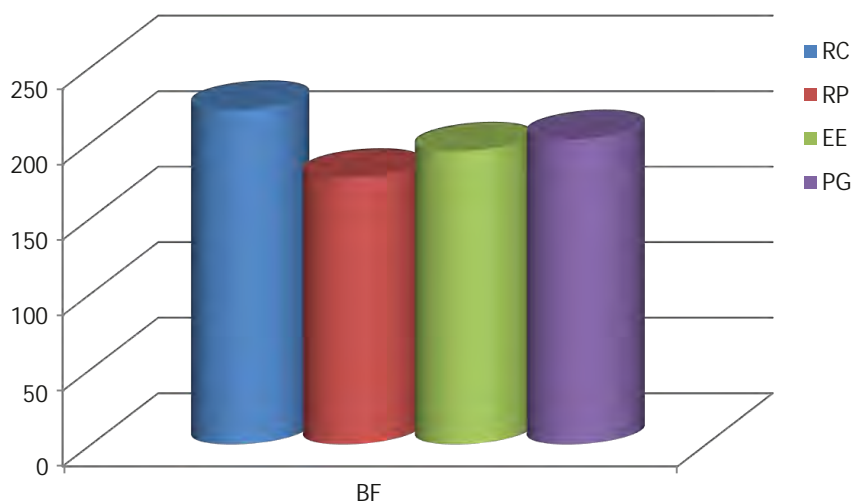


Figura 28. Valores medios de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RC, EE, RP y PG

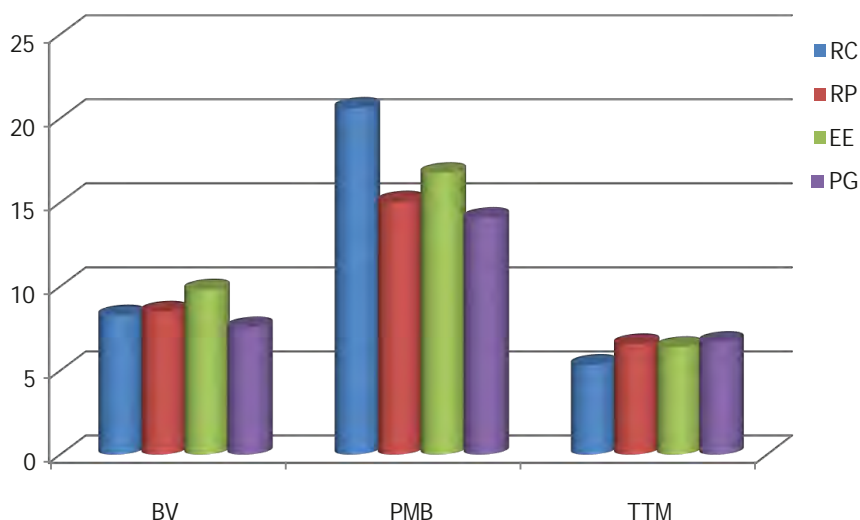


Figura 29. Valores medios de BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento (RC, RP, EE y PG)

4.5.1 Capacidad para predecir respuesta en adenocarcinomas

De los 89 pacientes estudiados 43 fueron adenocarcinomas, de los cuales, se clasificaron como respondedores 27 (Respuesta parcial) y como no respondedores 16 (Enfermedad estable 7, Progresión 9).

No hubo diferencias significativas en las variables de perfusión entre respondedores y no respondedores.

En la figura 30, se puede observar como los valores medios de BF (160.86 vs 172.09 mg/100ml/min), BV (8.14 vs 7.9 mg/100ml), PMB (15.53 vs 15.31 ml/100ml/min) y TTM (7.01 vs 6.60 s) fueron similares en los dos grupos.

En la Tabla 17 se representan los valores de las variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento según RECIST. Ninguno de los pacientes con adenocarcinoma presentó respuesta completa en el primer control de TC.

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables entre los pacientes de los tres niveles de respuesta.

En la figura 31 y 32 se observa como en los pacientes con

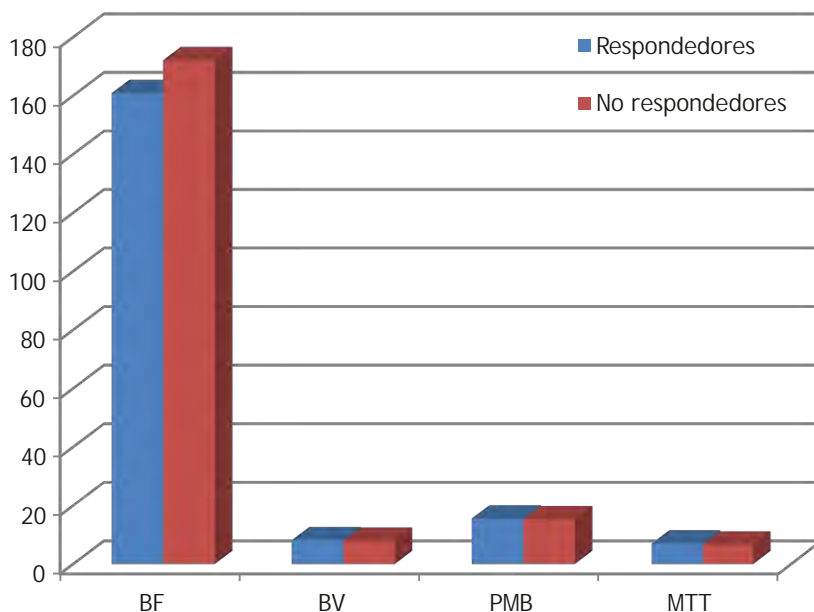


Figura 30. Representación comparativa de las variables de perfusión en respondedores y no respondedores para adenocarcinomas

Tabla 17: Valores de las variables de perfusión en función de los niveles de respuesta al tratamiento, según RECIST, para el subtipo adenocarcinoma

ADENOCARCINOMA				
	R. Parcial N=27	E. Estable N=7	Progresión N=9	p
BF (ml/100ml/min)	160.86±86.54	146.21±65.06	192.22±103.50	0.538
BV (ml/100ml)	8.14±4.24	8.99±3.72	7.07±1.81	0.595
PMB (ml/100ml/min)	15.53±5.59	17.12±4.51	13.90±5.10	0.490
TTM (s)	7.01±2.77	6.62±1.06	6.57±2.68	0.879

N: Número de casos; **BF**: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV**: Volumen sanguíneo; **PMB**: Permeabilidad vascular; **TTM**: Tiempo de tránsito medio

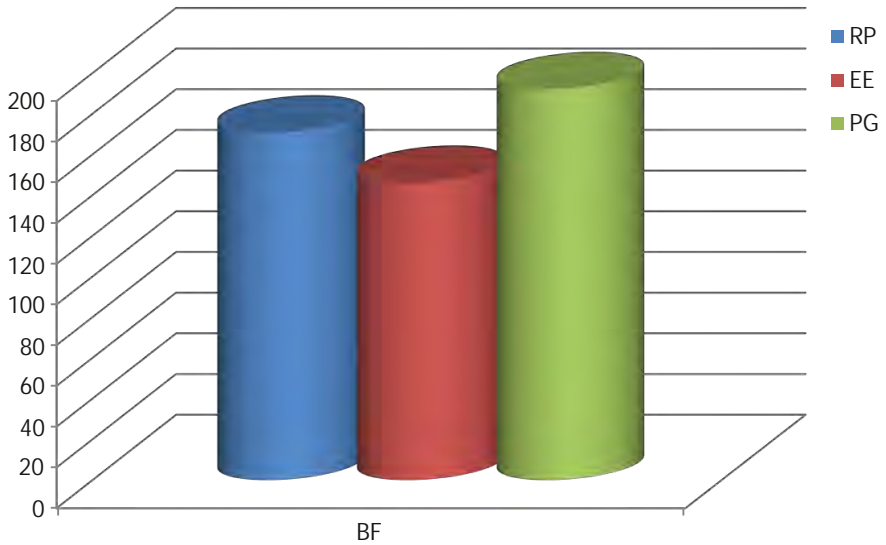


Figura 31: Representación comparativa de los valores de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable y PG: progresión, en adenocarcinomas

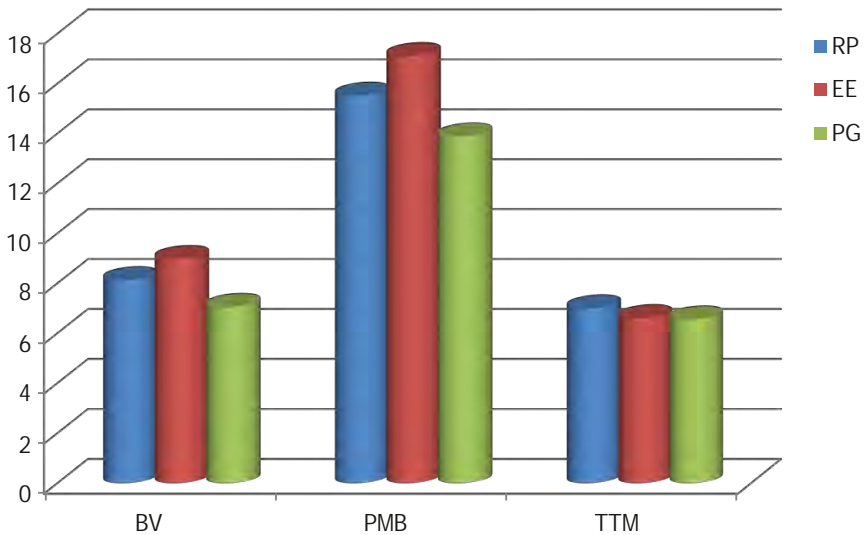


Figura 32: Representación comparativa de las variables BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento considerando, RP, EE y PG en adenocarcinomas

adenocarcinoma en progresión hubo una tendencia a presentar valores de BF más altos y valores de BV y PMB más bajos que en los pacientes con enfermedad estable o respuesta parcial.

4.5.2 Capacidad para predecir respuesta en epidermoides

De los 89 casos estudiados 33 fueron carcinomas epidermoides, de los cuales se clasificaron como respondedores 28 (Respuesta parcial 26, Respuesta Completa 2) y como no respondedores 5 (Enfermedad estable 1, Progresión 4).

No hubo diferencias significativas en las variables de perfusión, entre respondedores y no respondedores.

En la Figura 33 se puede apreciar cómo los valores medios de todas las variables de perfusión fueron similares en los dos grupos. Aunque no hubo diferencias significativas, BF y PMB mostraron tendencia a ser más altas en el grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento.

En la Tabla 18 se muestran los valores de las variables de perfusión en cada uno de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento. No se encontraron diferencias significativas para ninguno de ellos.

En las figuras 34 y 35 se representan los valores de las diferentes variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento en los carcinomas epidermoides, en donde se puede observar como en los 4 tumores en progresión existe tendencia a presentar valores ligeramente más altos de BF y más bajos de BV y TTM que en el resto de niveles de respuesta.

Hubo 12 pacientes tratados con RT, asociada o no a QT, y todos ellos presentaron respuesta parcial al tratamiento.

Tabla 18: Valores medios de las variables de perfusión en cada uno de los niveles de respuesta al tratamiento, para el subtipo epidermoide.

EPIDERMOIDES					
	R. Completa N=2	R. Parcial N=26	E. Estable N=1	Progresión N=4	p
BF (ml/100ml/min)	221.77 ±34.814	200.08 ±80.13	126.14±NA	237.97 ±137.36	0.673
BV (ml/100ml)	8.28±0.31	7.87±2.76	8.10±NA	5.73±2.68	0.517
PMB (ml/100ml/min)	20.63±7.50	14.96±6.89	16.36±NA	18.65±11.92	0.641
TTM (s)	5.34±2.27	5.93±3.38	8.25±NA	3.29±1.06	0.397

N: Número de casos; **BF**: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV**: Volumen sanguíneo; **PMB**: Permeabilidad vascular; **TTM**: Tiempo de tránsito medio

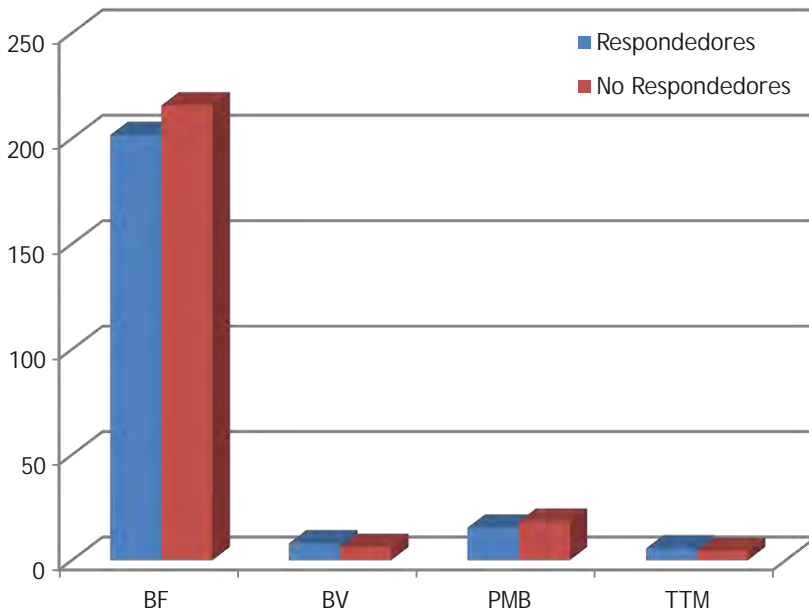


Figura 33. Representación comparativa de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento en epidermoides

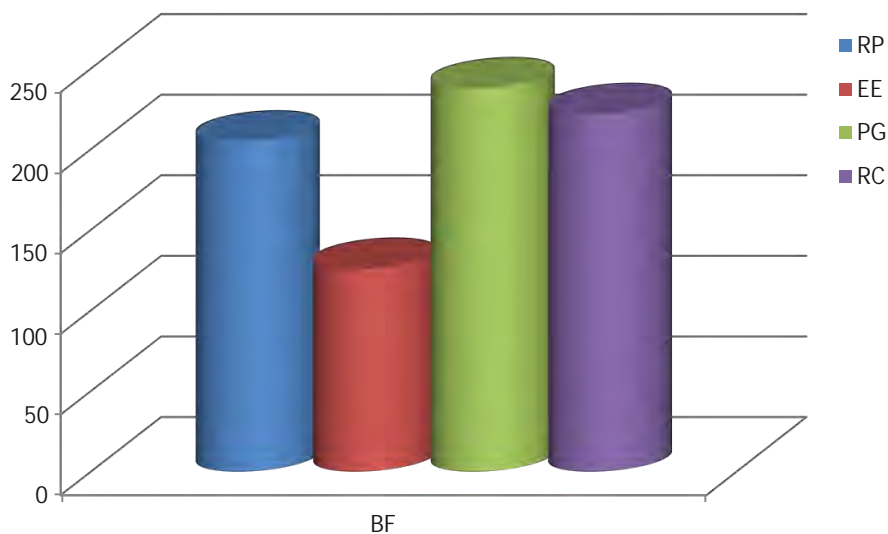


Figura 34. Representación comparativa de los valores de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RP, EE, RC y PG en epidermoides

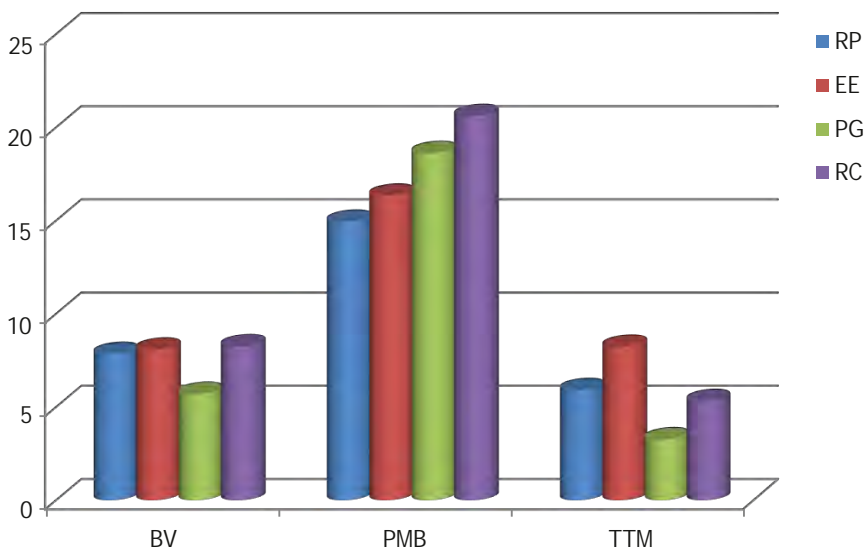


Figura 35. Representación comparativa de los valores de BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento considerando RP, EE, RC y PG, en epidermoides

4.5.3 Capacidad para predecir respuesta en los pacientes tratados solo con QT

Se evaluó si las variables de perfusión podrían predecir respuesta en los 79 pacientes tratados solo con QT. De estos, fueron clasificados como respondedores 44 pacientes (42 en Respuesta Parcial y 2 en Respuesta Completa) y como no respondedores 29 (16 en Progresión y 13 con Enfermedad Estable). En seis pacientes no se dispuso de una segunda TC de control tras tratamiento para evaluar la respuesta.

No hubo diferencias significativas entre respondedores y no respondedores. La variable BF mostró tendencia a ser más alta en los pacientes que no respondieron al tratamiento, 198.29 ± 108.19 vs 172.01 ± 80.57 ml/100ml/min ($p = 0.268$). El resto de las variables tenían valores medios similares en los dos grupos BV: 8.58 ± 3.84 vs 8.46 ± 5.14 ml/100ml ($p = 0.906$); PMB: 15.27 ± 6.33 vs 14.61 ± 6.13 ml/100ml/min ($p = 0.660$) y TTM: 6.56 ± 3.63 vs 6.60 ± 3.53 s ($p = 0.962$) (Figura 36).

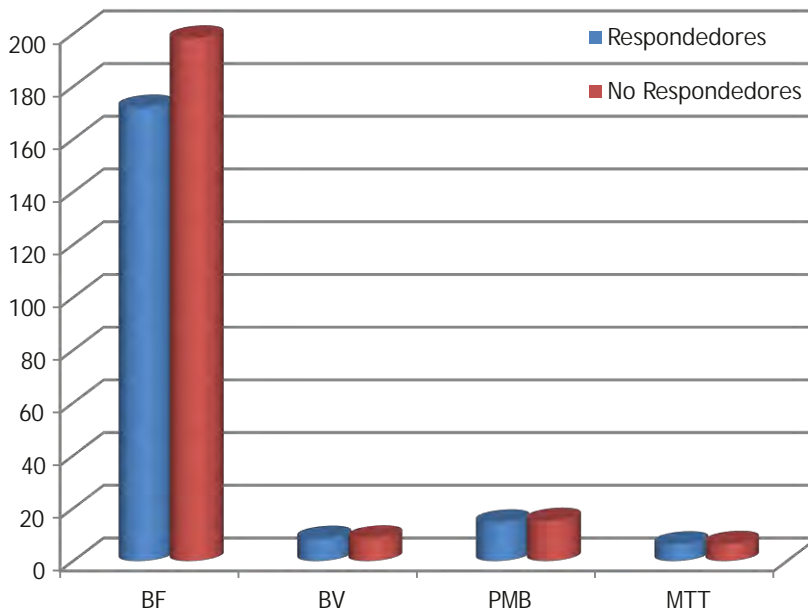


Figura 36. Representación comparativa de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento en los pacientes tratados solo con QT

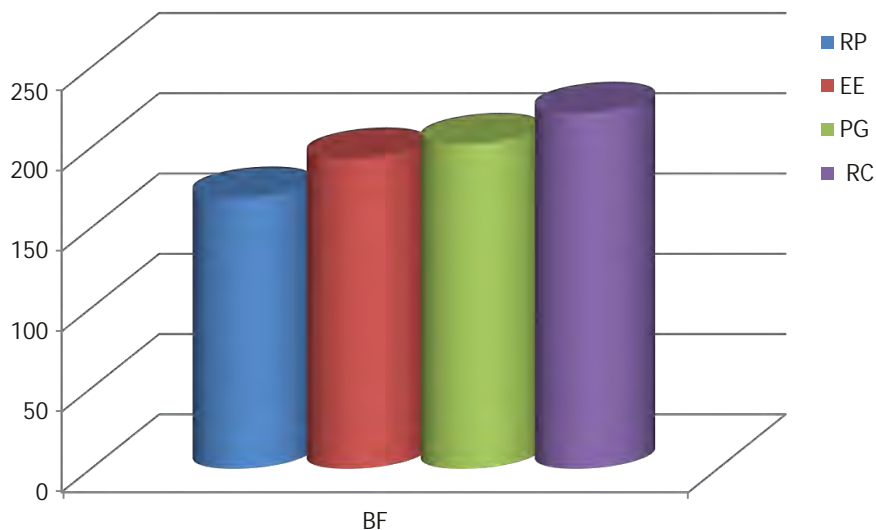


Figura 37. Representación comparativa de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada uno de los niveles de respuesta en los pacientes tratados solo con QT

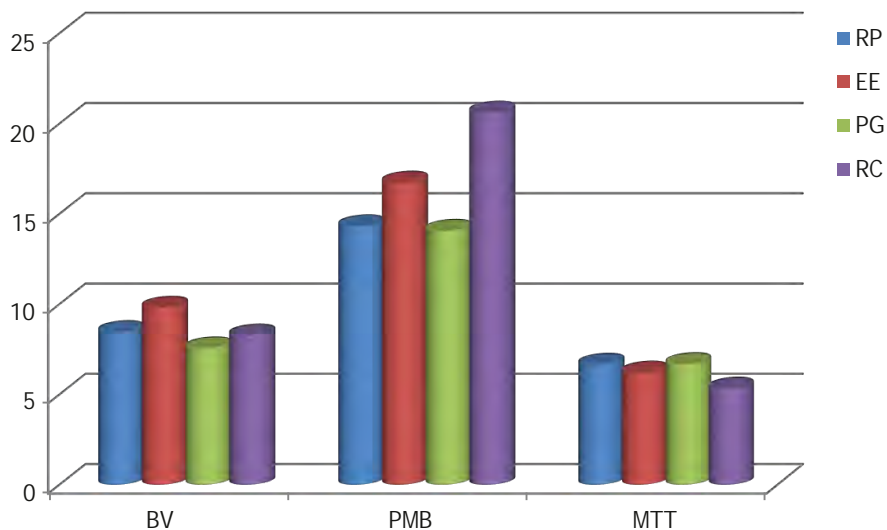


Figura 38. Representación comparativa de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada uno de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento en los pacientes tratados solo con QT

Tabla 19: Valores medios de las variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento en pacientes tratados con QT

QUIMIOTERAPIA					
	R. Completa N=2	R. Parcial N=42	E. Estable N=13	Progresión N=16	p
BF (ml/100ml/min)	221.77±34.8	169.64 ±81.56	193.28 ±108.62	202.36 ±111.23	0.565
BV (ml/100ml)	8.28±0.31	8.47±5.26	9.82±4.19	7.57±3.33	0.646
PMB (ml/100ml/min)	20.63±7.50	14.33±6.01	16.75±4.44	14.08±7.45	0.321
TTM (s)	6.40±2.49	6.66±3.59	6.23±2.52	6.70±4.42	0.957

N: Número de casos; **BF**: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV**: Volumen sanguíneo; **PMB**: Permeabilidad vascular; **TTM**: Tiempo de tránsito medio

Tampoco hubo diferencias en el tamaño 59.93 vs 57.09, volumen 93.03 vs 92.13 y edad 66.62 vs 63.11.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los dos pacientes con carcinoma epidermoide en remisión completa presentaron los valores más altos de BF y PMB. Los valores de BF se muestran en la Figura 37.

Como puede apreciarse en la Tabla 19 y en la Figura 38, en los pacientes en progresión existe una tendencia a presentar los valores mas bajos de BV y en los pacientes en remisión completa los valores mas altos de PMB, pero las diferencias no fueron significativas para ninguno de los cuatro niveles de respuesta.

4.6 CAMBIOS EN LAS VARIABLES DE PERFUSIÓN TRAS EL TRATAMIENTO CON QT y/o RT

A 53 pacientes se les realizó un estudio de P-TC basal y un estudio de P-TC el mismo día que la primera TC de control tras tratamiento con QT/RT.

4.6.1 Características de la muestra de estudio

Fueron 42 hombres (79.2%) y 11 mujeres (20.8%) con una edad media de 62.4 ± 9.9 años (rango 35 a 79 años) (Tabla 20).

Tabla 20. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Histología	Estadio	Tratamiento
Adenocarcinoma 28	IIB 3	QT 47
Epidermoide 16	IIIA 7	QT y RT 6
Indiferenciado 5	IIIB 11	
Célula Grande 3	IV 32	
Neuroendocrino 1		

La mayoría de los tumores (52.8%) fueron adenocarcinomas, seguidos de carcinomas epidermoides (30.2%), carcinomas indiferenciados (8.4%), carcinomas de célula grande (5.7%) y tumores neuroendocrinos (1.9%).

El 60.4% de los tumores estaban en estadio IV, el 20.8% en estadio IIIB, el 13.2% en estadio IIIA y un 5.7% en estadio IIB.

La mayoría de los pacientes (88.7%), recibieron tratamiento de primera línea solo con QT, con protocolos basados en platino y derivados y 6 pacientes recibieron RT concomitante (11.3%).

La media del diámetro máximo de los tumores en el plano axial (diámetro RECIST) fue de 58.17 mm (Rango 20-115 mm) y el volumen medio obtenido de forma automática fue de 107.43 cc (Rango 1- 605 cc) (Tabla 21).

El tiempo transcurrido entre el estudio de perfusión basal y el inicio del tratamiento con quimioterapia osciló entre 8 y 82 días, con una media de 29.37 ± 15.8 días. El tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con QT y el estudio de perfusión tras el tratamiento (Control 1) osciló entre 23 y 138 días, con una media de 64.66 ± 28.9 días (Tabla 21).

En la primera TC de control tras el tratamiento, siguiendo los criterios RECIST, se clasificaron como respondedores 30 pacientes en respuesta parcial y como no respondedores 23 (Enfermedad estable

Tabla 21. Características de los tumores a los que se hizo un estudio de perfusión tras el tratamiento

	Media± DS	Rango
Diámetro RECIST(mm)	58.17±23	15 115
Volumen (cc)	107.07±138	1 605
P TC Basal Inicio QT(días)	29.37±15.8	8 82
Inicio QT P TC Control(días)	64.66±28.9	23 138

DS: Desviación Típica; **QT:** Quimioterapia; **P TC:** Perfusión por Tomografía Computarizada

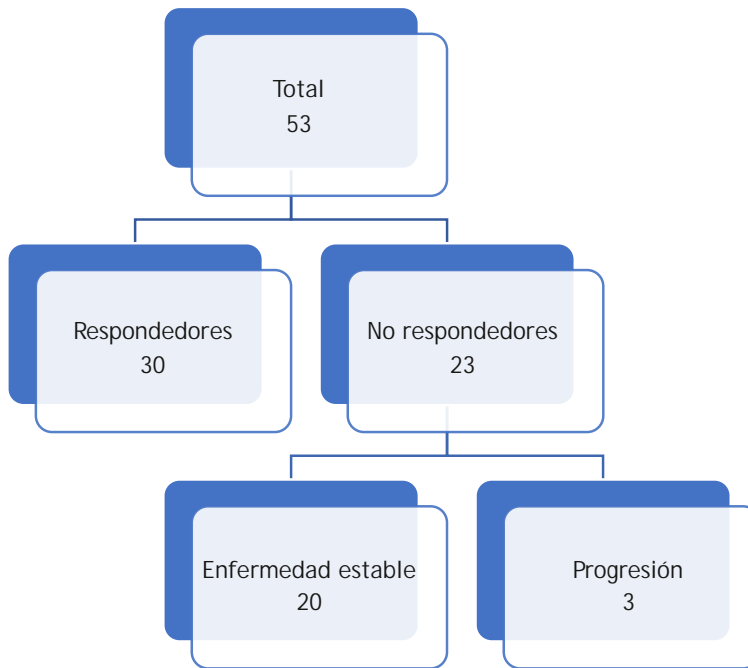


Figura 39. Diagrama de flujo de los pacientes a los que se les realiza un estudio de P TC después del tratamiento

20, Progresión 3). Los pacientes en respuesta completa fueron excluidos, por no ser posible realizar el estudio de perfusión de control. En la Figura 39 se representa el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en esta parte del estudio.

Aplicando las gráficas de comparación de cuantiles, como puede apreciarse en la Figura 40, las variables BF, BV, PMB y TTM, siguen una distribución Normal y BF casi Normal, por lo que se utilizan pruebas paramétricas para los cálculos estadísticos.

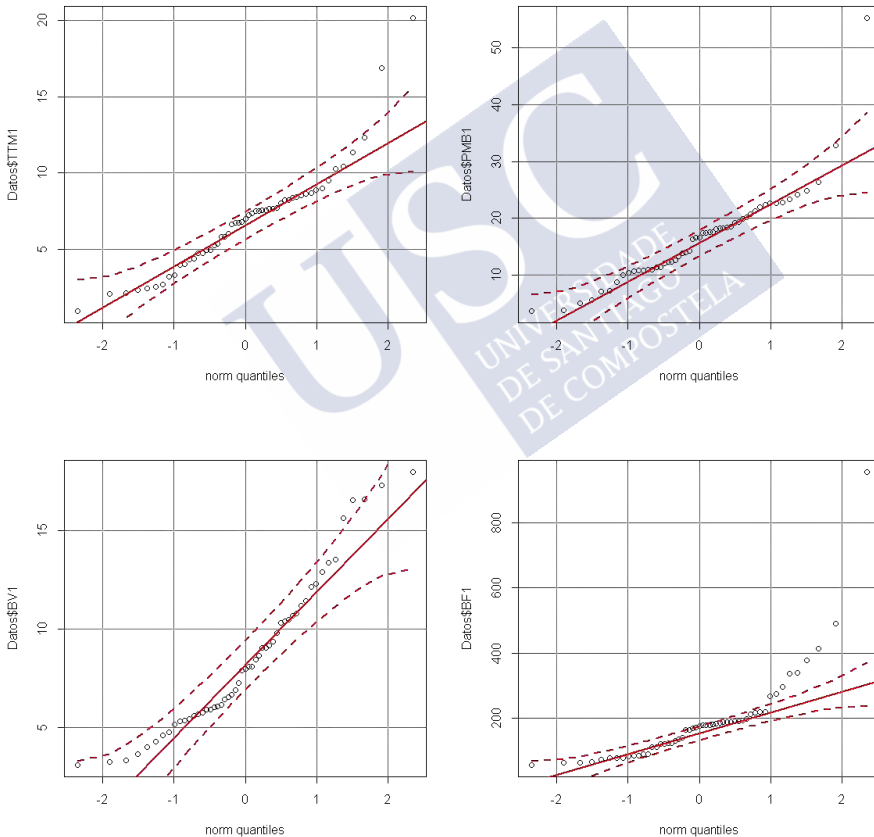


Figura 40. Graficas de comparación de cuantiles para las variables, BF, BV, PMB y TTM

Tabla 22: Características de los pacientes en el grupo respondedores y no respondedores

	Respondedores N=30	No respondedores N=23	p
Edad (años)	60.36±10.07	65.13±9.18	0.462
P TC Basal Inicio QT (días)	29.26±16.61	30.34±14.82	0.803
Inicio QT P TC Control1 (días)	74.33±29.88	52.04±21.56	0.002
Diámetro RECIST (mm)	59.80±23.66	56.04±22.58	0.559
Volumen (cc)	119.56±154.37	90.78±115.81	0.441

N: Número de pacientes; **P TC**: Perfusión por Tomografía computarizada; **QT**: Quimioterapia

En la tabla 22 se representan las características de los pacientes incluidos en el grupo de respondedores y no respondedores.

No hubo diferencias significativas entre respondedores y no respondedores en cuanto a la edad de los pacientes, diámetro y volumen del tumor ni tiempo transcurrido entre el estudio de perfusión basal y el inicio del tratamiento con quimioterapia. En los pacientes que respondieron al tratamiento el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con QT y el estudio de perfusión de control fue significativamente más largo que en los que no respondieron, con una media de 74.33 vs 52.04 días ($p = 0.002$).

En el estudio basal no hubo diferencias significativas en las variables de perfusión entre respondedores y no respondedores BF: 162.00 vs 225.87, $p = 0.142$ BV: 8.13 vs 9.04, $p = 0.42$ PMB: 15.48 vs 17.85 $p = 0.340$ TTM: 7.05 vs 6.58, $p = 0.64$. Tampoco hubo diferencia en función de los niveles de respuesta según RECIST 1.1 BF, $p = 0.208$ BV, $p = 0.494$ PMB $p = 0.587$ TTM, $p = 0.727$.

4.6.2 Relación con la respuesta al tratamiento

Se calcularon los valores de las variables de perfusión en el estudio de perfusión basal (Basal) y en el primer estudio de perfusión tras el tratamiento (Control 1) y se compararon entre sí mediante el test t para muestras dependientes (Tabla 23).

Tabla 23: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y en el Control 1

N=53	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	189.71±141.78	170.91±100.70	0.334
BV (ml/100ml)	8.52±3.85	7.01±3.36	0.002
PMB (ml/100ml/min)	16.51±8.22	15.09±9.01	0.353
TTM (s)	6.85±3.47	5.89±2.39	0.027
Diámetro RECIST (mm)	58.16±23.05	47.00±21.38	<0.001
Volumen (cc)	107.07±138.46	54.56±83.60	<0.001

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

Los valores medios de todas las variables de perfusión fueron menores en el estudio de perfusión tras el tratamiento que en el estudio Basal y esa diferencia fue estadísticamente significativa para BV y TTM (Tabla 23).

Tanto el diámetro RECIST como el volumen disminuyeron en el Control con respecto al estudio Basal de manera muy significativa ($p < 0.000$).

Tabla 24: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en los pacientes que no respondieron al tratamiento

No respondedores N=23			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	225.87±191.45	192.02±111.47	0.388
BV (ml/100ml)	9.04±4.64	7.79±3.74	0.143
PMB (ml/100ml/min)	17.85±10.66	16.68±9.88	0.690
TTM (s)	6.58±3.95	5.96±2.46	0.371
Diámetro RECIST (mm)	56.04±22.58	54.82±23.28	0.234
Volumen (cc)	90.78±115.81	72.39±106.74	0.044

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

Se compararon los valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 de los pacientes que no respondieron al tratamiento. Fueron 23 pacientes, con una edad media de 65.13 años (Rango 46-79 años). El diámetro RECIST medio en el estudio Basal fue de 56.04 ± 22.58 mm (Rango 20-100 mm). El tiempo medio transcurrido entre el estudio de perfusión Basal y el inicio del tratamiento fue de 30 ± 14 días (Rango 11-79 días) y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta el estudio de perfusión de Control fue de 52 ± 21 días (Rango 28-94 días) (Tabla 24).

En los pacientes clasificados como no respondedores se produce una leve disminución en todas las variables de perfusión en el Control 1 con respecto al estudio Basal que no es estadísticamente significativa (Figura 41).

El diámetro RECIST es similar en los dos grupos. En el Control 1 hay una disminución significativa del volumen de la lesión ($p = 0.044$). El volumen no se utiliza como criterio de respuesta.

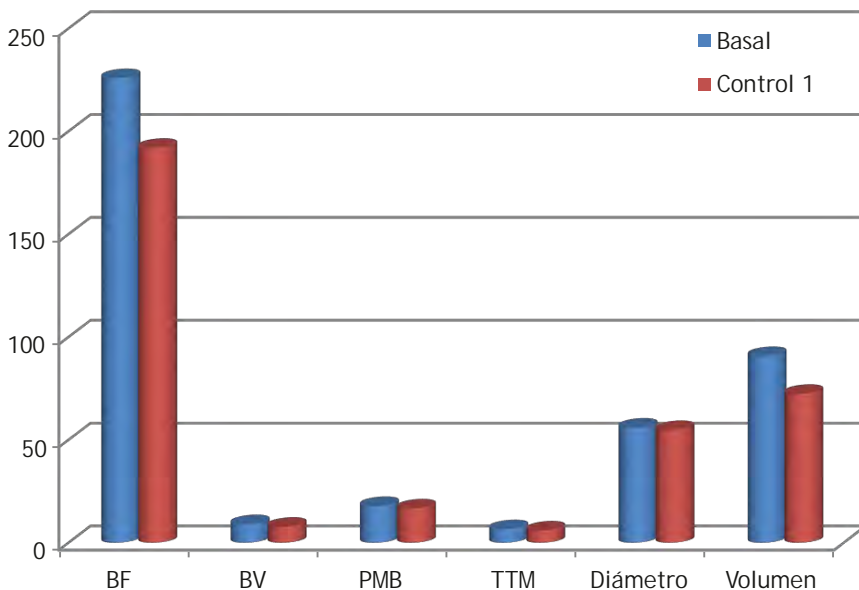


Figura 41. Representación comparativa de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes no respondedores

Tabla 25: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en los pacientes que respondieron al tratamiento

Respondedores N=30			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	162.00±78.77	154.74±90.18	0.681
BV (ml/100ml)	8.13±3.14	6.4±2.97	0.006
PMB (ml/100ml/min)	15.48±5.71	13.87±8.25	0.307
TTM (s)	7.05±3.10	5.83±2.37	0.031
Diámetro RECIST (mm)	59.80±23.66	41±17.95	<0.000
Volumen (cc)	120.19±153.98	44.62±59.81	<0.000

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

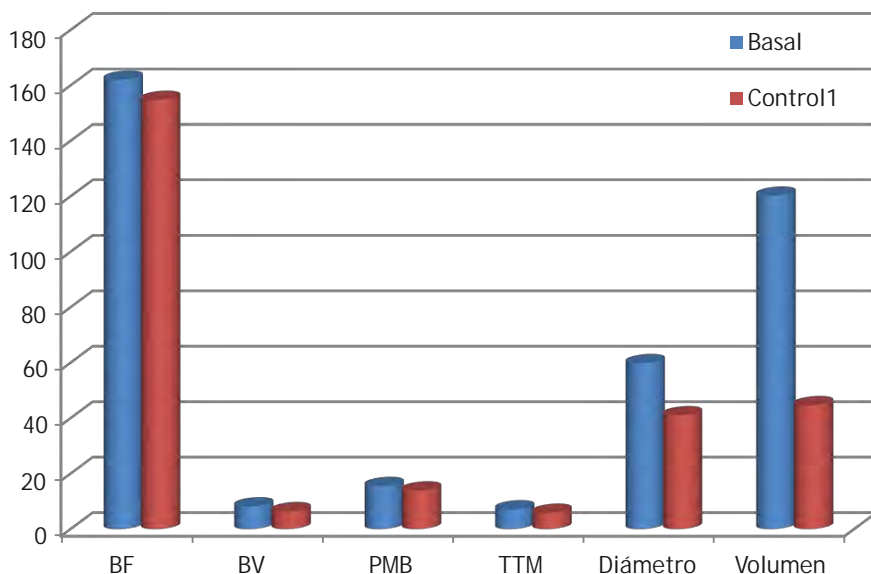


Figura 42: Representación comparativa de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes respondedores

Se compararon los valores de las variables de perfusión entre el estudio Basal y el Control 1 en los pacientes que respondieron al tratamiento. Fueron 30 pacientes con una edad media de 60.36 ± 10.07 años (Rango 35-78 años). El diámetro RECIST medio en el estudio basal fue de 59.80 ± 23.66 mm (Rango 20-115 mm). El tiempo medio transcurrido entre el estudio de perfusión Basal y el inicio del tratamiento fue de 29 ± 16 días (Rango 8-82 días) y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta el estudio de perfusión de control fue de 74 ± 29 días (Rango 23-138 días) (Tabla 25).

Se encontraron diferencias significativas en los valores de BV y TTM antes y después del tratamiento. Los valores de BV fueron significativamente más bajos en el Control 1 con respecto al Basal, 8.13 vs 6.4 ml/100ml ($p = 0.006$). Los valores de TTM también fueron significativamente más bajos en el Control 1 con respecto al Basal 7.05 vs 5.83 s ($p = 0.031$).

La media de BV disminuyó un 21 % en los pacientes que respondieron al tratamiento y un 14% en los que no respondieron. El descenso del TTM fue del 17% en los respondedores, frente al 9% en los no respondedores. La PMB disminuyó un 10% en los respondedores y un 9% en los no respondedores. En cambio, BF presentó un descenso del 5% en los pacientes que respondieron al tratamiento, menor que en los que no respondieron en los disminuyó un 15%.

En la Figura 42 se puede ver que en los pacientes clasificados como respondedores se produce una disminución en los valores de BF y PMB en el Control 1 con respecto al estudio Basal que no es significativa ($p = 0.681$ y $p = 0.307$ respectivamente).

Los cambios tanto en el diámetro RECIST como en el volumen son muy significativos ($p < 0.000$ en ambos casos).

4.6.3 Relación con respuesta parcial, enfermedad estable y progresión

Se evaluaron los cambios en las variables de perfusión en función de los tres niveles de respuesta al tratamiento según RECIST1.1,

Respuesta Parcial, Enfermedad Estable y Progresión (Tabla 26).

En los pacientes en Respuesta Parcial hay una disminución estadísticamente significativa de BV y TTM en el estudio de Control con respecto al estudio Basal ($p = 0.006$ y $p = 0.031$ respectivamente).

En los pacientes con Enfermedad Estable hay una tendencia a la disminución de todas las variables de perfusión en el estudio Control que no es significativa para ninguna de ellos.

En el gráfico de la Figura 43 se puede observar que, en los pacientes con Enfermedad Estable se produce la mayor disminución en los valores de BF en el Control 1 (BF2) con respecto al estudio Basal (BF1), del 16.6% que no es significativa ($p = 0.391$). La diferencia en los pacientes con Respuesta Parcial es del 5% ($p = 0.681$). En los pacientes en Progresión no hay cambios en los valores de BF en el estudio Control con respecto al estudio Basal: 171.69 vs 170.41 ml/100ml/min.

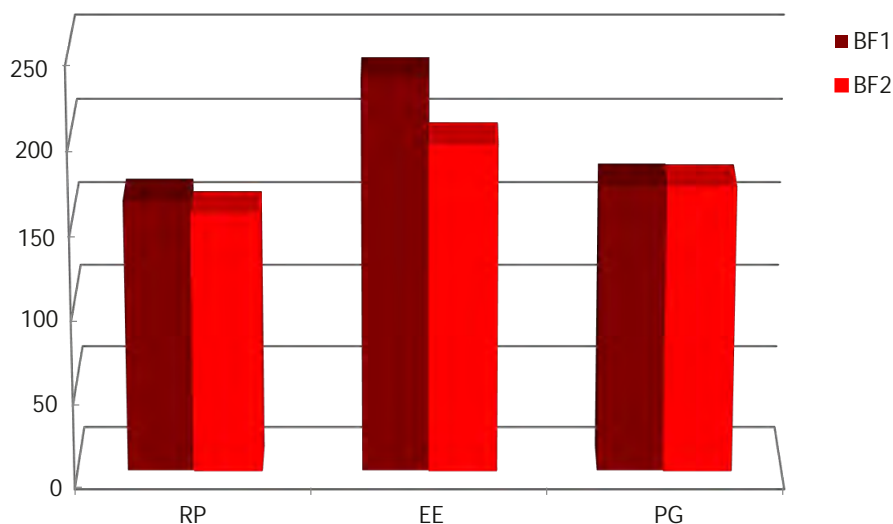


Figura 43: Representación comparativa de los cambios en BF en función de la respuesta al tratamiento en el estudio basal (BF1) y control (BF2)

En la Figura 44, se puede observar que hay una tendencia a la disminución de los valores medios de PMB en el estudio de Control,

Tabla 26: Valores medios de las variables de perfusión en los pacientes en Respuesta Parcial, Enfermedad estable y Progresión

Respuesta parcial (n = 30)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	162.0 ± 78.8	154.7 ± 90.2	0.681
BV (ml/100ml)	8.1 ± 3.1	6.4 ± 3.0	0.006
PMB (ml/100ml/min)	15.5 ± 5.7	13.9 ± 8.3	0.307
TTM (s)	7.1 ± 3.1	5.8 ± 2.4	0.031
Diámetro RECIST (mm)	59.8 ± 23.7	41.0 ± 18.0	0.000
Volumen (cc)	120.2 ± 154.0	44.6 ± 59.8	0.000
Enfermedad estable (n = 20)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	234.0 ± 199.0	195.3 ± 111.8	0.391
BV (ml/100ml)	9.3 ± 4.9	7.9 ± 3.7	0.137
PMB (ml/100ml/min)	17.8 ± 11.3	16.5 ± 10.2	0.709
TTM (s)	6.4 ± 4.1	5.8 ± 2.3	0.456
Diámetro RECIST (mm)	55.7 ± 23.4	53.3 ± 23.2	0.007
Volumen (cc)	90.4 ± 122.3	64.3 ± 108.0	0.006
Progresión (n = 3)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	171.7 ± 146.2	170.41±130.3	0.968
BV (ml/100ml)	7.3 ± 2.8	7.3 ± 4.8	0.975
PMB (ml/100ml/min)	18.3 ± 6.5	17.7 ± 9.6	0.809
TTM (s)	7.8 ± 3.5	7.0 ± 3.6	0.465
Diámetro RECIST (mm)	58.7 ± 20.4	65.0 ± 26.2	0.210
Volumen (cc)	93.3 ± 73.4	126.7 ± 97.6	0.145

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

para todos los niveles de respuesta. En los pacientes en Respuesta Parcial se produce un descenso del 10% ($p = 0.307$). En los pacientes con Enfermedad Estable o en Progresión la diferencia entre el estudio de Control y el estudio Basal fue mínima y no significativa.

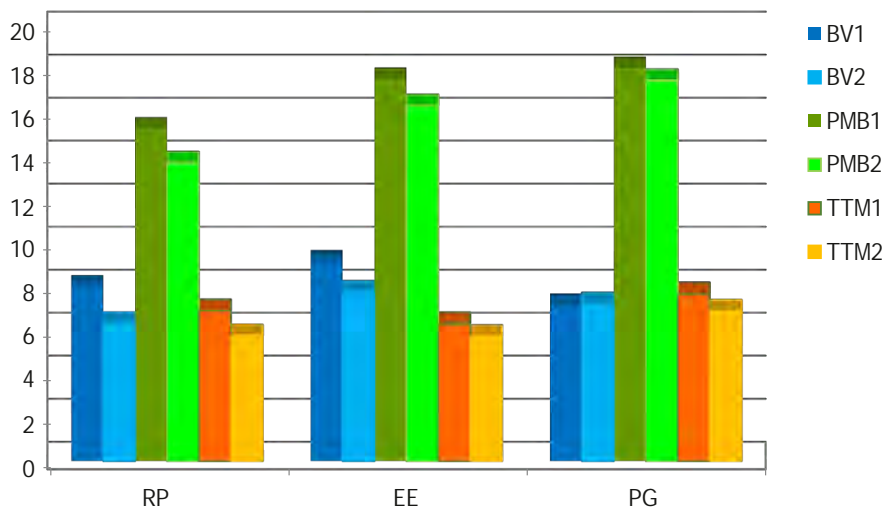


Figura 44. Representación comparativa de los cambios en BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento en el estudio basal (BV1, PMB1 y TTM1) y en el control (BV2, PMB2 y TTM2)

Los pacientes en Respuesta Parcial presentaron una disminución de BV del 21% en el Control tras tratamiento con respecto al Basal, que es estadísticamente significativa ($p = 0.006$). Los pacientes con Enfermedad Estable presentaron una disminución de BV del 15%, no significativa ($p = 0.137$). Los valores medios de BV prácticamente no variaron en los pacientes en Progresión.

El TTM disminuye un 17% en los pacientes con Respuesta Parcial, 7.05 vs 5.83 s, que es estadísticamente significativa ($p = 0.031$). En los pacientes con Enfermedad Estable disminuye un 9% y en los pacientes en Progresión un 10%.

4.6.4 Relación con la respuesta en adenocarcinomas

Se evaluaron los cambios en las variables de perfusión, antes y después del tratamiento, para el subtipo adenocarcinoma. Fueron 28 pacientes, de los cuales fueron clasificados como respondedores 16 (Respuesta parcial) y como no respondedores 12 (Enfermedad estable 9, Progresión 3) (Tabla 27).

Presentaron Respuesta Parcial al tratamiento 16 pacientes con edad media 58.06 ± 11.34 años (rango 35-76 años). El tiempo medio transcurrido desde el estudio de perfusión basal hasta el inicio del tratamiento fue de 36 ± 17 días (Rango 20-38 días) y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el segundo estudio de perfusión (Control 1) fue de 81 ± 31 días (Rango 34-138 días). Encontramos cambios significativos en el diámetro RECIST y en el volumen del tumor. Se observó una disminución de todas las variables de perfusión en el estudio Control con respecto al Basal, que no fue significativa para ninguno de ellos.

Fueron clasificados como Enfermedad Estable 9 pacientes, con edad media 63.66 ± 6.78 años (52-71 años). El tiempo medio transcurrido desde el estudio de perfusión basal hasta el inicio del tratamiento fue de 24 ± 9 días (Rango 14-44 días) y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el segundo estudio de perfusión (Control 1) fue de 55 ± 17 días (Rango 33-93 días). Se encontraron cambios significativos en el diámetro RECIST ($p = 0.041$) pero no en el volumen del tumor ($p = 0.137$). Se observó una disminución de todas las variables de perfusión en el estudio Control con respecto al Basal, que no fue significativa para ninguna de ellas.

Los tres pacientes con Progresión presentaron mínimos cambios en los valores de todas las variables, en el estudio Control con respecto al Basal.

En la Figura 45 se puede apreciar que tras el tratamiento se produce una disminución en los valores de BF con respecto al estudio Basal del 11% en los pacientes con Respuesta Parcial, del 20% en los pacientes con Enfermedad Estable y prácticamente no hay cambios en los pacientes en progresión, 171,79 vs 170,41 ml/100ml/min. Nótese

Tabla 27. Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en función de la respuesta al tratamiento, según RECIST1.1 para el subtipo adenocarcinoma

Respuesta parcial (n = 16)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	157.7±87.6	139.9± 85.0	0.467
BV (ml/100ml)	7.5 ± 3.3	6.8 ± 3.0	0.397
PMB (ml/100ml/min)	15.3 ± 5.6	15.1 ± 7.7	0.913
TTM (s)	6.7 ± 3.25	6.4 ± 2.3	0.710
Diámetro RECIST (mm)	58.1 ± 25.3	41.4±19.3	0.000
Volumen (cc)	99.6±163.9	35.7± 62.9	0.051
Enfermedad estable (n = 9)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	240.3±274	192.1±115.8	0.639
BV (ml/100ml)	9.0 ± 4.9	7.9 ± 2.8	0.572
PMB (ml/100ml/min)	20.2 ±13.9	16.6 ± 6.1	0.491
TTM (s)	6.3 ± 1.6	5.8 ± 2.0	0.350
Diámetro RECIST (mm)	54.2± 25.0	51 ± 24.92	0.041
Volumen (cc)	125.0±168	96.6±150	0.137
Progresión (n = 3)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	171.7±146.2	170.4±130.3	0.968
BV (ml/100ml)	7.3 ± 2.8	7.3 ± 4.8	0.975
PMB (ml/100ml/min)	18.3 ± 6.5	17.7 ± 9.6	0.809
TTM (s)	7.8 ± 3.5	7.0 ± 3.6	0.465
Diámetro RECIST (mm)	58.7 ± 20.4	65.0 ± 26.2	0.210
Volumen (cc)	93.3 ± 73.4	126.7 ± 97.6	0.145

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

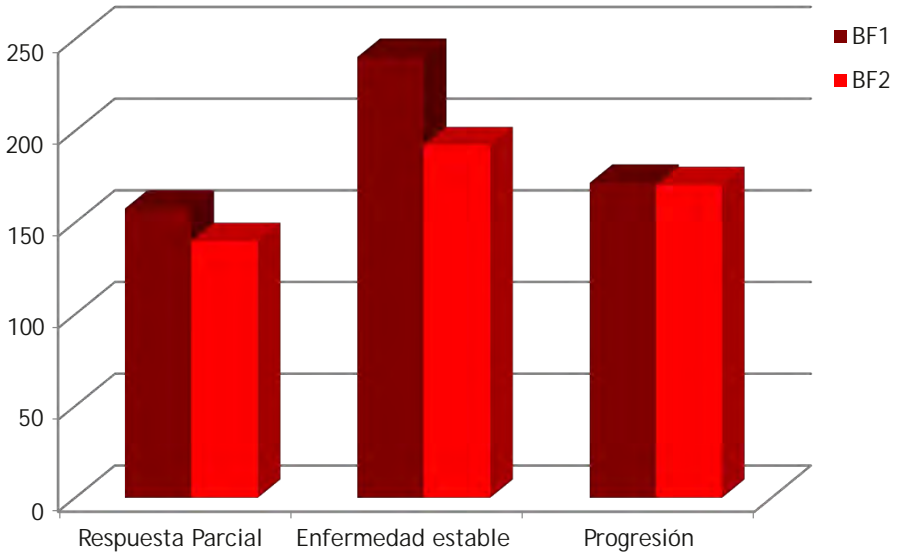


Figura 45. Gráfico comparativo de los cambios en la variable BF en función de la respuesta al tratamiento en el estudio Basal (BF1) y en el Control (BF2) en adenocarcinomas

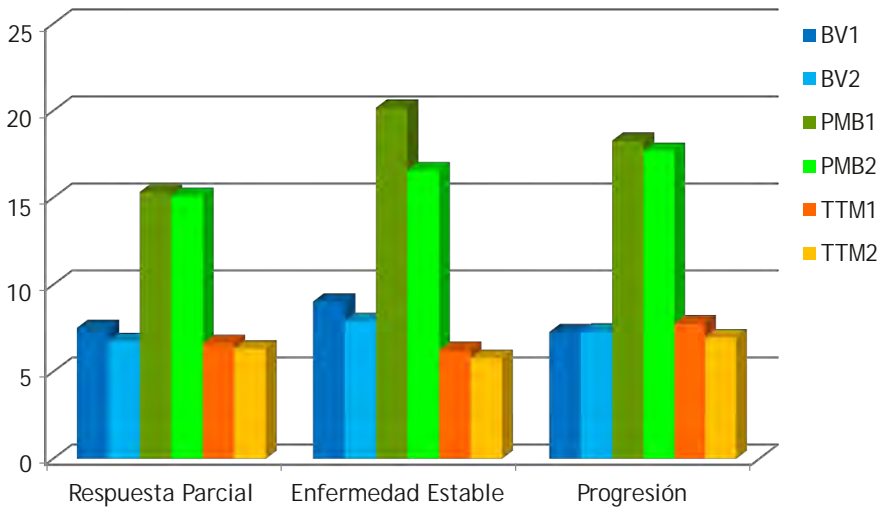


Figura 46: Gráfico comparativo de los cambios en las variables BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento en el estudio Basal (BV1, PMB1, TTM1) y en el Control (BV2, PMB2, TTM2) en adenocarcinomas

además como los valores de BF, tanto en el estudio Basal como en el Control, muestran una tendencia a ser más altos en los pacientes con Enfermedad Estable.

En la Figura 46, se puede ver como los cambios en los valores de BV tras el tratamiento son similares en los pacientes con Respuesta Parcial y Enfermedad Estable, del 10% y 11 % respectivamente, y prácticamente no varían en los pacientes en Progresión.

La PMB disminuye un 20% en los pacientes con Enfermedad Estable, un 1.4% en los pacientes con Respuesta Parcial y un 3% en los pacientes en Progresión.

El TTM disminuye un 4.6% en los pacientes con Respuesta Parcial, un 7.5% en los pacientes con Enfermedad Estable y un 10.4% en los pacientes en Progresión.

De los nueve pacientes con Enfermedad Estable 7 estaban en estadio IV, y de estos, 3 fueron clasificados también como Enfermedad Estable en el segundo control de TC tras tratamiento y en el resto no se llegó a realizar un segundo control de TC. Un paciente estaba en estadio IIIA y presentó Respuesta Parcial al tratamiento en el segundo control y un paciente estaba en estadio IIIB y presentó Progresión de la enfermedad en el segundo Control. El paciente en respuesta parcial tras el tratamiento presentó un descenso de la PMB del 37%, de BF del 16%, del TTM del 19.5% y de BV del 3.5%. El paciente que progresó tuvo un aumento de BF del 3.2%, de la PMB del 11% y un descenso de BV del 20% y del TTM del 17.5%.

4.6.5 Relación con la respuesta en epidermoides

Se evaluaron los cambios en las variables de perfusión antes y después del tratamiento para el subtipo histológico carcinoma epidermoide. Fueron 16 pacientes, de los cuales, fueron clasificados como respondedores 10 (Respuesta Parcial) y como no respondedores 6 (Enfermedad Estable).

En la tabla 28, se representan los valores de las variables de perfusión, en el estudio de perfusión Basal y en el Control 1, de los pacientes clasificados como enfermedad estable. Fueron 6 pacientes

con edad media 74.6 ± 4.58 años (67-79 años). El tiempo transcurrido desde el estudio de perfusión Basal hasta el inicio del tratamiento fue de 30 ± 3 días (Rango 26-35 días) y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el segundo estudio de perfusión (Control 1) fue de 63.66 ± 27.58 días (Rango 28-94 días).

Tabla 28: Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 de los pacientes con carcinoma epidermoide con Enfermedad Estable

EPIDERMOIDE Enfermedad Estable N=6			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	234.85±97.54	165.84±108.71	0.010
BV (ml/100ml)	6.4±2.75	5.17±3.43	0.269
PMB (ml/100ml/min)	16.53±11.53	6.73±4.09	0.036
TTM (s)	3.57±1.74	5.30±2.94	0.267
Diámetro RECIST (mm)	62.50±24.34	59.83±23.92	0.082
Volumen (cc)	57±42.64	22.50±18.94	0.021

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

Tabla 29. Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 de los pacientes con carcinoma epidermoide con Respuesta Parcial

EPIDERMOIDE Respuesta Parcial N=10			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	176.11±76.07	186.46±106.44	0.775
BV (ml/100ml)	8.59±3.31	5.85±2.63	0.007
PMB (ml/100ml/min)	15.91±6.87	11.06±7.04	0.062
TTM (s)	7.54±3.58	5.25±2.73	0.018
Diámetro RECIST (mm)	54.50±21.37	35.70±15.67	0.002
Volumen (cc)	142.50±171.77	56.100±62.60	0.038

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

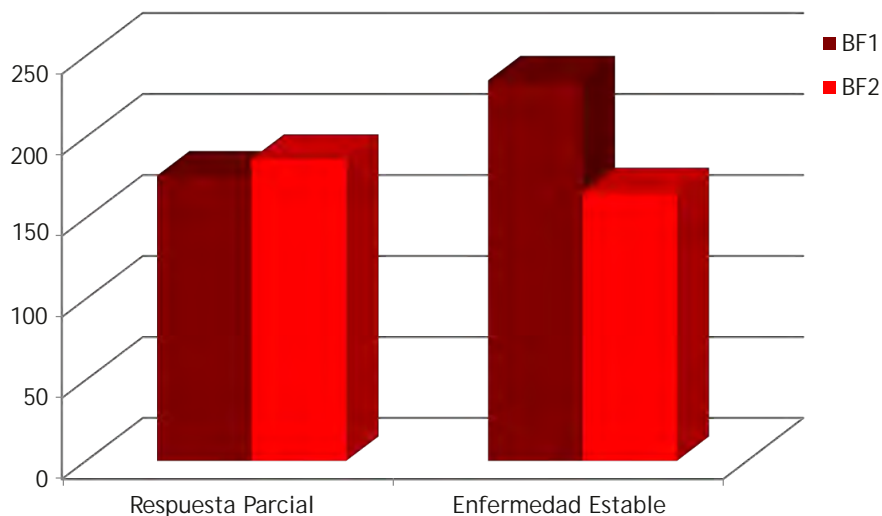


Figura 47. Representación comparativa de los cambios de BF en pacientes respondedores y no respondedores para el subtipo histológico carcinoma epidermoide en el estudio basal (BF1) y control (BF2)

En el estudio de perfusión realizado tras el tratamiento no hay cambios significativos en el diámetro RECIST pero el volumen disminuye de forma significativa ($p = 0.021$). Se encuentra una disminución en los valores de todas las variables de perfusión con respecto al estudio de perfusión basal, que es estadísticamente significativa para BF ($p = 0.010$) que disminuye un 29% y PMB ($p = 0.036$) que disminuye un 59%.

La variable BV disminuye un 19 % tras el tratamiento, pero la diferencia no es significativa ($p = 0.269$). El TTM es la única variable que aumenta tras el tratamiento, un 48%, aunque no es significativo.

En la tabla 29 se representan los valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y en el Control 1 de los pacientes con Respuesta Parcial al tratamiento, para el subtipo histológico carcinoma epidermoide. Fueron 10 pacientes, con edad media 74.6 ± 4.58 años (67-79 años). El tiempo transcurrido desde el estudio de perfusión Basal hasta el inicio del tratamiento fue de 30 ± 3 días (Rango 26-35

días) y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el segundo estudio de perfusión (Control 1) fue de 63.66 ± 27.58 días (Rango 28-94 días).

Los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una disminución significativa de BV y TTM en el Control 1 con respecto al estudio Basal ($p = 0.007$ y $p = 0.018$ respectivamente). BV disminuyó un 32% y TTM un 30%. La PMB disminuyó un 30% en el estudio tras tratamiento, acercándose a la significación estadística ($p = 0.062$). La variable BF presentó un aumento no significativo, del 5% en el estudio de Control con respecto al Basal.

En la Figura 47 se aprecia como los valores de BF muestran tendencia a aumentar mínimamente tras el tratamiento en los pacientes en respuesta y, por el contrario, disminuyen en un 29% en los pacientes que no respondieron al tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.010$).

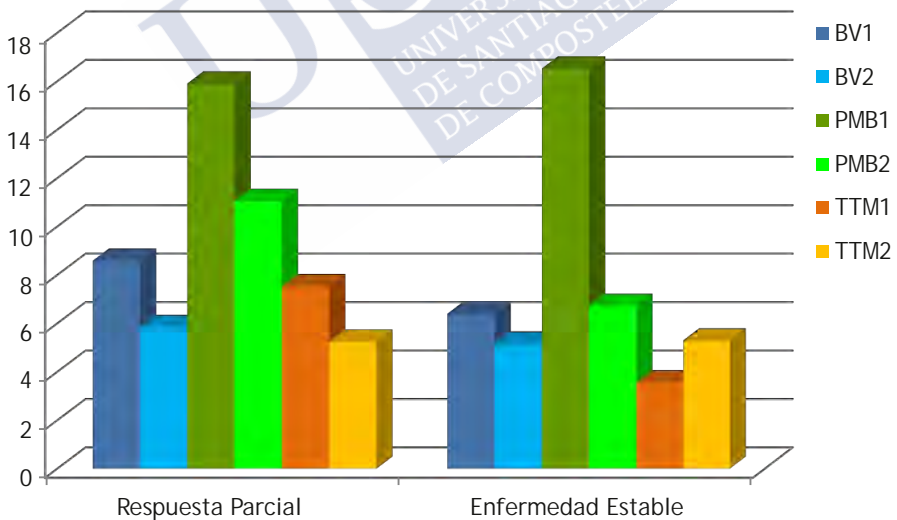


Figura 48. Representación comparativa de los cambios en BV, PMB y TTM en respondedores y no respondedores para e subtipo histológico carcinoma epidermoide en el estudio basal (BV1, PMB1, TTM1) y en el control (BV2, PMB2, TTM2)

En la Figura 48 se aprecia como en ambos grupos se produce disminución de la PMB tras el tratamiento pero esta disminución es mayor en los pacientes con enfermedad estable, 59% vs 30 %. En los dos grupos se produce disminución de BV tras el tratamiento que es mayor en los pacientes con respuesta parcial, 32% vs 19%. El TTM disminuye un 30% en los pacientes con respuesta parcial y aumenta en un 48% en los pacientes con enfermedad estable.

De los seis pacientes clasificados como enfermedad estable 5 estaban en estadio IV y 1 en estadio IIIA. En la segunda TC de control tras el tratamiento 4 de estos pacientes fueron clasificados de nuevo como enfermedad estable y dos como progresión. El comportamiento de las variables de perfusión en estos dos grupos fue variable.

Todos los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con RT presentaron respuesta parcial en el primer control de TC. Se encontró una tendencia al descenso de todas las variables de perfusión en el estudio de control con respecto al basal, que fue significativa sólo para BV: 5.4 ± 1.5 vs 9.3 ± 2.8 ml/100ml ($p = 0.009$). En el resto no hubo diferencias significativas BF: 138 ± 60.7 vs 207 ± 130.9 ml/100ml/min ($p = 0.180$) PMB: 10.2 ± 6.05 vs 14 ± 8.3 ml/100ml/min ($p = 0.226$) y TTM: 6.8 ± 3.4 vs 8.5 ± 4.3 s ($p = 0.210$).

4.6.6 Cambios después del tratamiento con QT

Los 47 pacientes tratados solo con QT presentaron una disminución de todos los valores de perfusión tras el tratamiento que fue significativa solo para BV ($p = 0.024$). El TTM se acercó a la significación estadística ($p = 0.062$) (Tabla 30).

4.6.7 Relación con los cambios en el tamaño y en el volumen

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson se estudió si los cambios en las variables de perfusión se correlacionan con cambios en el diámetro RECIST o en el volumen (Tabla 31).

Lógicamente, los cambios en el tamaño entre el estudio de Control y el estudio Basal se correlacionan con los cambios en el volumen tumoral ($p = 0.002$). No hubo correlación significativa entre

los cambios en el tamaño y el volumen del tumor y los cambios en los valores de ninguna de las variables de perfusión evaluadas en este estudio ($p > 0.05$).

Tabla 30: Valores de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes tratados con Quimioterapia

QUIMIOTERAPIA (N=47)			
	Basal	Control 1	P
BF (ml/100ml/min)	187.50±143.84	175.11±104.42	0.557
BV (ml/100ml)	8.42±3.98	7.22±3.48	0.024
PMB (ml/100ml/min)	16.83±8.25	15.71±9.18	0.509
TTM (s)	6.63±3.34	5.76±2.26	0.062
Diámetro RECIST (mm)	56.61±22.91	46.97±21.64	0.000
Volumen (cc)	103.05±134.02	54.41±86.98	0.000

BF: Velocidad de flujo sanguíneo; **BV:** Volumen sanguíneo; **PMB:** Permeabilidad vascular; **TTM:** Tiempo de tránsito medio

Tabla 31. Correlación entre los cambios en el diámetro RECIST y el volumen tumoral y los cambios en los diferentes variables de perfusión

		Dif.BF	Dif.BV	Dif.PMB	Dif.TTM	Dif. VOL
Dif. VOLUMEN	Correlación de Pearson	r= 076	r= 019	r= 008	r=012	
	Sig. (bilateral)	p=0.589	p=0.895	p=0.957	p=0.933	
Dif. TAMAÑO	Correlación de Pearson	r= 134	r=168	r=133	r=171	r=414
	Sig. (bilateral)	p=0.340	p=0.228	p=0.344	p=0.220	0.002

Dif.BF=BF2 BF1; Dif.BV=BV2 BV1; Dif.PMB=PMB2 PMB1; Dif.TTM=TTM2 TTM1; Dif.TAMAÑO=TAMAÑO2 TAMAÑO1; Dif.VOLUMEN=VOLUMEN2 VOLUMEN1



5 DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es un grave problema de salud pública dado que representa el 13-20% de todos los diagnósticos de cáncer y es en la actualidad la causa más frecuente de muerte por neoplasia. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento la supervivencia a los 5 años en los pacientes con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico está por debajo del 10%¹.

El factor de riesgo más importante es el tabaco que en nuestro estudio estaba presente en el 90 % de los pacientes con un consumo medio de 54 paquetes por año. La mayor parte de los tumores en pacientes no fumadores ocurrieron en mujeres (64.28%) y fueron 12 adenocarcinomas, 2 tumores carcinoides y sólo un epidermoide. El 17 % de los pacientes tenían antecedentes familiares de neoplasia de pulmón y el 14.7 % tenían o habían tenido otra neoplasia diferente del cáncer de pulmón.

La mayoría de los pacientes eran sintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo el síntoma más frecuente la tos, seguida de la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis. El 36.8% de los pacientes presentaron un cuadro constitucional asociado. El 35.5 % eran asintomáticos y el diagnóstico se hizo por un hallazgo incidental en una radiografía simple o en una TC de tórax realizados por otro motivo o bien en el contexto de estudio de un nódulo pulmonar solitario (4.6 %).

La angiogénesis es un proceso clave en el crecimiento tumoral que determina una serie de características, como su agresividad y su capacidad de respuesta al tratamiento. La densidad de microvasos es el biomarcador directo de la angiogénesis pero, su análisis requiere la obtención de una muestra por métodos invasivos, ya sea la biopsia o la extirpación del tumor. La densidad de microvasos obtenida a partir

de una biopsia solo aporta información de una pequeña parte y no de todo el volumen tumoral. Por ello se hace necesario desarrollar métodos indirectos no invasivos que aporten información sobre la angiogénesis.

El principio fundamental de la perfusión por TC se basa en realizar varias adquisiciones sucesivas de TC sobre una región de interés tras la inyección intravenosa de un medio de contraste iodado. Se registran los cambios temporales de la densidad tisular para obtener una curva densidad-tiempo que representa como el contraste llega, se distribuye y abandona la lesión. Esto podría ser un reflejo de la vascularización y fisiología vascular del tumor, convirtiéndose así en un biomarcador indirecto^{30, 31, 35}. Algunos estudios han demostrado una correlación directa entre las variables de perfusión tumoral por TC y biomarcadores histológicos de angiogénesis como la densidad de microvasos y VEGF en carcinoma de células renales³⁷, tumores endocrinos de páncreas³⁸, carcinomas escamosos de cabeza y cuello³⁹ y carcinoma de colon⁴⁰.

En el cáncer de pulmón se ha visto que una DMV alta se asocia a valores de BF y BV altos y los tumores de alto grado a BF bajos, debido a un aumento del volumen tumoral y de la necrosis⁴¹. En 46 carcinomas de pulmón periféricos tratados con cirugía se encontró una correlación significativa de las variables de perfusión con la DMV⁴². Hay una mayor correlación de DMV y VEGF con BV y tiempo al pico que con BF ya que BF está influenciado por el gasto cardiaco.

El hallazgo patológico de una densidad vascular alta se asocia a un aumento de BF y BV, la inmadurez de la membrana basal vascular a un aumento de la PMB y del producto de extracción de flujo y la presencia de comunicaciones arteriovenosas a una disminución del TTM y a un aumento de BF y BV³⁶. También se ha visto correlación con marcadores de hipoxia tisular ya que el aumento de BF y PMB representan la adaptación del tumor a la hipoxia, lo que conforma un fenotipo tumoral agresivo y resistente al tratamiento²⁵.

Debido a que la TC es la técnica de imagen de elección en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del cáncer de pulmón la

perfusión por TC ha despertado un gran interés como una técnica de imagen de aplicaciones oncológicas que incluyen el diagnóstico, el pronóstico y la predicción y monitorización de la respuesta al tratamiento. Los primeros estudios publicados se centraban en la viabilidad y reproducibilidad de la técnica y estudiaban solo una pequeña zona de interés, sin aportar información de todo el tumor. Los avances tecnológicos, con la introducción de scanner más rápidos, permiten mayores coberturas en el eje z y hacer estudios de perfusión de todo el tumor. De forma paralela, el desarrollo del software permite la corrección del ruido y del movimiento, reduciendo así los artefactos por movimiento respiratorio y por latido cardíaco y facilitando la evaluación de los conjuntos de datos de los estudios de perfusión de una manera relativamente sencilla y rápida^{32, 35, 44}.

Nosotros realizamos un estudio de P-TC a 183 pacientes con cáncer de pulmón no de célula pequeña de los cuales, a 53 se les hizo también un segundo estudio de perfusión tras el tratamiento con QT y/o RT convencional durante la misma exploración que la TC rutinaria de control tras tratamiento. En nuestra experiencia la P-TC de todo el volumen tumoral es una técnica viable, bien tolerada, integrable fácilmente en la práctica clínica del manejo del cáncer de pulmón tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. Modificando adecuadamente los protocolos, el estudio de perfusión puede realizarse durante la misma exploración que el estudio de TC de control habitual tras el tratamiento, sin necesidad de citar al paciente en un día diferente y sin que ello suponga una penalización importante en el flujo de trabajo.

En la mayoría de los casos se pueden obtener estudios de calidad diagnóstica que permiten calcular de forma fiable las diferentes variables de perfusión: solo en un 14% no se obtuvieron estudios de calidad adecuada, 19 por mala calidad técnica y 7 por imposibilidad de independizar el tumor de otras lesiones.

Los principales motivos por los que no se pudieron obtener estudios de buena calidad técnica fueron: artefactos de movimiento respiratorio, especialmente en tumores de pequeño tamaño rodeados

de parénquima pulmonar y artefactos de endurecimiento del haz de rayos, sobre todo en tumores del vértice pulmonar y en tumores próximos a la vena cava superior debido al artefacto del contraste iodado a alta concentración.

Hubo solo 7 casos excluidos por imposibilidad de independizar el tumor de otras lesiones, porque este era uno de los criterios de exclusión. La perfusión no permite diferenciar e independizar claramente el tumor de las zonas de neumonitis o atelectasia que con frecuencia se asocian al cáncer de pulmón, ni tampoco de la fibrosis por RT. De manera que, los valores de las variables de perfusión obtenidos corresponderían a los del tumor y a los de estas lesiones y serían erróneos.

Wang y cols.⁵⁹ obtienen imágenes de calidad en 84(68.2%) de los 123 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico a los que les realizan un estudio de perfusión. La causa más frecuente de fracaso fue la aparición de realce arterial antes de empezar el estudio de perfusión, hecho que atribuyen a un tiempo de retraso desde el inicio de la inyección de contraste hasta el inicio de la adquisición de 10 segundos, que probablemente sea demasiado largo. En nuestro estudio se empleó un tiempo de retraso de 2 segundos y no tuvimos ningún caso de tinción arterial previa a la adquisición del estudio de perfusión. Asegurarse una adquisición sin contraste es un punto crucial en el cálculo de las variables de perfusión⁴⁵, motivo por el cual, la mayoría de autores utilizan tiempos de 2-5 segundos. Otro motivo de fracaso fue la falta de cobertura de la mayor parte del tumor, debido a movimientos respiratorios y a que el tamaño en el eje z estaba limitado a 20 mm, que atribuimos a que utilizaron TC de 16 y 64 detectores, mientras que nosotros utilizamos un scanner de 128 detectores. Estas diferencias explican la mayor tasa de exploraciones de mala calidad de estos autores (32% frente a 14%).

Otros motivos que limitan la calidad técnica según Lind y cols.⁶⁹ son la presencia de cavitación, el pequeño tamaño del tumor y los artefactos de endurecimiento del haz de rayos. En nuestro estudio se excluyeron los tumores de tamaño inferior a 2 cm, más susceptibles al

movimiento, y en los que a veces no se consigue un número de datos suficiente para calcular las diferentes variables.

Los cálculos de las variables de perfusión se realizaron en todo el volumen tumoral incluyendo las áreas de cavitación y necrosis, lo cual puede dar lugar a una infraestimación de los valores medios. Existe la opción es realizar la medida en la periferia del tumor excluyendo la zona de necrosis, pero esto disminuye la reproducibilidad de las medidas y puede haber una sobreestimación de los valores, particularmente importante cuando se produce necrosis tras el tratamiento y se realizan estudios de perfusión para evaluar la respuesta a la terapia.

5.1 TÉCNICA DE LA PERFUSIÓN POR TC

Muchos de los estudios de perfusión tumoral por TC están realizados con un solo corte sobre una pequeña parte del tumor y no estudian todo el volumen en el eje z⁵⁹. Con los nuevos TCMD de doble fuente se pueden realizar estudios de perfusión de hasta 28 cm de longitud en el eje z, lo cual permite incluir todo el volumen tumoral, incluso en tumores grandes. Esto es un avance tecnológico fundamental porque, teniendo en cuenta la heterogeneidad tumoral, si solo se estudia una parte del tumor los valores de perfusión pueden no ser representativos de sus características biológicas, ya que pueden quedar excluidas del estudio áreas de necrosis o de tumor viable y además, los estudios de perfusión antes y después de un tratamiento no serían totalmente comparables.

Es importante reducir al máximo la dosis de radiación preservando la calidad de la imagen morfológica y funcional. Nosotros obtuvimos imágenes de calidad diagnóstica con dosis de 80 Kv y 90 mAs, lo que supuso una dosis efectiva de radiación media de 6.49 mSv que osciló entre 3.98 y 9.98 mSv dependiendo del tamaño del tumor en el eje z. La mayoría de los estudios publicados utilizan dosis más altas, de 80-120Kv y 120-220 mAs con dosis efectivas de radiación que van de 21.8 a 9.41 mSv⁵⁵. El modelo de deconvolucion que nosotros utilizamos es menos sensible al ruido que el modelo

compartimental, por lo que permite la adquisición con dosis de radiación más bajas sin afectar el cálculo de las variables de perfusión⁴⁴.

Las adquisiciones de TC se hacen con intervalos de tiempo entre cada scanner de 1 a 1.5 segundos. Utilizar intervalos temporales más amplios conlleva disminuir la dosis de radiación pero, los cambios en los tiempos de intervalo van a tener consecuencias en los valores de perfusión y en la reproducibilidad de las medidas^{41,42}. Ng y cols.⁴⁷ encuentran cambios significativos en los valores de todas las variables cuando utilizan intervalos temporales de 2 y 3 segundos y una disminución en la reproducibilidad de las medidas, con coeficientes de variación más altos cuando se utilizan intervalos temporales mayores. Shan y cols.⁴⁶ evaluaron el efecto del intervalo temporal en la dosis de radiación y en los valores de las variables de perfusión en tumores de pulmón periféricos de pequeño tamaño observando que los intervalos temporales de 0.5 a 1.5 segundos no supusieron cambios significativos en ninguno de las variables de perfusión. Sin embargo, cuando se utilizaron intervalos temporales de 2 a 3.5 segundos sí que observaron cambios significativos en BF y TTM. Un aumento en el intervalo temporal de 0.5 a 1.5 segundos supuso una reducción de la dosis de radiación del 50-73% por lo que recomiendan utilizar intervalos temporales de 1.5 segundos.

Se ha visto que los valores de las variables de perfusión están influenciados también por el tiempo de adquisición. En un estudio llevado a cabo por Spira⁷² en pacientes con cáncer de pulmón en el que utilizan el modelo Patlak para calcular las variables de perfusión, encuentran cambios significativos en BV y PMB (K trans) en función del tiempo de adquisición cuando comparan tiempos de 36, 39, 45 y 64 segundos. Los valores de BV son más altos con tiempos de adquisición más largos y los valores de PMB son más bajos, debido a que en el cálculo de la PMB con este modelo hay un reflujo de contraste del espacio extravascular al intravascular que se desestima por lo que, el cálculo es más real con tiempos cortos. La estimación de BF se hace durante la fase inicial de realce con contraste y por lo tanto

los valores no están influenciados por el tiempo de adquisición. Los autores concluyen que el tiempo de adquisición óptimo con este modelo es de 40 segundos.

No existe estandarización en cuanto a protocolos de inyección de contraste, técnica de adquisición ni modelos matemáticos que se deben utilizar para calcular las diferentes variables de perfusión. Como consecuencia, no hay valores de referencia y las variables obtenidos con diferentes modelos matemáticos no son comparables entre sí⁴⁸. La técnica de adquisición debe de adaptarse al modelo matemático utilizado^{46, 47}.

Nosotros realizamos los estudios de P-TC con una TC de Doble Fuente de 128 detectores. El modelo matemático que se utilizó para calcular las variables de perfusión es un modelo de deconvolución. Es menos sensible al ruido que otros modelos por lo que se pueden hacer adquisiciones con menos dosis de radiación. Hemos adaptado nuestra técnica de adquisición y de inyección de contraste a las exigencias de este modelo matemático de manera que, el tiempo de inyección de contraste es de 10 segundos, la duración total del estudio es de 45 segundos y el intervalo de tiempo entre cada adquisición es de 1 o 1.5 segundos, en función del tamaño del tumor, pudiendo realizarse estudios de hasta 15 cm en el eje z.

5.2 VALIDACIÓN Y REPRODUCIBILIDAD

En diferentes estudios se ha encontrado una buena concordancia inter e intraobservador en los valores de perfusión por TC en cáncer de pulmón. Fraioli y cols.⁶⁰ realizan un estudio de perfusión basal y otro de seguimiento y encuentran concordancias inter e intraobservador muy buenas para BF: 0.94 y 0.97, BV: 0.87 y 0.93, PMB: 0.91 y 0.93 y Tiempo al pico: 0.85 y 0.91, respectivamente. Tacelli y cols.⁷³ publican concordancias intra e interobservador también muy buenas para PMB, de 0.92 y 0.97 respectivamente, calculadas en un estudio de perfusión realizado tras tratamiento con QT.

El conocimiento de la reproducibilidad en una técnica de medida

es un componente muy importante para su potencial uso en evaluaciones cuantitativas. Por ejemplo, a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento es importante conocer la variabilidad de las medidas de la TC para detectar los cambios que son únicamente atribuibles al efecto terapéutico.

Las medidas de perfusión por TC tienen una variabilidad alta debido a la combinación de factores internos y externos que incluyen entre otros: la función cardíaca, la variabilidad técnica, la variabilidad del observador y la heterogeneidad tumoral.

Ng y cols.⁷⁴ a 10 pacientes con cáncer de pulmón no operable les realizan dos estudios de P-TC y valoran la reproducibilidad de PMB y BV cuando se estudia todo el volumen tumoral. El coeficiente de variación intrapaciente fue de 9.49% para PMB y 26.31% para BV con una concordancia intraobservador e interobservador muy buena para las dos variables, de 0.97 a 0.99. Los autores concluyen por tanto, que la perfusión por TC de todo el volumen tumoral es una técnica reproducible y que la variabilidad de las medidas está dentro de los límites aceptables para los agentes terapéuticos habitualmente utilizados. En otro estudio⁷⁵, los mismos autores encuentran que la variabilidad de las variables PMB y BV disminuye cuando se estudian coberturas mayores en el eje z que cuando se estudia solo una parte del tumor. Cuando se realizan estudios de perfusión con tamaños de 10 y 40 mm en el eje z, los coeficientes de variación de PMB van de 18.7% a 11.9% y los de BV de 41.7% a 32.6% respectivamente.

Los mismos autores, en un tercer estudio⁷⁶, evalúan los efectos del movimiento y del tiempo de adquisición en la variabilidad de las medidas de P-TC en 11 pacientes a los que se les hacen 2 estudios de perfusión a cada uno, en un intervalo de 2 a 7 días. El estudio de perfusión consta de dos fases una primera fase de 30 segundos de duración y una segunda fase en la que se añaden 6 apneas hasta completar una duración total de 125 segundos. Concluyen que los valores absolutos y la reproducibilidad de las variables de perfusión están muy influenciados por el movimiento y el tiempo de adquisición. La menor variabilidad en los valores se obtuvo con

corrección de movimiento y tiempo de adquisición largo, con coeficientes de variación intrapaciente de 11.6% para BF, 26.5% para BV, 30.2% para PMB y 45.4% para TTM.

Sang Min y cols.⁷⁷ en 40 pacientes con cáncer de pulmón comparan la reproducibilidad cuando analizan todo el volumen tumoral o solo un pequeño volumen de interés, con y sin corrección de movimiento y obtienen la mejor reproducibilidad cuando analizan todo el tumor con corrección de movimiento. Los coeficientes de variación intrapaciente que obtuvieron con un tiempo de adquisición de 93.5 segundos fueron: BF: 9.45-11.44%, BV: 4.97-9.42% y PMB: 7.07-11.08%. Estos hallazgos sustentan el hecho de que el movimiento de la lesión y el tiempo de adquisición juegan un papel crucial en los valores de las variables de perfusión obtenidos con TC.

Chu y cols.⁷⁸ calculan BF antes y después de aplicar un método de corrección de movimiento en 21 carcinomas de pulmón no operables y encuentran una mejoría significativa de la concordancia intraobservador que pasa de 0.86 a 0.97, p 0.0001 en un observador y de 0.87 a 0.95, p 0.0001 en el otro y de la concordancia interobservador que pasa de 0.65 a 0.97, p 0.0001.

En nuestro estudio, todas las variables de perfusión presentan una gran dispersión con respecto a la media, con coeficientes de variación más altos que en la mayoría de estudios publicados en la literatura: BF 48% BV 51% PMB 48% y TTM 50%. Nosotros estudiamos todo el volumen tumoral, con corrección de movimiento, intervalos temporales de 1-1.5 segundos y tiempo de escanner de 45 segundos. Hay varias diferencias con los estudios anteriores que podrían explicar esta discordancia en la variabilidad de las medidas:

- 1 Modelo matemático: Nosotros utilizamos un modelo de deconvolución mientras que los estudios referidos anteriormente utilizan el modelo Patlak.

- 2 Tiempo de adquisición: Utilizamos 45 segundos, un tiempo más corto que como se ha publicado, probablemente aumente la variabilidad de las medidas.

- 3 Heterogeneidad de la población tumoral: Se incluyen tumores

en todos los estadios radiológicos y todos los subtipos histológicos de CPNPC.

Ng y cols.^{75, 76} estudian pacientes en estadios avanzados III y IV. El estudio de Sang Min⁷⁷ es también heterogéneo en cuanto a estadio e histología pero, utiliza el modelo Patlak y un tiempo de adquisición de 93.5 segundos, considerablemente más largo.

Lind y cols.⁶⁹ utilizan un protocolo similar al nuestro en cuanto al tiempo de adquisición, de 40 segundos y tiempo de inyección de contraste, de 6.25 segundos y obtienen una gran variabilidad en los valores de BF de 10.5 a 125 ml (100ml/min) que se acerca a la de nuestro estudio. La diferencia puede deberse a que calculan la variable BF utilizando el método de máxima pendiente (maximum slope method) y a que la población tumoral que incluye tumores en estadios avanzados (IIIB y IV).

La dispersión y la variabilidad de las medidas disminuyen la reproducibilidad del test dificultando el establecer valores de referencia y correlación con otras variables estudiadas. Este estudio pone de manifiesto un hecho que ya ha sido publicado, y es que los valores absolutos de las variables de perfusión están muy influenciados por la técnica de adquisición y el modelo matemático utilizado para su cálculo, y no pueden ser comparados con los valores obtenidos con otros modelos y otras técnicas de estudio.

En nuestro estudio observamos que existe una relación, débil pero significativa, de todas las variables entre sí, excepto entre PMB y TTM. Fraioli⁶⁰ en cambio encuentra relación significativa entre BV y BF y entre tiempo al pico, PMB, BF y BV, pero no entre BF y PMB ni entre BV y PMB. La diferencia con nuestro estudio es que ellos utilizan el modelo Patlak modificado.

BF es la única variable que se correlacionó de forma positiva con la edad y de forma negativa con el tamaño del tumor, de manera que los tumores de menor tamaño tuvieron valores de BF más altos, hecho que podría ser explicado porque los tumores de mayor tamaño tienen mayor grado de hipoxia y necrosis y por lo tanto valores de perfusión media más bajos.

5.3 RELACIÓN CON EL SUBTIPO HISTOLÓGICO

La mayoría de los tumores incluidos en nuestro estudio fueron adenocarcinomas, seguidos de carcinomas epidermoides que, en conjunto, supusieron el 84.8 % de los subtipos histológicos de CPNCP. Cuando comparamos los valores medios de las variables de perfusión en función del subtipo histológico encontramos diferencias significativas en BV.

Cuando analizamos en detalle lo que ocurre, vemos que los dos subtipos histológicos más frecuentes, adenocarcinomas y epidermoides, presentan unos valores de todas las variables de perfusión muy similares, que no permiten diferenciarlos entre sí.

La mayor diferencia en las variables de perfusión se observó entre el resto de subtipos histológicos. BV fue más alto en los carcinomas neuroendocrinos y la PMB fue significativamente más alta en los tumores carcinoides. No obstante, el número de casos de tumores neuroendocrinos fue pequeño, por lo que se necesitan series más amplias para ver si realmente sirven para diferenciar estos subtipos histológicos.

En la literatura hay varios estudios que comparan algunas variables de perfusión con el tipo histológico de carcinoma de pulmón. Kiessling y cols.⁶⁴ no encuentran diferencias de BF y TTM entre carcinomas de pulmón microcíticos y no microcíticos. Spira y cols.⁴¹ no encuentran diferencias significativas de BV y BF, ni tampoco en la densidad de microvasos, cuando evalúan 72 tumores (40 adenocarcinomas, 20 epidermoides y 12 carcinomas microcíticos). Li y cols.⁴¹ estudian 97 tumores periféricos menores de 5 cm (55 adenocarcinomas, 30 epidermoides, 6 microcíticos, 4 carcinomas de célula grande y 2 indiferenciados) y no encuentra relación de pico de realce, tiempo al pico ni BV con el tipo histológico. Callandrielo y cols no encuentran diferencias en BF, BV y TTM entre adenocarcinomas (9) y carcinomas epidermoides (16) en 25 tumores⁷⁹.

Hay algunos estudios que sí encuentran diferencias, pero con resultados dispares Ovali y cols.⁸⁰ obtienen valores de BF más altos

en epidermoides que en adenocarcinomas, pero estudian el tumor en un solo corte. Bevilacqua y cols.⁸¹ por el contrario, encontraron valores significativamente más altos de BF en adenocarcinomas cuando estudiaron esta variable en 32 tumores, 24 adenocarcinomas y 8 epidermoides, utilizando el maximum-slope method. Mandeville y cols.⁸² encuentran valores significativamente más altos de PMB en los adenocarcinomas con respecto a los epidermoides cuando estudian la PMB y el BV en 20 tumores de pulmón operables. Sudarsky y cols.⁸³ encuentran valores significativamente más altos de PMB en los tumores no microcíticos que en los microcíticos, $p = 0.007$ en un grupo de 100 pacientes que incluye adenocarcinomas, epidermoides y carcinomas de célula pequeña (84 CPNCP y 16 CPCP) y no encuentran diferencias en BV, BF ni TTM.

Por lo tanto, nuestros resultados coinciden con la mayoría de los publicados hasta el momento en la literatura, en que no hay diferencias en ninguno de las variables de perfusión entre adenocarcinomas y epidermoides, si bien los adenocarcinomas presentaron valores medios más bajos de BF y más altos de PMB. Pero sí encontramos diferencias significativas en BV entre estos dos tipos histológicos y otros tipos de CPNCP menos frecuentes que son los diferentes subtipos que pertenecen al grupo de los tumores neuroendocrinos. La PMB también fue significativamente más alta en el subtipo carcinoide. No hemos encontrado estudios en la literatura que evalúen si las variables de perfusión permiten diferenciar los tumores neuroendocrinos de otros tipos histológicos de CPNCP.

5.4 RELACIÓN CON EL ESTADIO

No se encontraron diferencias significativas en los valores de ninguno de las variables de perfusión en función del estadio global, pero, cuando se evaluó el estadio T se encontraron diferencias significativas en la PMB y el TTM.

Los tumores en estadio IA, que son tumores localizados, rodeados de pulmón, de tamaño menor o igual a 3 cm, presentaron valores más altos de PMB y BF y un TTM más corto que el resto incluso si los

comparamos con los tumores en estadio IB, que son tumores de tamaño comprendido entre 3 y 5 cm, si bien la PMB fue la única variable que mostró significación para diferenciar los tumores en estadio IA del resto, p 0.027.

Los tumores T1, que son tumores menores o iguales a 3 cm, también presentaron valores más altos de BF y PMB y un TTM más corto, con diferencias significativas para PMB y TTM incluso si los comparamos con los tumores T2, que son tumores mayores de 3 cm y menores o iguales a 7 cm.

Por lo tanto, a la vista de nuestros resultados, podríamos pensar que los valores de perfusión están fundamentalmente influenciados por el tamaño del tumor y no tanto por la capacidad de metastatizar. Sin embargo, aunque los tumores de menor tamaño presentaron valores más altos de BF, BV y PMB y más largos de TTM, solo mostraron una relación significativa BF con diámetro RECIST y el volumen, p 0.000 y TTM con el volumen, p 0.048.

Resultados similares obtienen Li y cols.⁴², que encontraron valores significativamente más altos de BF y BV en los tumores menores de 3 cm comparado con los mayores de 3 cm. Los tumores con necrosis tenían valores significativamente más bajos y no encontraron diferencias en los tumores con metástasis a distancia. Kiessling y cols.⁶⁴ encontraron valores de BF más altos en los tumores menores de 50 cc y en los tumores centrales que en los periféricos, independientemente de su tamaño. Ovali y cols.⁸⁰ no encontraron correlación de BF con el estadio ni con el volumen pero, como hemos comentado, estudian sólo un corte del tumor. Calandriello y cols.⁷⁹ encontraron también una correlación negativa de BF, BV e intensidad del pico de realce con el diámetro mayor y el volumen y positiva del TTM en 25 tumores de pulmón no microcítico con diferencias significativas también para BF y TTM entre los tumores mayores y menores de 3 cm.

Spira⁴¹ encuentra que los tumores de alto grado tienen valores de BF bajo y lo atribuye a necrosis y aumento del tamaño. Por el contrario, Mandeville⁸² no encuentra relación de PMB ni BV con el

grado tumoral ni con el estadio N.

Estos hallazgos soportan la teoría de la biología tumoral que propone un doble escenario en el que inicialmente hay un aumento de la vascularización que aumenta a medida que aumenta el tamaño del tumor y lo nutre permitiendo su crecimiento. Pero, a partir de un cierto punto, el crecimiento del tumor supera la capacidad de abastecimiento de la neovascularización dando lugar a áreas de necrosis y de hipoxia intratumoral y la vascularización disminuye²⁵.

Algunas teorías relacionan la angiogénesis con la agresividad del tumor y con su capacidad de metastatizar^{27,28}. El 44% de los tumores en nuestra serie estaban en estadio IV, por lo tanto eran tumores con enfermedad metastásica, que presentaron valores de BF y BV más bajos aproximándose a la significación estadística, $p < 0.06$. Li y cols.⁴² no encontraron diferencias en los valores de BF y BV en los pacientes con enfermedad metastásica. Por lo tanto, parece que los valores de perfusión altos no guardan relación con la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

El 78% de los pacientes en nuestro estudio estaban en estadios avanzados (III y IV) mientras que sólo el 22% estaban en estadios I y II, que son tumores localizados, sin metástasis, que pueden ser tratados con cirugía con intención curativa. Observamos que ninguno de las variables de perfusión permitió diferenciar los tumores localizados en estadios IA y IB, potencialmente operables, del resto.

Los tumores en estadio T3, mayores de 7 cm, o que invaden determinadas estructuras, o se asocian a un nódulo satélite en el mismo lóbulo, presentaron valores de BV y PMB significativamente más bajos que el resto. No hemos encontrado referencias específicas en la literatura al comportamiento de las variables de perfusión en los tumores T3. Los valores más bajos podrían estar influenciados por el tamaño del tumor y reflejar el comportamiento de los tumores mayores de 7 cm, sin embargo, en nuestra serie solo el 35.6% de los tumores T3 eran mayores de 7 cm.

5.5 CAPACIDAD PARA PREDECIR RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los derivados del platino son ampliamente utilizados en el tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón no microcítico avanzado no operable. Se ha demostrado que estos fármacos aumentan la supervivencia,⁸⁴ pero la respuesta y el tiempo de supervivencia es variable en cada tumor⁸⁵. La disminución en la calidad de vida asociada a la toxicidad en los pacientes que no responden podría evitarse con una predicción eficaz de la respuesta al tratamiento. Además, la predicción de la respuesta tendría un impacto económico muy importante, porque permitiría planificar de una manera más coste-efectiva los tratamientos. Desafortunadamente, la predicción de la respuesta a la quimioterapia no puede hacerse en base a parámetros clínicos.

Los mecanismos biológicos que determinan la sensibilidad a la quimioterapia son complejos y no bien conocidos. Estudios recientes sugieren que la expresión en el tumor de determinados genes y proteínas implicados en la síntesis y reparación del ADN podría correlacionarse con la respuesta a la QT⁸⁶. La hipoxia tumoral parece ser un punto crucial en la génesis de la resistencia a la QT. De hecho, la respuesta adaptativa a un microambiente de hipoxia induce neoangiogénesis a través del factor inducible de hipoxia 1 (FIH 1), que aumenta la angiogénesis, la capacidad de metastatizar y la multiresistencia a fármacos⁸⁷. Por tanto, el conocimiento de la vascularización del tumor en el momento del diagnóstico puede aportarnos información biológica relevante sobre su capacidad de responder a un tratamiento.

Los criterios RECIST de respuesta consideran, no solo el tumor primario, sino también el resto de lesiones metastásicas en otros órganos¹⁹⁻²¹. Nosotros clasificamos a los pacientes en respondedores o no respondedores, utilizando los criterios RECIST aplicados solo al tumor primario, la lesión sobre la que se hizo el estudio de perfusión por TC. Creemos que los valores de perfusión de la lesión primaria no necesariamente son extrapolables al resto de lesiones tumorales por

diferentes motivos. Es un hecho conocido que las lesiones metastásicas no siempre se comportan como el tumor primario y, en ocasiones puede ocurrir que unas lesiones responden bien al tratamiento sistémico y en cambio, otras no responden o incluso crecen. Por otro lado, en los casos en los que se da tratamiento con RT, ésta solo actúa sobre la lesión tratada y no sobre el resto, por ello nos parece más exacto aplicar los criterios de respuesta y progresión solo a esa lesión, aunque asumimos que este criterio tiene inconvenientes

En algunos estudios realizados en diferentes tumores, se ha visto que los valores de BF en el estudio basal son más altos en pacientes que respondieron al tratamiento con QT/RT convencional, que en los no respondedores^{53-56,88}. Una posible explicación sería que, los tumores mejor vascularizados favorecen la llegada de la QT y además, están mejor oxigenados, por lo tanto son potencialmente más sensibles a la RT. En nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas en los valores de las variables de perfusión en el estudio basal, entre respondedores y no respondedores, en los 89 pacientes que recibieron tratamiento con QT/RT convencional. Los valores medios de BV, PMB y TTM fueron prácticamente idénticos en los dos grupos. Sin embargo, contrariamente a lo que cabría esperar, los valores de BF fueron más altos en los pacientes que no respondieron al tratamiento, aunque no de forma significativa.

Los dos pacientes con respuesta completa fueron carcinomas epidermoides, que recibieron tratamiento únicamente con QT y, la respuesta completa se mantuvo en el segundo control de TC tras el tratamiento. Estos pacientes presentaron valores de BF y PMB más altos y un TTM más corto que el resto, lo que concordaría con las teorías mencionadas anteriormente, si bien no se pueden sacar conclusiones al tratarse sólo de dos casos.

El 65 % de los pacientes de nuestra serie presentaron respuesta parcial en el primer control tras tratamiento y, curiosamente, tenían los valores más bajos de BF, aunque la diferencia no fue significativa. Nuestros resultados son similares a los publicados por Tacelli⁷³ y también por Sudarsky⁸³ que utiliza el mismo protocolo de estudio y el

mismo modelo matemático para calcular las variables de perfusión en 100 pacientes tratados con QT convencional.

Por el contrario, Wang y cols.⁵⁹ encontraron valores de BF significativamente más altos en respondedores, de hecho, cuando BF fue mayor de 100 ml/100 gr/min y BV mayor de 6 ml/100 gr, todos los pacientes respondieron al tratamiento. Estudiaron 35 pacientes con carcinomas epidermoides y adenocarcinomas tratados con QT y/o RT convencional. La respuesta la evaluaron tras dos ciclos de QT o antes de finalizar la RT, cuando alcanzaron una dosis de 50-60 Gy. Casi la mitad de los pacientes (45.7%) habían recibido tratamiento con RT, sola o en combinación con QT, frente a 19 (54.3%) tratados solo con QT. Los autores no evalúan por separado la predicción de respuesta a la RT y a la QT por lo que no sabemos si la diferencia en los resultados puede ser explicada porque las variables de perfusión predicen la respuesta a la RT más que a la QT convencional. En nuestro estudio solo había 12 pacientes (9.6%) tratados con RT, sola o en combinación con QT y todos presentaron respuesta parcial al tratamiento en el primer control por lo que, no podemos evaluar si las variables de perfusión permiten predecir respuesta a la RT y solo podemos concluir que en los pacientes tratados únicamente con QT no encontramos diferencias entre respondedores y no respondedores. Al igual que en nuestro estudio, la PMB, BV y TTM fueron similares en respondedores y no respondedores.

Venkat y cols.⁸⁸ también encuentran valores significativamente más altos de BF y PMB en respondedores cuando estudian 16 pacientes tratados con 2 ciclos de QT tratados con derivados del platino seguidos de RT concomitante.

Por otra parte, se han publicado valores más altos de variables de perfusión asociadas a mejores ratios de respuesta al tratamiento con terapias antiangiogénicas^{60,61}. Sin embargo, no hay biomarcadores de imagen apropiados que permitan seleccionar los tumores candidatos a terapia antiangiogénica⁶². En nuestro estudio, había 5 pacientes con mutación EGFR. Estos tumores presentan supervivencias y tiempo libre de progresión más largos cuando se tratan con inhibidores de la

tirosina quinasa que cuando se tratan con QT convencional con derivados del platino. En el estudio basal, estos pacientes presentaron valores de BV, PMB y TTM más altos y valores de BF similares a los que no tenían la expresión EGFR. El pequeño número de casos impide sacar conclusiones, por lo que son necesarios estudios con series más largas para confirmar estos resultados.

Fraioli y cols.⁶⁰ evalúan 45 pacientes con adenocarcinoma avanzado, en estadios IIIB o IV, que recibieron como primera línea de tratamiento carboplatino y taxol asociados a un antiangiogénico, el bevacizumab. Encontraron diferencias significativas en las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento evaluada a los 40 y 90 días centrándose, al igual que nosotros, en los cambios de tamaño en el tumor primario. Los tumores que a los 40 días presentaron respuesta al tratamiento tenían valores basales de BF y PMB significativamente más altos. Los tumores que, respondían a los 90 días, tenían valores basales significativamente más altos de todas las variables. Los resultados diferentes de este trabajo, podrían ser atribuidos únicamente a la terapia antiangiogénica. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF (del inglés vascular endothelial growth factor) que actúa impidiendo que este ligando se una a su receptor de membrana específico, el VEGFR, y se desencadene toda la cascada de eventos moleculares que llevan a la formación de nuevos vasos para el crecimiento tumoral, es un fármaco antiangiogénico^{29,35}. Es lógico pensar, que los tumores con mayor angiogénesis van a responder, mejor y más rápido, a este tipo de terapia específica.

Sin embargo, en un estudio⁶⁹ de 23 pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa, erlotinib y sorafenib, como tratamiento de primera línea, los autores no encontraron relación del BF basal con la respuesta al tratamiento a las 3 y a las 6 semanas. Los valores más bajos de BF en el estudio basal fueron en los pacientes que desarrollaron cavitación extensa tras el tratamiento. Quizás esta discordancia puede deberse a que el mecanismo de acción de estos fármacos no está, tan específicamente, dirigido a la neoangiogénesis

como el del bevacizumab.

Ravanelli y cols⁸⁹ estudian a 53 pacientes con CPNCP avanzado, en estadio IIIB o IV, para ver si la heterogeneidad tumoral, cuantificada mediante el análisis de textura extraída a partir de las imágenes de TC con contraste, predice la respuesta a la primera línea de tratamiento con QT convencional. Se basan en que las zonas de mayor densidad corresponderían a áreas más vascularizadas y, las de menor densidad, a zonas de necrosis e hipoxia. Aunque no es un estudio de perfusión por TC, se ha visto que el análisis de textura se correlaciona con marcadores histológicos de hipoxia y angiogénesis⁹⁰.

Este estudio se asemeja al nuestro porque incluyen pacientes que han recibido solo tratamiento basado en platino los tipos histológicos comprenden adenocarcinomas, epidermoides, indiferenciados y neuroendocrinos y la respuesta se valora tras tres ciclos de quimioterapia. Utilizan una variable que es el resultado de multiplicar la densidad media del tumor en el estudio con contraste (medida en un único corte en el que se observa el diámetro máximo del tumor) por la uniformidad, que se gradúa de 1 a 4, siendo 4 los mas uniformes. Encuentran que el análisis de textura es el único factor independiente que puede predecir la respuesta a la QT de primera línea con platino en los pacientes con adenocarcinoma, pero no en el resto de subtipos histológicos. Identifican 4 subgrupos de tumores:

- 1 Hipodensos y homogéneos. Muestran el mayor ratio de respuesta del 75%. Incluye tumores con poca vascularización pero en los que no ha tenido lugar una adaptación eficaz a la hipoxia, dando como resultado tumores menos agresivos con mayores ratios de respuesta al tratamiento.

- 2 Hipodensos y heterogéneos. Muestran el ratio de respuesta más bajo del 17%. Esta condición podría expresar la coexistencia de áreas hipovasculares con hipoxia y grupos celulares con gran vascularización debido a neoangiogénesis. Esta puede ser la situación de tumores en los cuales el microentorno hipóxico induce a la adaptación de algunas células, dando lugar a la angiogénesis y, como resultado, tumores más agresivos y más resistentes al tratamiento.

3 Hiperdensos y homogéneos o heterogéneos. Muestran una ratio de respuesta intermedia del 53%. Representa a los tumores bien perfundidos, en los que la angiogénesis se produce como consecuencia de la activación genética del tumor, más que por una situación de hipoxia tisular.

En nuestra experiencia no hubo diferencias significativas en base a los cuatro niveles de respuesta al tratamiento. Los pacientes en respuesta parcial presentaron los valores de BF más bajos de todos los grupos de respuesta, por lo tanto podríamos englobarlos en el grupo de tumores hipodensos, pero no disponemos de información sobre la heterogeneidad tumoral. Por el contrario, los pacientes en respuesta completa y en progresión, presentaron valores de BF más altos que el resto y podríamos englobarlos dentro del grupo de tumores hiperdensos, con una tasa de respuesta variable. En el diseño de nuestro estudio no se tuvo en cuenta la información de los mapas paramétricos de colores, que podrían informar sobre la homogeneidad y heterogeneidad tumoral y es un dato que debería de tenerse en cuenta en futuros estudios.

Por otra parte, los autores de este estudio⁸⁹, no encuentran una explicación a la predicción de respuesta sólo en adenocarcinomas. Cuando nosotros evaluamos los adenocarcinomas por separado, no encontramos diferencias significativas en ninguno de las variables de perfusión entre respondedores y no respondedores de hecho, los valores medios de BV, PMB y TTM fueron muy similares y BF fue de nuevo más alto en los no respondedores. Cuando analizamos los cuatro niveles de respuesta tampoco encontramos diferencias significativas, pero de nuevo, los pacientes en progresión presentaron los valores de BF más altos y los pacientes en enfermedad estable, los más bajos.

En nuestro estudio, 28 de los 33 pacientes con carcinoma epidermoide presentaron respuesta al tratamiento en el primer control. No se encontraron diferencias significativas entre respondedores y no respondedores pero, los pacientes que no respondieron presentaron BF y PMB discretamente más altos. Cuando analizamos los cuatro niveles

de respuesta no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Un hallazgo interesante es que los dos pacientes con carcinoma epidermoide en respuesta completa presentaron valores de BF y PMB más altos que el resto. Los 4 pacientes en progresión presentaron valores de BF más altos y valores de BV y TTM más bajos que el resto de niveles de respuesta, pero las diferencias no fueron significativas.

Lo que parece claro en nuestro estudio es que los valores de BF son más altos en los pacientes que no responden al tratamiento y, de forma más significativa, en los que presentan progresión de la enfermedad. Esto es así, tanto si analizamos de forma conjunta todos los subtipos histológicos, como si analizamos por separado los tumores epidermoides, los adenocarcinomas o los pacientes que fueron tratados sólo con QT convencional.

El grupo de pacientes que respondieron al tratamiento no presentó diferencias con el grupo de no respondedores en cuanto a edad, tamaño ni volumen del tumor, pero si en el estadio radiológico del tumor el 79.3% de los tumores en el grupo de no respondedores estaban en estadio IV y el 58.6% eran T4, mientras que en el grupo de respondedores un 38.3% de pacientes estaban en estadio IV y un 47% eran T4. Por lo tanto, teniendo en cuenta que los valores de las variables de perfusión en nuestro estudio disminuyen a medida que aumenta el estadio, cabría esperar un sesgo en los valores de perfusión que serían más altos en los pacientes que responden al tratamiento. Sin embargo, dado que no fue así, podemos asumir que en nuestro estudio no hay diferencias en los valores de las variables de perfusión que permitan predecir la respuesta al tratamiento, si bien, hay una tendencia a que los pacientes con BF alto presenten menor tasa de respuesta. Esta diferencia de BF, con respecto a lo publicado en la literatura, tampoco es atribuible a la técnica de estudio, porque la variable BF no está influenciado por el tiempo de adquisición³⁶.

5.6 CAMBIOS EN LAS VARIABLES DE PERFUSIÓN INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON QT Y RT

Las técnicas de imagen convencionales como la TC con contraste, evalúan la respuesta al tratamiento utilizando los criterios RECIST¹⁹⁻²¹ los cuales, además de una gran variabilidad inter e intraobservador, presentan algunos inconvenientes como: no tener en cuenta los crecimientos asimétricos del tumor que no suponen cambios en el diámetro máximo, ni la presencia de cavitación, necrosis o hemorragia que, no solo no disminuyen, sino que aumentan el tamaño del tumor. Por otra parte, las nuevas terapias diana pueden no reducir el tamaño tumoral especialmente en fases iniciales, sin que ello signifique una falta de respuesta, por lo que la monitorización de respuesta a estos tratamientos puede no ser adecuada con las técnicas de imagen convencional.

Tanto la QT y RT convencionales como las terapias diana disminuyen la vascularización tumoral y, por lo tanto, la perfusión por TC podría tener un papel importante en la monitorización de la respuesta al tratamiento²¹. Se ha visto que la QT convencional disminuye de forma significativa las variables de perfusión en diferentes tumores de hígado, esófago y pulmón, debido a la pérdida del efecto angiogénico de las citoquinas después de la muerte celular^{63,64}. La RT ocasiona también una reducción de los valores de perfusión porque actúa sobre los vasos ocasionando daño microvascular.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre respondedores y no respondedores en cuanto a la edad, diámetro RECIST, volumen del tumor ni tiempo transcurrido entre el estudio de perfusión basal y el inicio del tratamiento. Solo el tiempo transcurrido entre el inicio de la QT y el estudio de perfusión de control fue significativamente más largo en los respondedores, 74.33 ± 29.88 vs 52.04 ± 21.56 días. Esta diferencia se debe en gran parte a que todos los pacientes tratados con RT respondieron al tratamiento y, el estudio de perfusión de control se realizó más de dos semanas después de finalizar la RT porque, se ha visto que durante las 2 primeras semanas

tras finalizar el tratamiento, se produce de forma precoz un aumento de la perfusión tumoral en el volumen irradiado debido a una reacción inflamatoria transitoria y a muerte de células endoteliales^{65,66}. Cuando estudiamos los valores de las variables de perfusión analizados en el estudio de P-TC basal, tampoco encontramos diferencias significativas entre los diferentes niveles de respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio, se observó una disminución en los valores medios de todas las variables de perfusión tras el tratamiento que, en los pacientes con respuesta parcial, fue significativa para BV y TTM. Cuando se evaluaron por separado adenocarcinomas y epidermoides, se encontró una disminución significativa de BV y TTM en los carcinomas epidermoides con respuesta parcial, sin embargo en los adenocarcinomas no hubo cambios significativos tras el tratamiento. En los pacientes con progresión de la enfermedad los cambios en las variables de perfusión fueron mínimos.

Hasta donde nosotros sabemos, solo hay cinco estudios publicados que evalúen los cambios en las variables de perfusión antes y después del tratamiento en pacientes con CPNCP^{59,60,69,73,83}. Tres de ellos incluyen diferentes combinaciones de fármacos antiangiogénicos^{60,69,73} y dos QT y/o RT convencional^{59,83}. En la tabla 32 se representa un resumen de los cambios inducidos por el tratamiento en diferentes variables de perfusión en los diferentes estudios publicados, comparándolos con este trabajo (Trinidad).

Wang y cols.⁵⁹ no encontraron cambios significativos en ninguno de las variables de perfusión tras el tratamiento con RT y QT con derivados del platino en 35 pacientes con carcinomas epidermoides y adenocarcinomas.

En el mismo estudio⁵⁹ encontraron una disminución significativa de BF y BV, un aumento significativo del TTM y un descenso no significativo de la PMB en los pacientes tratados con RT que respondieron al tratamiento. Teniendo en cuenta que realizaron el estudio de perfusión de control antes de finalizar la RT, estos resultados están en clara contraposición con el estudio publicado por Ng y cols.⁶⁶, que encontraron que la RT fraccionada aumentó

Tabla 32: Cambios en las variables de perfusión inducidos por el tratamiento. Comparativa entre el trabajo actual y diferentes estudios publicados

Primer autor Referencia	N	Histología	Q T	RT	Terapia Diana	Respuesta RECIST	BF	BV	TTM	PMB
Wang [59]	35	Epidermoide Adeno carcinoma	No	Si	No	Respuesta				p > 0.05
Wang [59]	12	Epidermoide Adeno carcinoma	Si	No	No	Respuesta Progresión				
Fraioli [60]	45	Adeno carcinoma	Si		Bevacizu mab	Respuesta				
Lind [69]	23	Adeno carcinoma Epidermoide Cél. Gigantes			Sorafenib Erlotinib	Respuesta				
Tacelli [73]	17	Adeno carcinoma	Si		Bevacizu mab	Respuesta				
Tacelli [73]	23	Adeno carcinoma Epidermoide Cél. Gigantes	Si	No	No	Respuesta				
Sudarski [83]	100	Adeno carcinoma Epidermoide	Si	No	No	Respuesta Progresión Estable				
Sudarski [83]	100	Microcítico	Si	No	No	Respuesta Progresión Estable				
Trinidad	7	Adeno carcinoma Epidermoide Cél. Gigantes	Si	Si	No	Respuesta	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Trinidad	46	Adeno carcinoma Epidermoide Cél. Gigantes	Si	No	No	Respuesta				

N: Número de pacientes; **BF:** Flujo de sangre; **BV:** Volumen de sangre; **PMB:** Permeabilidad; **TTM:** Tiempo de tránsito medio; = Aumento significativo; = Disminución significativa; = En algunos pacientes la variable aumenta y en otros disminuye; = No hay cambios; **p>0.05**= cambios no significativos

significativamente los valores de BV y PMB en el carcinoma de pulmón no microcítico. Los seis pacientes que recibieron RT concomitante con QT en nuestro estudio presentaron respuesta parcial al tratamiento el estudio de perfusión se realizó en un intervalo de tiempos superior a las dos semanas tras finalizar el tratamiento con RT, observándose un descenso no significativo de todas las variables de perfusión.

En el estudio de Wang y cols.⁵⁹, los 12 pacientes tratados solo con QT presentaron ascenso y descenso de las variables de perfusión, tanto en respondedores como en no respondedores. En el nuestro, se encontró un descenso significativo de BV y TTM en los 47 pacientes tratados solo con QT.

Aunque en el estudio Wang y cols.⁵⁹ se utiliza el mismo protocolo de tratamiento, hay dos diferencias importantes con respecto al nuestro: la primera es que no evalúan todo el tumor sino un tamaño fijo de 20 mm en el eje z por lo que, en la mayoría de los casos, solo tienen información de una parte del mismo y, por lo tanto, los resultados son menos fiables, sobre todo a la hora de hacer controles antes y después del tratamiento la segunda es que clasifican a los pacientes en respondedores y no respondedores teniendo en cuenta la masa tumoral, que incluye diferentes lesiones diana en diferentes órganos y no solo el tumor sobre el que se realiza el estudio de perfusión.

En una serie de 100 pacientes con cáncer de pulmón tratados con derivados del platino Sudarsky y cols.⁸³, utilizando un protocolo y un modelo matemático similar al nuestro, no encuentran cambios significativos en ninguno de las variables de perfusión en adenocarcinomas y carcinomas epidermoides pero si en el TTM en microcíticos.

Fraioli y cols.⁶⁰ evaluaron los cambios en las variables de perfusión en 45 adenocarcinomas tratados con la combinación de QT convencional y bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF. En el estudio de perfusión realizado a los 90 días de tratamiento, encontraron diferencias significativas en los valores de

BV, PMB y Tiempo al pico. Solo dos pacientes fueron clasificados como progresión de la enfermedad y en los dos BF, BV y tiempo al pico aumentaron en el estudio de control mientras que la PMB disminuyó. De los 32 pacientes clasificados como enfermedad estable, en 16 hubo un aumento de la vascularización (aumento de BV en todos y aumento de BV y BF en tres) sugiriendo una mala respuesta al tratamiento, en 5 (11%) hubo disminución de BF, BV, PMB y tiempo al pico y en 11 (24.4%) descenso de BV y BF sugiriendo respuesta a la QT. Estos hallazgos ponen de relieve una discrepancia entre los criterios RECIST 1.1 y la perfusión por TC.

En los 28 adenocarcinomas evaluados en nuestro estudio, el mayor descenso de todas las variables de perfusión ocurrió en los pacientes con enfermedad estable, un hallazgo que apoya esa discrepancia entre la perfusión por TC y los criterios de respuesta RECIST 1.1, a la que se refieren Fraioli y cols.⁶⁰. La perfusión por TC, incluso en fases iniciales tras el tratamiento, puede reflejar cambios sutiles en la vascularización tumoral que no se traducen en cambios macroscópicos del tamaño y por lo tanto, puede ser más útil que el tamaño evaluado con RECIST.

El protocolo de quimioterapia convencional con derivados del platino que ellos utilizan es similar al nuestro, por lo que la diferencia en los resultados sería atribuible fundamentalmente al tratamiento con bevacizumab. La perfusión por TC reflejaría, lógicamente, mejor los cambios secundarios al tratamiento antiangiogénico. Se ha visto que el bevacizumab reduce también los valores de perfusión en el cáncer colorrectal⁹¹.

Lind y cols.⁶⁹ en 23 pacientes, tratados con inhibidores de la tirosina quinasa sorafenib y erlotinib, observaron una disminución significativa de BF en la semana 3 y en la semana 6 tras tratamiento, con un descenso medio del $60 \pm 37\%$ y $72 \pm 35\%$ respectivamente, que fue mayor en los respondedores. Después de 6 semanas de tratamiento, todos los pacientes respondedores presentaron cavitación extensa o necrosis del tumor primario, con BF no medible. En los tres pacientes que presentaron aumento de BF en el control, la mejor

respuesta que se obtuvo fue enfermedad estable. Los autores concluyen que la perfusión por TC puede utilizarse para evaluar de forma precoz la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos. Encuentran además que un descenso precoz y significativo de BF se asocia a un mayor tiempo libre de progresión. Nosotros encontramos un descenso no significativo en los valores medios de BF tras el tratamiento en los pacientes clasificados como respuesta parcial y enfermedad estable, pero el porcentaje de descenso fue mayor en los pacientes con enfermedad estable y, esto fue así, tanto cuando analizamos todos los CPNCP, como cuando analizamos por separado adenocarcinomas y epidermoides. En los pacientes con enfermedad estable se observó el mayor descenso de BF, 20% en adenocarcinomas y 29% en epidermoides (con una diferencia significativa), mientras que en los pacientes en respuesta parcial fue del 11% y 5% respectivamente. En los pacientes con progresión de la enfermedad, los cambios en los valores de BF tras el tratamiento fueron mínimos (<1%).

De los 20 pacientes clasificados como enfermedad estable en el primer control de TC, 5 presentaron progresión de la enfermedad en el siguiente control y, en 4 de ellos, había un aumento de BF en el estudio de perfusión tras el tratamiento con respecto al estudio basal. El único paciente que presentó respuesta parcial en este segundo control, tuvo un descenso de BF del 16% en el estudio de perfusión de control. Por lo tanto, aunque no encontramos cambios significativos en los valores medios de BF, sí parece que nuestros resultados están en línea con los de otros autores y los valores de BF podrían reflejar cambios en relación con la terapia convencional, aunque el efecto de la terapia antiangiogénica sobre esta variable sea mayor y más precoz.

Tacelli y cols.⁷³ estudiaron dos grupos de pacientes, el Grupo 1, formado por 17 pacientes, tratados con la combinación de QT convencional con derivados de platino asociada a bevacizumab y el Grupo 2, formado por 23 pacientes, tratados solo QT convencional. Hicieron 4 estudios de perfusión, uno basal y después de 1, 3 y 6 ciclos de QT. Calcularon solo BV y PMB, que ellos llaman K trans

(constante de transferencia de volumen, o producto de extracción de flujo). No encontraron cambios significativos en las variables de perfusión tras el tratamiento en los pacientes tratados solo con derivados de platino. Sin embargo, sí que observaron cambios significativos en los tratados con bevacizumab, con una disminución precoz de BV y PMB, detectables tras el primer ciclo de tratamiento (semana 3), que se mantuvo tras el segundo (semana 9) y tercer ciclo (semana 18). Concluyen que la perfusión por TC, y en concreto las variables BV y PMB, serviría para evaluar la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos, pero no la respuesta a la QT convencional. En contraposición, nosotros sí encontramos una disminución significativa de BV en los pacientes que respondieron al tratamiento con derivados del platino, cuando analizamos todos los subtipos histológicos y los carcinomas epidermoides pero, la disminución de BV no fue significativa en los adenocarcinomas, de hecho es la variable que menos varía en todos los niveles de respuesta. Dado que la mayoría de los pacientes que ellos⁶⁸ incluyeron fueron adenocarcinomas, la discrepancia en los resultados podría ser explicada por este motivo.

En los carcinomas epidermoides con enfermedad estable se observó un descenso significativo de la PMB, que disminuyó un 48 % frente a un 30% en el grupo de respuesta parcial, y lo mismo ocurrió en los adenocarcinomas, donde el porcentaje de descenso fue del 20% en el grupo de enfermedad estable frente a 1.4% y 3% en los grupos en respuesta parcial y progresión respectivamente. Estos hallazgos son diferentes a los publicados por Fraioli⁶⁰ y Tacelli⁷³, que encuentran un descenso significativo de PMB tras el tratamiento con antiangiogénicos. La PMB mide el paso de contraste del espacio intravascular al extravascular y es un reflejo del grado de inmadurez de los vasos tumorales, que son la principal diana de la terapia antiangiogénica y, por lo tanto, este tipo de terapias deberían de disminuir la PMB. El efecto de la terapia citotóxica, sin embargo, es la disminución en la generación de nuevos vasos por lo que se podría deducir que tiene menos efectos sobre la PMB y, en cambio, deberían de disminuir variables como BF, BV y TTM.

Hay estudios en tumores diferentes del cáncer de pulmón que evalúan los cambios en las variables de perfusión tras el tratamiento con quimioterapia y radioterapia convencionales, con resultados muy variables. Belloni y cols.⁹² demostraron una disminución de BF, BV y PMB después de tratamiento con QT y RT convencional en cáncer de recto. Sahani y cols.⁹³, sin embargo, encontraron una disminución de BF y un aumento del TTM, pero no encontraron cambios significativos en BV y PMB en pacientes con cáncer de recto tratados con QT y RT. Park y cols.⁹⁴ evaluaron los cambios en K trans y BV en pacientes con cáncer de páncreas tratados con QT y encontraron que, en los pacientes respondedores, había un aumento de la PMB con respecto a los no respondedores, sin cambios significativos en BV.

En general, nuestros resultados muestran que el tratamiento con QT y RT convencional produce cambios en las variables de perfusión obtenidos con TC. En los pacientes con progresión de la enfermedad los cambios después del tratamiento son mínimos, en torno al 1% para BF y BV, 3% para la PMB y 10% para el TTM, tanto si evaluamos todos los subtipos de CPNCP, como cuando evaluamos solo los adenocarcinomas. Los pacientes con respuesta parcial presentaron un descenso significativo de BV (21%) y TTM (17%), que fue más evidente en los carcinomas epidermoides, BV (32%) y TTM (30 %).

Dado que nosotros utilizamos los criterios RECIST de respuesta, aplicándolos a la lesión tumoral, que se estudió con P-TC, sin tener en cuenta el resto de lesiones diana, podría estar ocurriendo que los cambios en los valores de perfusión estuvieran relacionados con el cambio en el tamaño de la lesión. Sin embargo, no detectamos relación entre el porcentaje de variación de las variables de perfusión y el porcentaje de disminución del diámetro RECIST o del volumen tumoral por lo que, estos cambios serían atribuibles únicamente a las variaciones en la vascularización tumoral inducidas por el tratamiento.

Teniendo en cuenta que, la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados reciben como primera línea de tratamiento protocolos de QT con derivados de platino y RT y, las limitaciones de los criterios RECIST 1.1 para evaluar la respuesta al

tratamiento, la perfusión por TC puede tener un papel importante en la monitorización de la respuesta al tratamiento. En este estudio se observa una disminución significativa de BV y del TTM en los pacientes con respuesta parcial al tratamiento, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el papel real de estas variables en la evaluación de la respuesta, los intervalos de tiempo ideales para realizar los estudios de perfusión de control y que tipos histológicos se beneficiarán más del análisis cuantitativo de la perfusión.

Las medidas globales mejoran la reproducibilidad de las medidas pero ello va en detrimento de la información sobre la heterogeneidad del tumor. La medida global de las lesiones no tiene en cuenta la heterogeneidad tumoral y este aspecto puede ser el responsable de la falta de diferencias significativas a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento. Malavasi y cols.⁹⁵ en 12 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, estudian si los valores globales de media y mediana de BF son representativos de la heterogeneidad del tumor, comparándolos con un corte único, y si se pueden utilizar para evaluar la respuesta al tratamiento. Concluyen que las medias o medianas numéricas globales sólo tienen una equivalencia numérica pero no clínica y que tumores con valores muy similares de media y mediana tuvieron en realidad una heterogeneidad muy diferente. Cuando analizaron los cortes con valores de media y mediana similares a los globales encontraron que ese corte no era el más representativo de la heterogeneidad del tumor sino que correspondían a cortes con el menor grado de heterogeneidad. Por lo tanto concluyen que los valores globales de perfusión de todo el tumor no son apropiados para evaluar la respuesta al tratamiento y no representan la realidad clínica del tumor. Cuando evaluamos la perfusión de un tumor obtenemos, por un lado valores numéricos representados en forma de media y desviación estándar y por otro, mapas paramétricos de colores. Los mapas de colores reflejan mejor la heterogeneidad tumoral y, si bien en este estudio no se han analizado, en la práctica clínica pueden aportar información relevante en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

5.7 LIMITACIONES

Este estudio tiene algunas limitaciones que se enumeran a continuación:

1 Se utilizaron diferentes combinaciones de tratamiento quimioterápico y no se estableció una ventana temporal de amplitud fija para el primer control con TC sino que se hizo en función del tiempo establecido para cada protocolo de QT, el mismo día que la TC de control rutinaria, tras completar dos ciclos de QT o cuando habían transcurrido más de dos semanas del fin de la RT. Esto se hizo así para evaluar si la perfusión por TC se podría incluir en los protocolos rutinarios de seguimiento del cáncer de pulmón, sin añadir una exploración adicional al paciente. El utilizar este criterio hace que el rango de tiempo en que se realizó el estudio de control sea muy amplio, casi siempre por causas relacionadas con la tolerancia a la QT. Sin embargo, dado que estos son los tiempos que se consideran óptimos para la evaluación de respuesta al tratamiento con derivados del platino, no esperamos un efecto muy negativo en la evaluación de la respuesta.

2 El tiempo transcurrido entre el estudio de perfusión basal y el inicio del tratamiento con QT también es variable y con un rango amplio, debido a que el estudio de perfusión se hizo en un día diferente a la TC de diagnóstico, una vez conocido el diagnóstico histológico de cáncer de pulmón. En ocasiones fueron necesarios procedimientos adicionales para la estadificación que retrasaron el inicio del tratamiento. Este hecho puede influenciar los valores de perfusión basales asociados a cambios en el tamaño, en el componente necrótico del tumor etc.

3 El hecho de que se incluyan solo tumores mayores de 2 cm hace que tengamos pocos casos en estadios iniciales.

4 Los criterios RECIST, que se utilizan como patrón oro de respuesta al tratamiento, tienen una serie de inconvenientes como que no tienen en cuenta los crecimientos asimétricos del tumor, la aparición de necrosis o hemorragia. Por otro lado nosotros hemos decidido optar por utilizar los criterios RECIST de respuesta,

aplicados solo al tumor sobre el que se realizaron los estudios de perfusión. Esto hace perder información sobre la situación global de la enfermedad tumoral, lo que puede sobreestimar el número de pacientes con enfermedad estable.

5 No se tuvieron en cuenta factores individuales que pueden influenciar los valores de perfusión, como el gasto cardíaco o el índice de masa corporal.

Los parámetros técnicos de adquisición del estudio, en cuanto a mAs, Kv y dosis de contraste utilizada, fueron similares en todos los pacientes, sin tener en cuenta el índice de masa corporal ni el tamaño del tumor. Esto se hizo así, para cumplir las exigencias del modelo cinético para el cálculo de los valores de perfusión, pero puede introducir errores en las medidas de densidad obtenidas. Este hecho queda minimizado debido a que, en el pos procesado se utilizan herramientas de corrección automatizada de ruido y a que, las pruebas con mala calidad, por exceso de ruido o por falta de una curva densidad-tiempo adecuada, fueron excluidas.

6 CONCLUSIONES

1.- En el cáncer de pulmón no microcítico se pueden obtener estudios de perfusión por TC de todo el volumen tumoral con buena calidad diagnóstica que aportan información pronóstica y diagnóstica.

2.- Existe una relación de todas las variables de perfusión entre sí, excepto entre la permeabilidad y el tiempo de tránsito medio. Las medidas obtenidas muestran una gran dispersión y variabilidad.

3.- Las variables de perfusión no permiten diferenciar los dos subtipos histológicos más frecuentes: epidermoides y adenocarcinomas.

4.- Los tumores neuroendocrinos presentan valores significativamente más altos de BV que el resto de tipos histológicos.

5.- Los estadios IA presentaron valores más altos de PMB y los T1 presentaron valores más altos de PMB y más bajos de TTM.

6.- BF fue la única variable que se relacionó con el tamaño del tumor y con la edad, siendo más alta en los tumores de menor tamaño y en los pacientes de más edad.

7.- Las variables de perfusión no permitieron predecir la respuesta al tratamiento.

8.- El tratamiento quimioterápico con derivados del platino, asociado o no a RT, induce cambios en las variables de perfusión atribuibles al efecto del tratamiento en la vascularización tumoral.

9.- La respuesta parcial al tratamiento se asoció a un descenso significativo de BV y TTM en los carcinomas epidermoides.

10.- En los adenocarcinomas no se observaron cambios significativos en ninguna de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento tumoral.



7 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cancer Statistics Center. American Cancer Society [internet]. Consultado el 25 de mayo de 2019. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org>.
- 2.- Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?. *Annals of Oncology* 2015 26: 779–786.
- 3.- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Annals of Oncology* 2019 0: 1–7.
- 4.- Klein JS, Febles A. Lung cáncer: radiologic manifestations and diagnosis. En: Muller N L, Silva I S, editors. *Imaging of the chest*. Vol 1 1st Ed. USA. Saunders Elsevier 2008: 494-516.
- 5.- Galvin J R, Franks T J. Lung Cancer Diagnosis: Radiologic Imaging, Histology, and Genetics *Radiology* 2013 268:9-11.
- 6.- Turner MC, Krewski D, Pope CA et al. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 184(12):1374–1381.
- 7.- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 10(9):1243-1260.
- 8.- Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cáncer screening: advantages, controversies and applications. *Cancer control* 2014

21(1):9-14.

9.- Aberle DR, Berg CD et al. National Lung Screening Trial Research. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011 258:243-253.

10.- Aberle DR, Adams AM et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 365: 395-409.

11.- Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017 18(12):e754-e766.

12.- Jurado B, Garcia D, Gudín M y cols. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *Anales de Medicina interna* 2001 18: 440-456.

13.- Ferreirós J, Cabeza B, Gayete A y cols. Recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. Consenso nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica y la Sociedad Española de Oncología Médica. *Radiología* 2015 56 (1):66-78.

14.- UyBico S, Wu C, Suh R et al. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *Radiographics* 2010 30:1163-1181.

15.- Kligerman S, Abbott G. A Radiologic Review of the New TNM Classification for Lung Cancer. *AJR* 2010 194:562–573.

16.- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non Small Cell Lung Cancer, version 1. 2015, <https://www.nccn.org/patients/guidelines/quickguides/lung-nsccl/treatment-planing/index.html>. Consultado el 15 de febrero de 2019.

- 17.- Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell Lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001 19(6):1734–1742.
- 18.- Choi C, Kim M, Lee J, Kim H. Advanced Lung Adenocarcinoma Epidermal Growth Factor Receptor : CT Findings after Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: *Radiology*. 2014 270:574-582.
- 19.- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 45(2):228–247.
- 20.- Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010 195(2):281–289.
- 21.- Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud T. State of the Art: Response Assessment in Lung Cancer in the Era of Genomic Medicine. *Radiology* 2014 271:6–27.
- 22.- Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010 195(3):W221–W228.
- 23.- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971 18:1182–1186.
- 24.- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003 3:401– 410.
- 25.- Miles KA, Williams RE. Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging* 2008 8:81–86.
- 26.- Garcia Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ et al. Imaging of tumor

angiogenesis for radiologists (part 2: clinical utility). *Current problems in diagnostic radiology* 2015 44(85):425-36.

27.- Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994 79:185–188.

28.- Ebos JM, Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 8:210–221.

29.- Figueiras RG, Padhani AR, Goh VJ et al. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *RadioGraphics* 2011 31:2059–2091.

30.- Turkbey B, Kobayashi H, Ogawa M et al. Imaging of Tumor Angiogenesis: Functional or Targeted?. *AJR* 2009 193:304–313.

31.- Iagaru A, Gambhir S. Imaging Tumor Angiogenesis: The Road to Clinical utility. *AJR* 2013 201:W183–W191.

32.- Miles K, Griffiths M. Perfusion CT: a worthwhile enhancement?. *The British Journal of Radiology* 2003 76(904):220–231.

33.- Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR* 2007 188:11–23.

34.- Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología*. 2012 54(3):269-278.

35.- García-Figueiras R, Goh V J, Padhani AR et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR* 2013 200(1): 8–19.

36.- Miles KA, Lee TY, Goh V et al. Experimental Cancer Medicine Centre Imaging Network Group. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 2012 22:1430–1441.

- 37.- Chen Y, Zhang J, Dai J et al. Angiogenesis of renal cell carcinoma: perfusion CT findings. *Abdom Imaging* 2010 35:622–628.
- 38.- Assignies G, Couvelard A, Bahrami S et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* 2009 250:407–416v.
- 39.- Ash L, Tekos TN, Gandhi D et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help non invasively predict intratumoral microvessel density. *Radiology* 2009 251:422–428.
- 40.- Goh V, Halligan S, Daley F et al. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT. Do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis?. *Radiology* 2008 249:510–517.
- 41.- Spira D, Neumeister H, Spira SM et al. Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCT) with histopathologic comparison: a further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr.* 2013 37(1):15-21.
- 42.- Li Y, Yang ZG, Chen TW et al. Peripheral lung carcinoma: Correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 2008 61(1):44-53.
- 43.- Pollard RE, Garcia TC, Stieger SM et al. Quantitative evaluation of perfusion and permeability of peripheral tumors using contrast-enhanced CT. *Invest Radiol* 2004 39:340–349.
- 44.- Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009 47(1): 161–178.
- 45.- Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol?. *Br J Radiol* 2003 76:S36–S42.

- 46.- Shan F, Xing W, Qiu J et al. First-Pass CT Perfusion in Small Peripheral Lung Cancers: Effect of the Temporal Interval between Scan Acquisitions on the Radiation Dose and Quantitative Vascular Parameters. *Acad Radiol* 2013 20 (8):972-979.
- 47.- Ng C, Chandler A, Wei W et al. Effect of sampling frequency on perfusion values in perfusion CT of lung tumors. *AJR* 2013 200(2):W155–W162.
- 48.- Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable?. *Radiology* 2007 242 (3):777-82.
- 49.- Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 2011 258:599–609
- 50.- Goh V, Halligan S, Taylor SA et al. Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria, initial experience. *Radiology* 2007 242:456–462
- 51.- Sun CH, Feng ST, Xiao P et al. Quantitative assessment of perirectal tumor infiltration with dynamic contrast-enhanced multi-detector row CT in rectal cancer. *Eur J Radiol* 2011 80:279–283.
- 52.- Trojanowska A, Trojanowski P, Bisdas S et al. Squamous cell cancer of hypopharynx and larynx: evaluation of metastatic nodal disease based on computed tomography perfusion studies. *Eur J Radiol* 2012 81:1034–1039.
- 53.- Liu Y, Bellomi M, Gatti G, Ping X. Accuracy of computed tomography perfusion in assessing metastatic involvement of enlarged axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*

2007 9:R40.

54.- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000 407:249–257.

55.- Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994 79:185–188.

56.- Goh V, Halligan S, Wellsted DM, Bartram CI. Can perfusion CT assessment of primary colorectal adenocarcinoma blood flow at staging predict for subsequent metastatic disease? A pilot study. *Eur Radiol* 2009 19:79–89.

57.- Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A et al. CT perfusion for the monitoring of neo-adjuvant chemoradiation therapy in rectal carcinoma. *Radiology* 2007 244:486–493.

58.- Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography, predicts outcome in head and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 57:1351–1356.

59.- Wang J, Wu N, Cham M et al. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR* 2009 193(4):1090–1096.

60.- Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology* 2011 259(2):574–582.

61.- Han KS, Jung DC, Choi HJ et al. Pretreatment assessment of tumor enhancement on contrast-enhanced computed tomography as a potential predictor of treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving antiangiogenic therapy. *Cancer* 2010 116:2332–2342.

- 62.- Jain RK, Duda DG, Willett CG et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 6:327–338.
- 63.- Zhang Q, Yuan ZG, Wang DQ, Yan ZH, Tang J, Liu ZQ. Perfusion CT findings in liver of patients with tumor during chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2010 16:3202–3205.
- 64.- Kiessling F, Boese J, Corvinus C et al. Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? *Eur Radiol* 2004 14:1226–1233.
- 65.- Baeten CI, Castermans K, Lammering G et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on angiogenesis and leukocyte infiltration in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 66:1219–1227.
- 66.- Ng QS, Goh V, Milner J et al. Acute tumor vascular effects following fractionated radiotherapy in human lung cancer: in vivo whole tumor assessment using volumetric perfusion computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 67:417.
- 67.- Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A et al. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2008 13:120–125.
- 68.- Tai JH, Tessier J, Ryan AJ et al. Assessment of acute antivascular effects of vandetanib with high-resolution dynamic contrast enhanced computed tomographic imaging in a human colon tumor xenograft model in the nude rat. *Neoplasia* 2010 12:697–707.
- 69.- Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM et al. Dynamic contrast enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur*

Radiol 2010 20:2890–2898.

70.- Ng QS, Goh V, Carnell D, et al. Tumor antivasular effects of radiotherapy combined with combretastatin A4 phosphate in human non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 67:1375–1380.

71.- Mezrich R. Science to practice: Son et Lumiere understanding tumor heterogeneity. *Radiology* 2012 263(2):313-315.

72.- Spira D, Gerlach JD, Spira SM et al. Effect of scan time on perfusion and flow extraction product (K-trans) measurements in lung cancer using low dose volume perfusion CT (VPCT). *Acad Radiol.* 2012 Jan 19(1):78-83.

73.- Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol* 2013 23(8): 2127–2136.

74.- Ng Q, Klotz E, Fichte H et al. Lung Cancer Perfusion at Multi-Detector Row CT: Reproducibility of Whole Tumor Quantitative Measurements. *Radiology* 2006 239(2):547–553.

75.- Ng C, Chandler A, Wei W et al. Reproducibility of Perfusion Parameters Obtained From Perfusion CT in Lung Tumors. *AJR* 2011 (1) 197:113–121.

76.- Ng Q, Goh V, Klotz E et al. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage?. *AJR* 2006 187(4):1079–1084

77.- Sang Min L, Hyun-Ju L, Jung Im K et al. Adaptive 4D volume perfusion CT of lung cancer: effects of computerized motion correction and the range of volume coverage on measurement

reproducibility. *AJR* 2013 200(6):W603–W609.

78.- Chu LL, Knebel RJ, Shay AD et al. CT perfusion imaging of lung cancer: benefit of motion correction for blood flow estimates. *Eur Radiol* 2018 288 (12):5069-5075.

79.- Calandriello L, Larici AR, Del Ciello A et al. Multifunctional assessment of non- small cell lung cancer: perfusion-metabolic correlation. *Clin Nucl Med*. 2018 43(1):e18-e24.

80.- Ovali G, Sakar, Göktan C et al. Thorax perfusion CT in non-small cell lung cancer. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2007 31(8): 686–691.

81.- Bevilacqua A, Giampaolo G, Baiocco et al. CT perfusion in patients with lung cancer: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma show a different blood flow. *BioMed Research International* 2018 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6942131>.

82.- Mandeville H, Ng Q, Daley F et al. Operable Non–Small Cell Lung Cancer: Correlation of Volumetric Helical Dynamic Contrast-enhanced CT Parameters with Immunohistochemical Markers of Tumor hypoxia. *Radiology* 2012 (2) 264:581–589.

83.- Sudarski S, Shi J, Schmid-Bindert G et al. Dynamic volumen perfusión computed tomography parameters versus RECIST for the prediction of outcome in lung cáncer patients treated with conventional chemotherapy. *J thoracic Oncol*.2015 10(8):164-71.

84.- Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004 59:828–836.

85.- Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R et al. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in

- patients with advanced cancer?. *J Clin Oncol* 2004 22:1966–1974.
- 86.- Gadgeel SM, Cote ML, Schwartz AG et al. Parameters for individualizing systemic therapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat* 2010 13:196–204.
- 87.- Song X, Liu X, Chi Wet al. Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1 gene. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 58:776–784.
- 88.- Venkat b, Sharma S, Sharma D et al. CT perfusión in non-small cell lung cancers for assessing treatment response, monitoring treatment and predicting prognosis. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2018 49(2) 338-345.
- 89.- Ravanelli M, Farina D, Morassi M et al. Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy. *Eur Radiol* 2013 23(12):3450–3455.
- 90.- Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology* 2013 266:326–336.
- 91.- Koukourakis MI, Mavanis I, Kouklakis G et al. Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. *Am J Clin Oncol* 2007 30:315–318.
- 92.- Bellomi M , Petralia G , Sonzogni A et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 2007 244 (2): 486 – 493.
- 93.- Sahani DV , Kalva SP , Hamberg LM et al. Assessing tumor

perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005 234 (3): 785–792.

94.- Park MS , Klotz E , Kim MJ et al . Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo and radiation therapy. *Radiology* 2009 250(1): 110–117.

95.- Malavasi S, Barone D, Gavelli G et al. Multislice analysis of blood flow values in CT perfusión studies of lung cáncer. *Biomed Res Int.* 2017 <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3236893>



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón.

Tabla 2: Clasificación TNM del cáncer de pulmón de célula no pequeña, Séptima Edición.

Tabla 3: Factores pronóstico de supervivencia en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Tabla 4: Criterios RECIST de respuesta al tratamiento.

Tabla 5: Variables de perfusión que se utilizan habitualmente en el cáncer de pulmón.

Tabla 6: Relación entre variables de perfusión y hallazgos patológicos de angiogénesis.

Tabla 7: Parámetros técnicos del estudio de perfusión.

Tabla 8: Características clínicas y epidemiológicas de la población incluida en el estudio.

Tabla 9: Resumen de las diferentes variables de perfusión en el CPNCP

Tabla 10: Coeficientes de correlación lineales de Pearson y valor p del contraste de nulidad de las variables de perfusión entre sí y con la edad.

Tabla 11: Valores de perfusión para cada subtipo histológico \pm desviación típica

Tabla 12: Valores medios de perfusión según el estadio del tumor.

Tabla 13: Valores de perfusión según el estadio T.

Tabla 14: Características de los pacientes clasificados como respondedores y no respondedores.

Tabla 15: Valores medios de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento.

Tabla 16: Valores de las variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento según RECIST.

Tabla 17: Valores de las variables de perfusión en función de los niveles de respuesta al tratamiento, según RECIST, para el subtipo adenocarcinoma.

Tabla 18: Valores medios de las variables de perfusión en cada uno de los niveles de respuesta al tratamiento, para el subtipo epidermoide.

Tabla 19: Valores medios de las variables de perfusión en función de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento en pacientes tratados con QT.

Tabla 20: Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 21: Características de los tumores a los que se hizo un estudio de perfusión tras el tratamiento.

Tabla 22: Características de los pacientes en el grupo respondedores y no respondedores.

Tabla 23: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y en el Control 1.

Tabla 24: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en los pacientes que no respondieron al tratamiento.

Tabla 25: Valores medios de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en los pacientes que respondieron al tratamiento.

Tabla 26: Valores medios de las variables de perfusión en los pacientes en Respuesta Parcial, Enfermedad estable y Progresión.

Tabla 27: Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 en función de la respuesta al tratamiento, según RECIST, para el subtipo adenocarcinoma.

Tabla 28: Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 de los pacientes con carcinoma epidermoide con Enfermedad Estable.

Tabla 29: Valores de las variables de perfusión en el estudio Basal y Control 1 de los pacientes con carcinoma epidermoide con Respuesta Parcial

Tabla 30: Valores de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes tratados con Quimioterapia.

Tabla 31: Correlación entre los cambios en el diámetro RECIST y el volumen tumoral y los cambios en las diferentes variables de perfusión.

Tabla 32: Cambios en las variables de perfusión inducidos por el tratamiento. Comparativa entre el trabajo actual y diferentes estudios publicados.



ÍNDICE DE FIGURAS

Todas las figuras incluidas en el estudio son propiedad del autor.

Figura 1: Algoritmo diagnóstico del cáncer de pulmón basado en el genoma.

Figura 2: Representación de las curvas densidad-tiempo arterial (roja), tumoral (blanca) y tejidos externos (amarilla), así como de la ecuación para el cálculo de IRF en el modelo de deconvolución. IRF: Función impulso residuo. $C(t)$: Curva densidad-tiempo del tejido. $CA(t)$: Curva densidad-tiempo arterial.

Figura 3: Carcinoma epidermoide en el LSD. A). Mapas de colores de cada uno de las variables de perfusión que reflejan la heterogeneidad tumoral. B). Representación numérica de los valores medios de cada parámetro. C). Curva densidad-tiempo característica del cáncer de pulmón. A los 10 segundos se produce un ascenso rápido hasta alcanzar la densidad máxima, Posteriormente se produce un leve descenso de la densidad para mantenerse a partir de los 30 segundos durante el resto del estudio.

Figura 4: A) Tumor carcinoide (flecha azul) obstruyendo el bronquio del LII con atelectasia secundaria. B) Mapa paramétrico de BF donde se observa un comportamiento de la atelectasia similar al del tumor y C) Mapa de BV en donde se independiza el tumor (flecha azul) porque tiene unos valores de volumen de sangre más altos que la atelectasia.

Figura 5: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 6: Una vez identificada la lesión tumoral (estrella) en el

topograma, se selecciona el área de estudio ajustándola, al tamaño de la misma (cuadrado rojo).

Figura 7: La densidad del tumor (estrella) en cada una de estas adquisiciones representa los puntos que dibujan la curva densidad-tiempo de la lesión.

Figura 8: Se selecciona en la pantalla la opción de corrección de movimiento (elipse roja), que el software realiza automáticamente.

Figura 9: ROI en aorta descendente (círculo rojo). Curva densidad-tiempo arterial (verde) y línea que define la densidad sin contraste (amarilla). Se asume que la curva densidad-tiempo en la aorta refleja la de la arteria que nutre el tumor y que no existen estenosis ni circulación colateral importante entre esta y el vaso nutricio. Obtener la curva arterial en un vaso de menor calibre, más próximo al tumor, puede dar lugar a errores de medida por efecto de volumen parcial.

Figura 10: A pesar de que en el volumen de interés (líneas verdes) se incluyen estructuras vasculares que están en contacto con el tumor y parénquima pulmonar normal, estas estructuras quedan excluidas del análisis de perfusión (imagen de color del tumor). El umbral de corte inferior de -50 UH permite excluir el pulmón, que tiene una densidad de -300 a -500 UH. El umbral de corte superior de 150 UH permite excluir los vasos no tumorales, que tienen una densidad de 200-300 UH y el calcio.

Figura 11: Mapas de colores y valores medios de las diferentes variables de perfusión, obtenidos en un estudio de perfusión de un carcinoma epidermoide.

Figura 12: Manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, expresados en porcentaje

Figura 13: Histograma de distribución de frecuencias de valores de las variables BF, BV, PMB y TTM.

Figura 14: Distribución de los pacientes con CPNCP según el subtipo histológico.

Figura 15: Representación de los valores medios de BF para cada subtipo histológico

Figura 16: Representación de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada subtipo histológico

Figura 17: Diagrama de cajas comparativo de BF y PMB en los pacientes con y sin expresión EGFR

Figura 18: Distribución de los pacientes según el estadio

Figura 19: Representación de los valores medios de BF para cada estadio

Figura 20: Representación de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada estadio

Figura 21: Distribución de pacientes en función del estadio T

Figura 22: Representación de los valores medios de BF en función del estadio T

Figura 23: Representación de los valores medios de BV, PMB y TTM en función del estadio T.

Figura 24: Diagrama de cajas de la variable PMB en función para cada estadio T

Figura 25: Diagrama de flujo de los pacientes que recibieron como primera línea de tratamiento QT y/o RT

Figura 26: Distribución por subtipo histológico de los pacientes respondedores y no respondedores.

Figura 27: Representación comparativa de las diferentes variables de

perfusión en respondedores y no respondedores.

Figura 28: Valores medios de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RC, EE, RP Y PG.

Figura 29: Valores medios de BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento (RC, RP, EE y PG)

Figura 30: Representación comparativa de las variables de perfusión en respondedores y no respondedores para adenocarcinomas.

Figura 31: Representación comparativa de los valores de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RP, EE y PG en adenocarcinomas.

Figura 32: Representación comparativa de las variables BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento considerando, RP, EE y PG en adenocarcinomas.

Figura 33: Representación comparativa de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento

Figura 34: Representación comparativa de los valores de BF en función de la respuesta al tratamiento considerando RP, EE, RC y PG en epidermoides.

Figura 35: Representación comparativa de los valores de BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento considerando RP, EE, RC y PG, en epidermoides.

Figura 36: Representación comparativa de las variables de perfusión en función de la respuesta al tratamiento en los pacientes tratados solo con QT.

Figura 37: representación comparativa de los valores medios de BF para cada uno de los niveles de respuesta en los pacientes tratados solo con QT.

Figura 38: representación comparativa de los valores medios de BV, PMB y TTM para cada uno de los cuatro niveles de respuesta al tratamiento en los pacientes tratados solo con QT.

Figura 39: Diagrama de flujo de los pacientes a los que se les realiza un estudio de P-TC después del tratamiento.

Figura 40: Graficas de comparación de cuantiles para las variables, BF, BV, PMB y TTM.

Figura 41: Representación comparativa de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes no respondedores

Figura 42: Representación comparativa de las variables de perfusión antes y después del tratamiento en los pacientes respondedores.

Figura 43: Representación comparativa de los cambios en BF en función de la respuesta al tratamiento en el estudio basal (BF1) y control (BF2).

Figura 44: Representación comparativa de los cambios en BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento en el estudio basal (BV1, PMB1 y TTM1) y en el control (BV2, PMB2 y TTM2).

Figura 45: Gráfico comparativo de los cambios en la variable BF en función de la respuesta al tratamiento en el estudio Basal (BF1) y en el Control (BF2) en adenocarcinomas.

Figura 46: Gráfico comparativo de los cambios en las variables BV, PMB y TTM en función de la respuesta al tratamiento en el estudio Basal (BV1, PMB1, TTM1) y en el Control (BV2, PMB2, TTM2) en adenocarcinomas.

Figura 47: Representación comparativa de los cambios de BF en pacientes respondedores y no respondedores para el subtipo histológico carcinoma epidermoide en el estudio basal (BF1) y control (BF2).

Figura 48: Representación comparativa de los cambios en BV, PMB y TTM en respondedores y no respondedores para e subtipo histológico carcinoma epidermoide en el estudio basal (BV1, PMB1, TTM1) y en el control (BV2, PMB2, TTM2).



ANEXO

La presente tesis ha dado lugar a las siguientes publicaciones y ponencias:

ARTÍCULOS PUBLICADOS:

1.- Characteristics of computed tomography perfusion parameters in non-small- cell-lung-cancer and its relationship to histology, size, stage an treatment response.

Carmen Trinidad López, Miguel Souto Bayarri, Roque Oca Pernas, Carlos Delgado Sánchez-Gracián, Maria González Vázquez, Antonio Vaamonde Liste, Gonzalo Tardáguila De La Fuente, Javier De La Fuente Aguado.

Clinical Imaging 50 (2018) 5–12. PMID: 29223410 (Artículo completo en anexo)

Factor de impacto: 1.26

SNIP(Factor de impacto normalizado por artículo): 0.664

SJR (SCImago Journal Rank): 0.467

2.- Evaluation of response to conventional chemotherapy and radiotherapy by perfusión computed tomography in non-small cell lung cáncer (NSCLC).

Carmen Trinidad López, Javier De La Fuente Aguado, Roque Oca Pernas, Carlos Delgado Sánchez-Gracián, Eloisa Santos Armentia, Antonio Vaamonde Liste, Raquel Prada González, Miguel Souto Bayarri.

European Radiology Experimental. Eur Radiol Exp (2019) 3: 23.

<https://doi.org/10.1186/s41747-019-0101-x>.Online ISSN2509-9280. (Artículo completo en anexo)

Revista afiliada con la Sociedad Europea de Radiología y con la revista European Radiology (Factor de impacto 4.08). Incluida recientemente en la base de datos Medline e indexada en Pubmed en noviembre 2018.

42,391 descargas

235 Citaciones

3.- Quantitative myocardial perfusion with stress dual-energy CT: iodine concentration differences between normal and ischemic or necrotic myocardium. Initial experience.

Carlos Delgado Sánchez-Gracián, Roque Oca Pernas, **Carmen Trinidad López**, Eloísa Santos Armentia, Antonio Vaamonde Liste, María Vázquez Caamaño, Gonzalo Tardáguila de la Fuente.

European Radiology. 2016 26: 3199–3207. PMID:26699372

Factor de impacto:4.08

SNIP(Factor de impacto normalizado por artículo): 1.510

SJR (SCImago Journal Rank): 1.678

4.- Defectos de perfusión en el mapa de yodo pulmonar: causas y semiología.

A. Bustos Fiore, M. González Vázquez, **C. Trinidad López**, D. Mera Fernández, M. Costas Álvarez.

Radiología. 2017. PMID: 29249450

Puntuación de citas.0.41

SNIP(Factor de impacto normalizado por artículo): 0.399

SJR (SCImago Journal Rank): 0.205

CAPÍTULO DE LIBRO:

Capítulo 29: Lung Cancer: PET, Perfusion CT and Functional MR Imaging. Santiago E. Rossi, Carmen Trinidad and Antonio Luna. (Anexo)

A. Luna et al, eds. Functional Imaging in Oncology. Volume 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

COMUNICACIONES ORALES A CONGRESOS:

1.- Lung cancer CT perfusion with DSCT (dual source computed tomography): technique, interobserver agreement and initial experience. European Congress of Radiology, ECR Viena 2012.

2.- Perfusión del cáncer de pulmón con TC de doble fuente (TCDF): técnica y experiencia inicial. X Curso de la Sociedad Española de Imagen Cardiorádica, Palma de Mallorca, 10-11 de junio de 2011.

3.- Perfusión del cáncer de pulmón con TC de Doble Fuente (TCDF). Técnica y utilidad para predecir tipo histológico y respuesta al tratamiento. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Granada, 25-28 de mayo de 2012.

4.- Perfusión del cáncer de pulmón con TC de Doble Fuente (TCDF). Volumen tumoral total versus parte más activa del tumor para predecir y valorar respuesta al tratamiento. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. Granada 25-28 de mayo de 2012.

5.- Perfusión tumoral por TC en el carcinoma de pulmón no microcítico. ¿Sirve para predecir y monitorizar respuesta al tratamiento en pacientes tratados con terapia convencional?. XI reunión anual SOGAPAR (Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria), Vigo 24-25 octubre 2014. **1º premio a la mejor comunicación.**

CONFERENCIAS Y CURSOS IMPARTIDOS:

1.- Nuevas aproximaciones al carcinoma de pulmón. Biomarcadores de TC.

2º Curso de la SERAM y SEMNIM de Imagen Molecular y Biomarcadores de Imagen, Madrid 16/4/2010.

2.- TC Perfusión en el cáncer de pulmón

1º Curso Teórico-práctico de Imagen Funcional y molecular en Oncología, Madrid 17 y 18 de enero 2013.

3.- Work-shop: Perfusión por TC en el cáncer de pulmón

1º Curso Teórico-práctico de Imagen Funcional y molecular en Oncología, Madrid 17 y 18 de enero 2013.

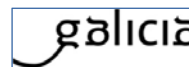
4.- Perfusión por TC en el cáncer de pulmón: ¿Dónde estamos y hasta donde podemos llegar?.

XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica, Oviedo 22-25 mayo 2014.

5.- Work shop: Perfusión por TC en el cáncer de pulmón. VI Curso SERAM de Imagen en Oncología. Madrid, 27 y 28 de Octubre de 2016.



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; celc@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 15 de marzo de 2016 el estudio:

Título: Evaluación de la capacidad de la perfusión tumoral con tomografía computarizada para aportar información biológica, predecir y monitorizar la respuesta al tratamiento en el cáncer de pulmón

Promotor: Carmen Trinidad López

Tipo de estudio: Otros

Código del Promotor:

Código de Registro: 2016/004

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por la investigadora del centro:

Centro	Investigadora Principal
Hospital Povisa	Carmen Trinidad López

En Vigo, a 16 de marzo de 2016

La secretaria

VERDEJO GONZALEZ MARIA ASUNCION -
13768463L
c=ES, serialNumber=13768463L, sn=VERDEJO
GONZALEZ, givenName=MARIA ASUNCION,
cn=VERDEJO GONZALEZ MARIA ASUNCION -
13768463L
2016.03.16 12:45:28 +01'00'





Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Imaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinimag

Characteristics of computed tomography perfusion parameters in non-small-cell-lung-cancer and its relationship to histology, size, stage and treatment response



Carmen Trinidad López^{a,*}, Miguel Souto Bayarri^b, Roque Oca Pernas^c,
Carlos Delgado Sánchez-Gracián^a, María González Vázquez^a, Antonio Vaamonde Liste^d,
Gonzalo Tardáguila De La Fuente^a, Javier De La Fuente Aguado^e

^a Department of Radiology, POVISA Hospital, Vigo, Spain

^b Department of Radiology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

^c Department of Radiology, Osaetx, Urduz Hospital, Vizcaya, Spain

^d Department of Statistics and Operational Research, Faculty of Economic and Business Sciences, Vigo University, Spain

^e Department of Internal Medicine, POVISA Hospital, Vigo, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Lung
Lung cancer
Perfusion imaging
Computed tomography
Imaging biomarker

ABSTRACT

Objectives: To analyze computed tomography perfusion (CTP) parameters in NSCLC.

Materials and methods: Prospective study, 152 patients with NSCLC. CTP parameters were correlated with histology, stage, size and response to conventional chemotherapy/radiotherapy.

Results: Neuroendocrine tumours presented higher BV (p 0.002). Negative correlation of PMB (p 0.003) and positive of MTT (p 0.046) with T stage was found. BF showed negative correlation with size. No differences were found with the RECIST levels of response to chemotherapy/radiotherapy.

Conclusions: CTP parameters were highly variable. Neuroendocrine tumours presented higher BV and PMB values. Perfusion parameters do not differ depending on the stage and do not predict response to treatment.

1. Introduction

Lung cancer is a major public health problem because it accounts for 13–20% of all cancer diagnoses and still represents the leading cause of death due to cancer, with a five-year survival rate of 15–20% [1,2].

Platinum derived therapies have been introduced as a tool for non-resectable lung cancer, and as a result of which, important advances have taken place in survival rates [3,4]. However, despite improvements in therapeutic management, toxicity remains an ongoing concern, which could probably be alleviated with a more precise and effective prediction of response. Therefore, an appropriate selection of patients and monitoring of response to treatment by CTP could be helpful to use a more cost-effective and tailored therapy.

The biological mechanisms that determine the sensitivity to chemotherapy are complex and not well-known, and may be related to tumour hypoxia or to the expression of certain genes and proteins

involved in the synthesis and repair of DNA [5,6] by tumour. The adaptive response to a hypoxic microenvironment leads to a neoangiogenesis, which increase the ability to metastasize and the multi-resistance to drugs [5,6]. Therefore, it is important to know the vascularity pattern of the tumour at the time of the diagnosis, as this information can provide relevant biological data and can potentially be used to identify patients with different response rates to treatment.

Some studies have shown a direct correlation between CTP parameters and histological biomarkers of angiogenesis, such as MVD and VEGF, in different tumours [7,8] and particularly, in lung cancer [9–11].

CTP has received much attention from the radiologic community because of its oncologic applications. Over the last few years, important advances have been made in CTP studies, with the introduction of faster scanners and whole tumour evaluation. Furthermore, new software allows for correcting both noise and motion, thus reducing artifacts. As

Abbreviations: CTP, computed tomography perfusion; NSCLC, non-small-cell-lung cancer; CTx, chemotherapy; RTx, radiotherapy; BF, blood flow; BV, blood volume; PMB, permeability; MTT, mean transit time; MVD, microvessel density; VEGF, vascular endothelial growth factor; ROI, region of interest; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

* Corresponding author at: POVISA Hospital, S Salamanca st 36208, Vigo (Pontevedra), Spain.

E-mail addresses: carmen@mianet.eu (C. Trinidad López), miguel.souto@usc.es (M. Souto Bayarri), cdelgado@povisa.es (C. Delgado Sánchez-Gracián), mgonzalez@povisa.es (M. González Vázquez), vaamonde@uvigo.es (A. Vaamonde Liste), gtardaguila@povisa.es (G. Tardáguila De La Fuente), jfuente@povisa.es (J. De La Fuente Aguado).

<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.12.001>

Received 3 May 2017; Received in revised form 27 October 2017; Accepted 1 December 2017
0899-7071/ © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

a result, data evaluation can now be achieved in a simpler way [12–14].

CTP perfusion parameters could be used to determine the nature and behaviour of the tumour. In the non-small cell lung cancer, CTP shows promising results for patients treated with antiangiogenic therapy, however, for those treated with conventional chemotherapy or radiotherapy the results are controversial [15–18]. Whereas CTP in NSCLC has been evaluated by investigators on small series of patients and on restricted areas of interest rather than the whole tumour, they have not yet been included in the clinical practice as more studies are needed with large series of patients to test the new scanner softwares.

Therefore, our study aims to prospectively assess, in a large series of patients with lung cancer, the characteristics of quantitative whole tumour CTP parameters; to check if such characteristics can provide biological information at the time of the diagnosis; and find out whether or not they can predict response to treatment with cytotoxic chemotherapy and radiotherapy.

2. Material and methods

The authors declare that there are no conflicts of interest. The authors had full control of all the data and information presented in this manuscript. Written informed consent was obtained from all the patients involved in the study, and the entire study protocol was approved by the Ethics Committee.

2.1. Patients

Between January 2010 and December 2015, 183 patients with biopsy-proven NSCLC were prospectively enrolled in this study. CTP was performed on all patients before receiving any treatment. Fig. 1 illustrates the flow chart of the patients included in this study.

Patients were included in the present study based on the following inclusion criteria: older than 18 years, histologic diagnosis of NSCLC, no prior specific treatment and tumour diameter greater than 2 cm. The exclusion criteria included: studies of poor technical quality due to motion, beam hardening artifacts, excessive noise or improper staining;

tumours that were difficult to separate from other lesions, such as atelectasis, pneumonitis or lymphangitis; and patients who did not continue follow-up in our hospital.

The following information was collected from patients' clinical files: gender, age, tumour histology, radiological stage (using the Seventh edition of the TNM, AJCC/IASLC classification of lung cancer), volume and the longest axial diameter for the assessment of RECIST and treatment.

27 patients did not receive specific cancer treatment because they have advanced disease with limited baseline clinical situation, they voluntarily refused treatment, or, they died prior to therapy initiation.

The 95 patients who received radiotherapy or conventional chemotherapy with platinum derivatives, associated or not to RTX, as first-line therapy, were classified in the first follow-up CT as: complete response, partial response, stable disease or progressive disease; based on revised RECIST1.1 [10] criteria applied solely to the lesion on which CTP studies were performed. Studies were assessed by two senior chest radiologists independently and by consensus and when there was disagreement.

2.2. CT perfusion technique

CTP imaging studies were performed with a Dual-source CT with 128 rows of detectors (Flash Definition®, Siemens; Forchheim, Germany). An expert chest radiologist fixed the length of the study on the topogram in order to include the longitudinal extent of the lesion. When necessary, CT acquisition without a contrast agent was performed to localize the lesion.

All patients were instructed to avoid lung motion during the study, by using breath hold at tidal expiratory volume, whenever possible.

Following the requirements of the deconvolution model; the injection protocol consisted in the administration of 50 ml of iodinated contrast material at 5 ml/s Iopromida 300, (Ultravist® Bayer Schering Pharma; Berlin, Germany) for 10s, followed by a saline flush (50 ml of saline at 5 ml/s).

Two seconds after the start of the injection, a scan acquisition was

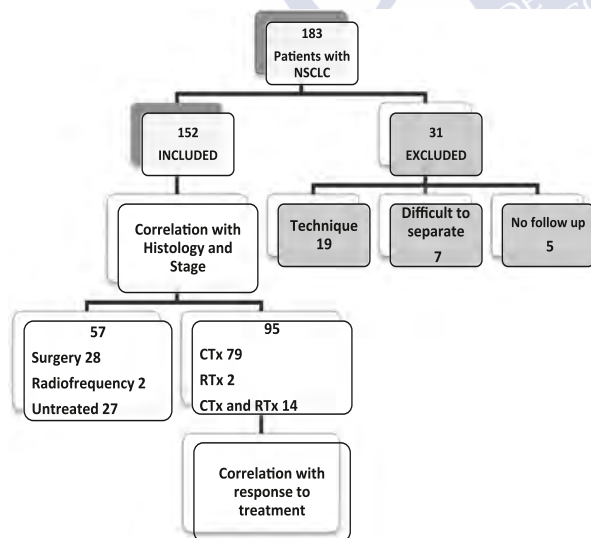


Fig. 1. Flow chart of patients included in the study. NSCLC: non-small-cell-lung cancer; CTx: chemotherapy; RTX: radiotherapy.

triggered by the following parameters: 80 kilovolts (kV) and 90 milliamps per second (mAs), 32×1.2 mm setting, 0.33 s tube rotation time, 5 mm reconstructed image thickness and B20f reconstruction kernel or filter. The interscan time interval was 1 to 1.5 s, depending on the size of the tumour in the z-axis, in order to maintain a constant total scan time of 45 s.

2.2.1. Post-processing and image analysis

The data were transferred to a dedicated workstation (*Multi-Modality Workplace, Siemens®*) and processed using the *Volume Perfusion Computed Tomography Body software (Siemens; Forchheim, Germany)* which calculates perfusion parameters using a deconvolution model. Post-processing was performed by a senior chest radiologist who has received specific training in lung cancer perfusion CT post-processing and having undergone interobserver concordance studies.

Once all images had been checked to confirm that the acquisition was technically correct and that the entire lesion had been included, automatic movement and noise correction algorithms were applied. An arterial time-density curve was obtained by placing an ROI (region of interest) in the thoracic aorta, where the reference image without contrast was selected. The tumour volume was selected via manual segmentation, drawing the contours of the lesion in the axial, coronal, and sagittal planes, using a cut-off threshold of -50 to 150 HU, which permitted automatically excluding the normal pulmonary parenchyma, non-tumour vascular structures and calcium, from the calculation.

The following perfusion parameters were calculated using a deconvolution model: BF in ml/100 ml/min, BV in ml/100 ml, PMB in ml/100 ml/min and MTT in seconds. Each parameter was represented

as color parametric maps and as numerical values of mean and standard deviation (Fig. 2).

2.3. Statistical analysis

Results are expressed as means, standard deviations, ranges for continuous variables, frequencies and percentages of perfusion parameters for all patients. The different parameters relate to each other, by the significant contrast of the correlation coefficient, with corrected *p*-values for multiple comparisons using the Holm method.

Perfusion CT analyses correlate with: histologic type, overall stage and T stage, using the nonparametric Kruskal-Wallis test and the analysis of variance for multiple factors (ANOVA).

The comparative analyses of perfusion values among the four levels of RECIST at baseline were tested by using ANOVA for multiple factors, for the different histological subtypes and for adenocarcinoma and epidermoid carcinoma separately.

The linear regression model was used to assess whether perfusion parameters allowed identifying the different histological types or different stages correctly.

Pearson correlation coefficient was used to determine the relationship between perfusion parameters, longest tumour diameter and volume.

The programs R (R Foundation for Statistical Computing, 2014, V 3.1.0) and SPSS® (IBM® SPSS® Statistics 20.0.0) were used for the statistical analysis.

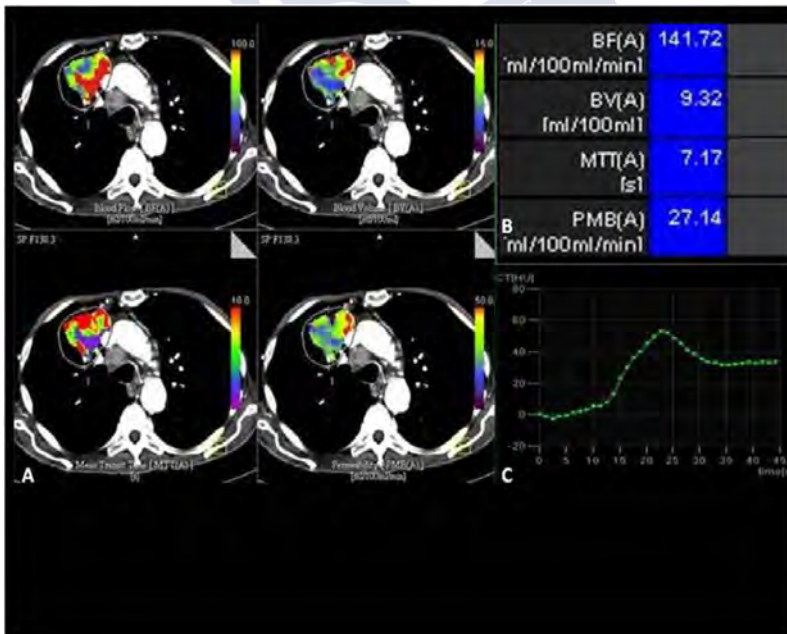


Fig. 2. Perfusion CT of epidermoid carcinoma in right upper lobe. Freehand region of interest is drawn around lung tumor. Color coded maps (A) and quantitative values (B) of blood flow, blood volume, permeability and mean transit time. (C) Time-enhancement curve of the whole tumour. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 1
Patient and tumor characteristics.

Smoking	136 (90.07)
Family history of lung cancer	26 (17.10)
Personal history of cancer	22 (14.7)
Comorbidities	68 (44.7)
Presentation	
Incidental finding	47 (30.92)
Solitary pulmonary nodule	7 (4.6)
Cough	60 (39.47)
Dyspnea	43 (28.9)
Pain	35 (23)
Hemoptysis	34 (22.37)
Constitutional syndrome	56 (36.84)
Distant metastasis	16 (10.5)
Histology	
Adenocarcinoma	71 (46.71)
Epidermoid	58 (38.16)
Undifferentiated	11 (7.24)
Large cell	7 (4.61)
Neuroendocrine	2 (1.32)
Carcinoid	3 (1.97)
EGFR +	
Adenocarcinoma	4
Squamous	1
Treatment	
CTX with platinum	79 (51.97)
RTx	2 (1.32)
CTX and RTx	14 (9.21)
Surgery	28 (18.42)
Radiofrequency	2 (1.32)
Untreated	27 (17.76)
Stage	
IA 6 (4)	IB 9 (6.12)
IIA 8 (5.44)	IIIB 8 (5.44)
IIIA 22 (14.97)	IIIB 27 (18.37)
IV 67 (45.58)	
RECIST diameter	Mean 56 ± 25 (range 20–155 mm)

Data in parentheses are percentages. CTx: chemotherapy; RTx: radiotherapy.

3. Results

A total of 152 patients met the inclusion criteria: 120 (79%) male and 32 (21%) female. The average age was 65.03 ± 10.23 years (range 35–86). The average radiation dose was 6.49 ± 1.72 mSv (Range 3.82–9.98). The characteristics of the patients included in the study are shown in Table 1.

Table 2 shows the average values of perfusion parameters and coefficients of variation.

All parameters showed a weak significant correlation with each other except between PMB and MTT. Only BF showed a negative correlation with diameter and volume and a positive correlation with age.

3.1. Histologic type

Table 3 shows the mean values of perfusion parameters for each histological subtype.

A significant relationship was observed between BV ($p = 0.007$) and the histological subtype. Large cell carcinomas, carcinoid and neuroendocrine tumours presented higher BV values than

Table 2
Values of the perfusion parameters in NSCLC.

N = 152	Mean ± SD	CI 95%	CV	Median	Minimum	Maximum
BF (ml/100 ml/min)	185.34 ± 89.09	173.46–205.56	0.48	171.8	47.5	490.68
BV (ml/100 ml)	8.51 ± 4.37	7.6–9.19	0.51	7.84	1.71	31.40
PMB (ml/100 ml/min)	15.78 ± 7.60	14.34–17.01	0.48	15.21	2.57	50.89
MTT (sec)	6.62 ± 3.32	5.81–7.04	0.50	6.54	0.44	20.20

BF: blood flow; BV: blood volume; PMB: permeability; MTT: mean transit time; SD: standard deviation; CV: coefficient of variation.

adenocarcinomas, epidermoid and undifferentiated carcinomas ($p = 0.002$) (Fig. 3).

PMB is the only parameter that showed significance to differentiate carcinoïd tumours from the rest ($p = 0.019$).

The mean values of perfusion parameters in adenocarcinomas and epidermoid carcinomas were similar.

No significant changes were found in the mean values of any of the perfusion parameters in the five patients who had EGFR mutation.

3.2. Overall stage and T stage

Table 4 shows the mean values of each perfusion parameters depending on their stage.

No significant correlation between perfusion parameters and stage was found.

Patients in stage IA had higher values of BF and PMB and a shorter MTT, even when compared with stage IB. Permeability was the only parameter that allowed to discriminate stage IA from the rest ($p = 0.027$). Stages I and II, subsidiary of surgery with curative intent, did not present changes in perfusion parameters that allow distinguishing them from the rest.

When perfusion parameters were assessed depending on their T stage, significant differences were observed in PMB ($p = 0.003$) and MTT ($p = 0.046$). When the linear regression model was conducted, PMB was significantly higher ($p = 0.024$) and MTT significantly lower ($p = 0.007$) in T1 tumours.

T3 tumours had significantly lower BV and PMB mean values than the rest of T stages: $p = 0.032$ and $p = 0.001$, respectively.

3.3. Response to treatment

The 95 patients who received CTx and/or RTx as first-line therapy, were classified according to RECIST in the first control CT after treatment, as follows: 58 as partial response, 2 as complete response, 13 as stable disease and 16 as progression. Six patients in stage IV died before the first CT control. All patients who received RTx showed a partial response. The average time between the CTP study and the first control CT was 63 days (range 30–138 days).

No differences were found in baseline perfusion values at all four levels of response according to RECIST (Table 5).

No differences were found in baseline perfusion parameters between the different levels of response in adenocarcinomas or epidermoid carcinomas evaluated separately.

The 79 patients treated only with CTx did not present significant differences in baseline perfusion parameters between the different levels of response. The BF parameter was higher in patients who did not respond to treatment (progressive and stable disease vs partial and complete responders) 198.29 vs 172.01 ml/100 ml/min ($p = 0.268$).

4. Discussion

In general terms, mean values of CTP parameters showed an inverse relation with the stage. As tumour size increases, the perfusion parameters decrease. Some parameters such as BV and PMB are higher in neuroendocrine, carcinoid and large cell tumours and none of the

Table 3
Mean values of the perfusion parameters based on the histologic type.

	Adenocarcinoma N = 71	Epidermoid N = 58	UD N = 11	Large cell N = 7	Carcinoid N = 3	Neuroendocrine N = 2	P
BF (ml/100 ml/min)	180.13 ± 87.29	189.81 ± 91.40	186.73 ± 113.78	182.49 ± 88.47	224.96 ± 32.17	183.93 ± 51.28	0.964
BV (ml/100 ml)	8.15 ± 3.74	7.93 ± 3.73	8.99 ± 4.61	13.68 ± 8.49	13.38 ± 7.19	9.85 ± 8.18	0.007
PMB (ml/100 ml/min)	16.51 ± 6.83	15.00 ± 8.05	13.80 ± 7.22	13.01 ± 5.52	27.35 ± 15.25	15.56 ± 4.25	0.07
MTT (s)	6.59 ± 2.90	6.22 ± 3.17	6.94 ± 4.94	9.59 ± 4.80	7.25 ± 1.09	5.75 ± 6.37	0.23

N: Number of cases; BF: blood flow; BV: blood volume; PMB: permeability; MTT: mean transit time; UD: undifferentiated. In bold are statistically significant results.

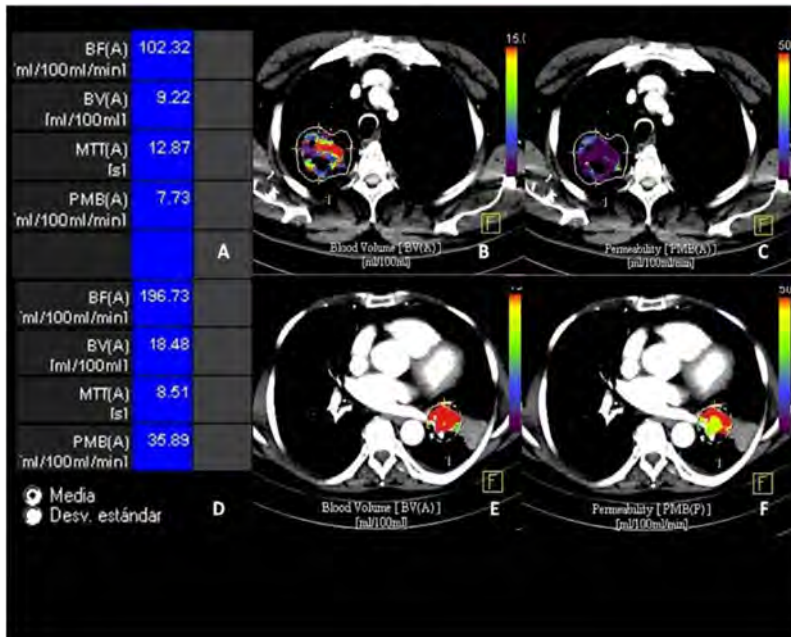


Fig. 3. Color coded maps and mean values of blood volume and permeability in 72-year-old man with cavitated epidermoid tumor (A, B, C) and in 77-year-old woman with carcinoid tumor (D, E, F), before therapy. Results demonstrate higher quantitative values of these parameters in carcinoid tumor than in epidermoid. This can also be observed in the color maps as more red colors. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

perfusion parameters allowed predicting response to treatment with conventional chemotherapy and/or radiotherapy. Perfusion parameters correlated with each other except PMB and MTT and only BF correlated with age and negatively with tumour size.

All parameters had a great dispersion in relation to the mean, with variation coefficients of 48–51%, which are higher than in most published literature. Ng et al. [19–21] found that variability decreases when greater coverage in the z-axis is studied, motion is corrected and long acquisition times are used, with intrapatient variation coefficients of 11.6% for BF, 26.5% for BV, 30.2% for PMB and 45.4% for MTT. These results are similar to those obtained by Sang Min et al. [22].

This study addresses the whole tumour volume by using motion correction and time intervals of 1–1.5 s. The differences observed in the variability of the measurements can be explained by several reasons. Firstly, this study used a deconvolution model, whereas the aforementioned studies used the Patlak model. Secondly, the acquisition

time (45 s) was shorter, and this is likely to increase the variability of the measurements, as discussed above. Thirdly, the tumour population subject to be studied is more heterogeneous than in other studies, as it includes tumours in all radiological stages and all histological subtypes of NSCLC. Lind et al. [23] used a similar protocol to ours with an acquisition time of 40 s and a contrast injection time of 6.25 s; and obtained a great variability in BF values: 10.5 to 125 ml (100 ml/min), using the maximum slope method.

Dispersion and variability decrease the reproducibility of the test, making it difficult to establish reference thresholds and correlations with other variables studied. The present study reveals a fact that has already been published: the absolute values of perfusion parameters are heavily influenced by the mathematical model and the acquisition technique, therefore, they are not comparable to values obtained with other models and techniques [20,24,25].

Table 4
Mean values of the perfusion parameters as a function of overall stage and T stage.

	IA	IB	IIA	IIIB	IV	P	T1	T2	T3	T4	P
N	6	10	9	25	67	9	9	31	46	66	
BF (ml/100 ml/min)	235.42 ± 97.5	162.05 ± 57.1	240.43 ± 82.4	181.07 ± 85.8	204.57 ± 100.1	170.04 ± 84.2	0.161	237.32 ± 84.9	186.69 ± 86.2	175.85 ± 104	0.278
BV (ml/100 ml)	9.36 ± 4.7	9.69 ± 5	8.30 ± 2.0	8.24 ± 4.8	8.90 ± 4.2	7.75 ± 3.6	0.570	8.35 ± 4.4	9.67 ± 5.3	8.80 ± 4.4	0.122
PMB (ml/100 ml/min)	22.99 ± 17.9	16.52 ± 4.4	17.42 ± 7.6	15.27 ± 9.2	15.15 ± 6.3	15.04 ± 6.9	0.346	21.64 ± 14.9	16.49 ± 6.8	16.70 ± 6.9	0.003
MTT (sec)	22.99 ± 17.9	16.52 ± 4.4	17.42 ± 7.6	15.27 ± 9.2	15.15 ± 6.3	15.04 ± 6.9	0.346	3.87 ± 2.5	7.12 ± 3.4	6.95 ± 2.9	0.046

N: Number of cases; BF: blood flow; BV: blood volume; PMB: permeability; MTT: mean transit time.
In bold are statistically significant results.

4.1. Association with histological subtype

Our results are consistent with most published results so far in that there are no differences in any of the perfusion parameters between adenocarcinomas and epidermoid carcinomas [10,26]. However, the BV parameter was higher in large cell carcinomas, carcinoid tumours and neuroendocrine tumours. Carcinoid tumours had higher values of BF and PMB than the rest, but the only parameter that allowed distinguishing them was the PMB. Furthermore, given the small number of cases, larger series of cases would be needed to confirm these findings.

4.2. Association with stage

Perfusion parameters do not correlate with the radiological stage nor with the potentially resectable localized tumours. While the PMB was the only significant parameter to identify tumours in stage IA, higher values of BF and a shorter MTT were observed, even when compared to stage IB. T1 tumours also showed higher values of PMB and a significantly shorter MTT. In view of these results, perfusion values may be mainly influenced by the size of the tumour and not so much by the ability to metastasize. However, only BF shows a significantly negative relationship with diameter and volume, similar results to those found by Kiessling [26]. Ovali et al. [27] found no correlation of BF with stage or volume. Spira [10] found that high-grade tumours have low BF values and attributed it to necrosis and increase in the size. We included tumours with necrosis, and areas of necrosis were not excluded from the analysis and may explain the lower BF values in larger tumours.

As a curious fact, tumours in the T3 stage larger than 7 cm or invading certain structures regardless of their size, presented significantly lower BV and PMB values than the rest. No specific literature references were found in relation to the behaviour of perfusion parameters in T3 tumours. The low values may be influenced by the size of the tumour and may reflect the behaviour of tumours larger than 7 cm. However, only 35.6% of tumours in T3 stage were larger than 7 cm in this study.

4.3. Ability to predict response to treatment

No significant differences were found in perfusion parameters in relation to the different levels of response, which would allow predicting the response to treatment. BF values were higher (although not significantly) in patients who did not respond to treatment, whereas patients with a partial response had the lowest BF values of all response groups. Our results are in good agreement with those of Tacelli [16] and Sudarsky [17] who use the same study protocol and the same mathematical model in a series of 100 patients treated with conventional CTX, and. By contrast, Wang et al. [15] described higher BF values in responders. Nearly half of the patients in his study had been treated with RTX alone or in combination with CTX, so the difference in the results could be explained by the fact that perfusion parameters may better predict the response to RTX than to CTX. In our study, all patients treated with RTX presented a partial response, so this particular factor could not be evaluated. However, no differences were found in patients treated with CTX alone.

Additionally, there are published studies on higher values of perfusion parameters associated to better response rates to treatment with antiangiogenic therapies [16,28]. Fraioli et al. [28] found significantly higher baseline values of all parameters in tumours that responded in patients with advanced adenocarcinoma, who had been treated with bevacizumab and platinum derivatives.

There are no appropriate biomarkers to select candidate tumours for antiangiogenic therapy. This study included 5 patients with EGFR mutation and they presented no differences in baseline perfusion values.

In our experience, the CTP of the whole tumour volume in lung cancer is a well-tolerated technique, which allows for studies of

Table 5

Mean values of perfusion parameters, tumor size and age as a function of the four levels of response to treatment according to RECIST.

	Complete response N = 2	Partial response N = 58	Stable disease N = 13	Progressive disease N = 16	p
BF (ml/100 ml/min)	221.77 ± 34.81	176.83 ± 82.88	193.28 ± 108.62	202.36 ± 111.23	0.694
BV (ml/100 ml)	8.28 ± 0.31	8.51 ± 4.61	9.82 ± 4.19	7.57 ± 3.33	0.585
PMB (ml/100 ml/min)	20.63 ± 7.50	15.06 ± 6.14	16.75 ± 4.44	14.08 ± 7.45	0.415
MTT (sec)	5.34 ± 2.27	6.57 ± 3.61	6.40 ± 2.49	6.77 ± 3.47	0.936
Diameter (mm)	61 ± 1	56.72 ± 23	62.07 ± 25	58.18 ± 18	0.893
Volume (cc)	27 ± 9	91.44 ± 125	120 ± 129	70.93 ± 79	0.618
Age	57	63.72 ± 10	64.23 ± 10	68.56 ± 8.27	0.229

N: number of cases; BF: blood flow; BV: blood volume; PMB: permeability; MTT: mean transit time.

diagnostic quality and to calculate different perfusion parameters reliably. Of the 183 studies conducted, only 26 could not calculate perfusion parameters, mostly because of poor technical quality or because it was impossible to separate the tumour from other lesions such as pneumonitis or atelectasis. Nevertheless, the whole tumour was successfully analyzed in 152 patients. Therefore, CTP can be incorporated into staging protocols of lung cancer and provide information on vascularity and tumour biology before treatment. Perfusion parameter values are similar in adenocarcinomas and epidermoid carcinomas and they do not allow differentiation between the different subtypes, while both BV and PMB are higher in carcinoid, neuroendocrine or large cell tumours.

It seems that small tumours have high BF values and a high PMB in IA and T1 stages. However, they are unable to provide information about prognosis, as they are no good to predict the response to treatment with platinum derivatives. Nevertheless, it is worth bearing in mind that perfusion parameters are highly variable, making it difficult for them to correlate with other variables. Thus, these parameters are more likely to provide more information when individual assessments are carried out, focusing on the behaviour of each individual tumour. This study has some limitations: 1. The technical acquisition parameters administered regarding the mAs, kV and contrast dose were similar in all patients regardless of cardiac output, body mass index and tumour size. This was done to meet the demands of the kinetic model for calculating perfusion values. 2. This study opted for applying RECIST response criteria only to tumours on which perfusion studies had been performed. The authors of this study believe that this approach is more accurate when assessing the response prediction, as perfusion values in a primary lesion are not necessarily transferable to the rest of tumoural lesions. Therefore, it seems more accurate to apply the response and progression criteria only to that particular lesion. 3. The fact that only tumours larger than 2 cm were included in the study reduced the number of cases in early stages. 4. The number of patients in some subcategories of histology and stage are too small to make reliable conclusions.

5. Conclusions

To conclude, in the perfusion CT technique applied to over 152 patients, the values of perfusion parameters were highly variable. Carcinomas, carcinoid, neuroendocrine and large cell tumours presented higher BV and PMB values than adenocarcinomas and epidermoid carcinomas. Perfusion parameters did not differ depending on the stage, although IA and T1 tumours showed high PMB values and BF was high in smaller tumours. On the other hand do not predict the response to treatment with conventional CTx and RTx.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest in this work.

Acknowledgments

The authors thank radiographers, Olga Moreda Saa and Jose Antonio Vergara Viudez, by their work and dedication in the performance of CTP studies.

References

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
- [2] Key statistics for lung cancer. (American Cancer Society web site). <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html> (Accessed February 2017).
- [3] National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology, non small cell lung cancer, version 1. https://www.nccn.org/patients/guidelines/quick_guides/lung-nscl/treatmentplanning/index.html; 2015 (Accessed February 2017).
- [4] Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1734–42.
- [5] Miles KA, Williams RE, Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. *Cancer Imaging* 2008;8:81–6.
- [6] Garcia-Figueroa R, Padhani AR, Beer AJ, et al. Imaging of tumor angiogenesis for radiologists (part 2: clinical utility). *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44(5):425–36.
- [7] Ash L, Teknos TN, Gandhi D, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help non-invasively predict intratumoral microvessel density. *Radiology* 2009;251:422–8.
- [8] Goh V, Halligan S, Daley F, et al. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT. Do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? *Radiology* 2008;249:510–7.
- [9] Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin MC, et al. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology* 2010;257(3):863–71.
- [10] Spira D, Neumeister H, Spira SM, et al. Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCT) with histopathologic comparison: a further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(1):15–21.
- [11] Mandeville H, Ng Q, Daley F, et al. Operable non-small cell lung cancer: correlation of volumetric helical dynamic contrast-enhanced CT parameters with immunohistochemical markers of tumor hypoxia. *Radiology* 2012;264:581–9.
- [12] Garcia-Figueroa R, Goh VJ, Padhani AR, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR* 2013;200:8–19.
- [13] Miles KA, Lee TY, Goh V, et al. Experimental Cancer Medicine Centre Imaging Network Group. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 2012;22:1430–41.
- [14] Henzler T, Goldstraw P, Wenz F, et al. Perspectives of novel imaging techniques for staging, therapy response assessment, and monitoring of surveillance in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:237–49.
- [15] Wang J, Wu N, Cham M, et al. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR* 2009;193(4):1090–6.
- [16] Tacelli N, Santangelo T, Scherperlel A, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol* 2013;23(8):2127–36.
- [17] Sudarski S, Shi J, Schmid-Blindt G, et al. Dynamic volume perfusion CT parameters versus RECIST for the prediction of outcome in lung cancer patients treated with conventional chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2015;10:164–71.
- [18] Kim H, Park ChM, Goo JM, et al. Quantitative computed tomography imaging biomarkers in the diagnosis and management of lung cancer. *Invest Radiol* 2015;50:571–83.
- [19] Ng C, Chandler A, Wei W, et al. Reproducibility of perfusion parameters obtained from perfusion CT in lung tumors. *AJR* 2011;197:113–21.
- [20] Ng C, Chandler A, Wei W, et al. Effect of sampling frequency on perfusion values in perfusion CT of lung tumors. *AJR* 2013;200(2):W155–62.
- [21] Ng Q, Goh V, Klotz E, et al. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using

- MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage? *AJR* 2006;187(4):1079–84.
- [22] Sang Min L, Hyun-Ju L, Jung Im K, et al. Adaptive 4D volume perfusion CT of lung cancer: effects of computerized motion correction and the range of volume coverage on measurement reproducibility. *AJR* 2013;200(6):W603–9.
- [23] Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM, et al. Dynamic contrast enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol* 2010;20:2890–8.
- [24] Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? *Radiology* 2007;242(3):777–82.
- [25] Han F, Xing W, Qiu J, et al. First-pass CT perfusion in small peripheral lung cancers: effect of the temporal interval between scan acquisitions on the radiation dose and quantitative vascular parameters. *Acad Radiol* 2013;20(8):972–9.
- [26] Klessling F, Boese J, Corvinus C, et al. Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? *Eur Radiol* 2004;14(7):1226–33.
- [27] Ovali G, Sakar, Gökten C, et al. Thorax perfusion CT in non-small cell lung cancer. *Comput Med Imaging Graph* 2007;31(8):686–91.
- [28] Fraloni F, Anzidei M, Zaccagna F, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: initial experience. *Radiology* 2011;259(2):574–82.



ORIGINAL ARTICLE

Open Access



Evaluation of response to conventional chemotherapy and radiotherapy by perfusion computed tomography in non-small cell lung cancer (NSCLC)

Carmen Trinidad López^{1*}, Javier De La Fuente Aguado², Roque Oca Pernas³, Carlos Delgado Sánchez-Gracián¹, Eloisa Santos Armentia¹, Antonio Vaamonde Liste⁴, Raquel Prada González¹ and Miguel Souto Bayarri⁵

Abstract

Background: To evaluate changes in perfusion computed tomography (PCT) parameters induced by treatment with conventional chemotherapy (CCT) alone or with CCT and radiation therapy (RT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and to determine whether these changes correlate with response as defined by the *response evaluation criteria in solid tumours* version 1.1 (RECIST-1.1).

Methods: Fifty-three patients with a histological diagnosis of NSCLC prospectively underwent PCT of the whole tumour, before/after CCT or before/after CCT and RT. Blood flow (BF), blood volume (BV), permeability (PMB), and mean transit time (MTT) were compared before and after treatment and with the response as defined by RECIST-1.1. The relationship between changes in the perfusion parameters and in tumour size was also evaluated.

Results: PCT parameters decreased after treatment, significantly for BV ($p = 0.002$) and MTT ($p = 0.027$). The 30 patients with partial response had a significant decrease of 21% for BV ($p = 0.006$) and 17% for MTT ($p = 0.031$). A non-significant decrease in all perfusion parameters was found in patients with stable disease ($p > 0.137$). In patients with progressive disease, MTT decreased by 10% ($p = 0.465$) and the other parameters did not significantly vary ($p > 0.809$). No significant correlation was found between changes in size and PCT parameters ($p > 0.145$).

Conclusions: Treatment of NSCLC with platinum derivatives, with or without RT, induces changes in PCT parameters. Partial response is associated with a significant decrease in BV and MTT, attributable to the effect of the treatment on tumour vascularisation.

Keywords: Carcinoma (non-small cell lung), Lung neoplasms, Perfusion imaging, Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST), Tomography (x-ray, computed)

Keypoints

- Perfusion parameters at computed tomography were compared before and after treatment of non-small cell lung cancer.
- Treatment-induced significant changes in perfusion parameters.

- Partial response was associated with a significant decrease in blood volume and mean transit time.
- Changes in perfusion parameters were independent of changes in tumour size.

Background

Lung cancer is a serious health problem because it represents 13–20% of cancer diagnoses and is the most common cause of death from malignancy worldwide, with a 5-year survival rate of only 15–20% [1].

Until recently, the first line of treatment in advanced lung tumours was platinum derivatives, associated or

* Correspondence: carmen@mianet.eu

¹Department of Radiology, POMSA Hospital, 5 Salamanca st, 36208 Vigo, Pontevedra, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

not with radiation therapy (RT) on the tumour [2, 3]. Recently, several genomic mutations have been identified, such as those regarding the endothelial growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase that are associated with response to tyrosine kinase inhibitors and crizotinib, respectively, with a marked improvement in response rates and survival [4, 5].

In this setting, the assessment of response to treatment based on tumour size using the response evaluation criteria in solid tumours version 1.1 (RECIST-1.1) guidelines [6] presents some disadvantages, such as disregarding any asymmetric growth of the tumour that does not involve changes in the maximum diameter or the presence of cavitation, necrosis, or haemorrhage that increase the size of the tumour. Therefore, the development of new methods and imaging techniques to assess treatment response using parameters other than size is necessary [7–9].

As happened with targeted therapies, both conventional chemotherapy (CCT) and RT decrease tumour vascularisation [10]. It is known that CCT significantly decreases perfusion parameters in different tumours of the liver, oesophagus, and lungs due to the loss of the angiogenic effect of cytokines after cellular death [11, 12]; RT causes a reduction in the perfusion values because it acts on the vessels, causing microvascular damage [10]. Therefore, when changes in tumour vascularisation are evaluated, we can detect the effects of the treatment more reliably and earlier, thus avoiding prolonged use and toxicity in patients who do not respond, in addition to decreasing economic costs. Perfusion computed tomography (PCT) is an imaging tool that has attracted increasing attention because the parameters obtained can be an indirect reflection of the vascularisation and vascular physiology of the tumour [8–21], and it can be easily incorporated into routine monitoring protocols for lung cancer [22].

As far as we know, there are only few published studies that evaluate the changes in perfusion parameters before and after treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [23–27]. Three of these studies include different combinations of antiangiogenic drugs [24–26] and two conventional CCT and/or RT protocols [23, 27]. The results show that PCT parameters are useful to detect early changes caused by antiangiogenic therapy but not by treatment with platinum derivatives.

The objective of our study was to evaluate the changes in PCT parameters induced by cytotoxic CCT and RT and to determine whether these changes can serve to monitor the response to treatment.

Methods

The authors had full control of all the data and information presented in this manuscript. Written informed

consent was obtained from all the patients involved in the study, and the entire study protocol was approved by the Ethics Committee.

Patients

Between January 2010 and December 2015, patients with a histological diagnosis of lung cancer were evaluated by a multidisciplinary lung tumour committee and selected by a radiologist with more than 10 years of experience in chest imaging for CTP performance. Figure 1 shows a flow chart of patients included in this study.

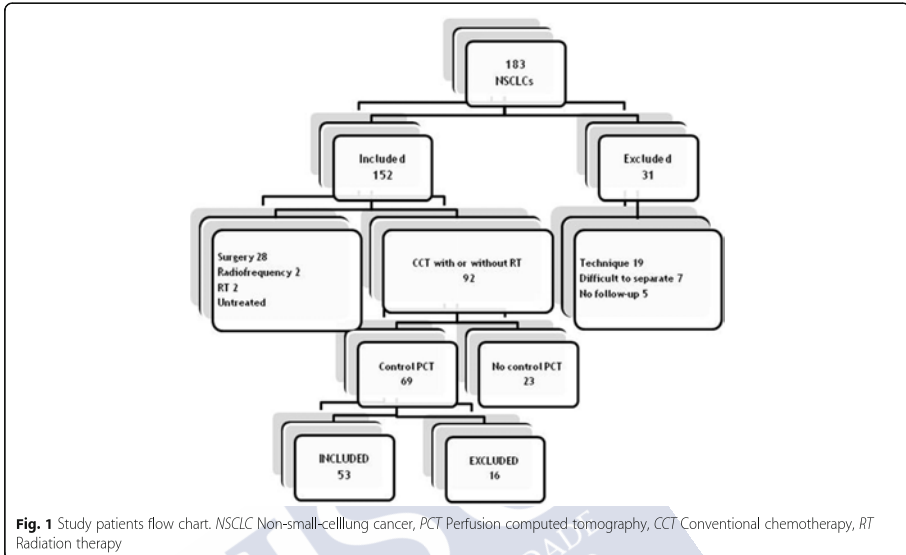
A total of 183 patients with a histological diagnosis of NSCLC were prospectively enrolled in our study. All of them underwent PCT before receiving any treatment (baseline study). A total of 53 patients who received treatment with cytotoxic CCT or concomitant CCT and RT underwent a second PCT study following the treatment (control study).

Inclusion criteria were histological diagnosis of NSCLC; absence of previous oncological treatment for this tumour; maximum tumour diameter larger than 2 cm; and first-line treatment with cytotoxic CCT, with or without associated RT. Exclusion criteria were PCT studies of poor technical quality because of movement artefacts, x-ray beam hardening, noise, or inadequate contrast enhancement; tumours difficult to separate from other lesions such as atelectasis, pneumonitis, or lymphangitis; patients who did not continue follow-up at our hospital; complete response or lesion less than 2 cm in diameter on the first PCT control after treatment; and presence of respiratory artefacts that could not be corrected by automatic movement correction algorithms.

The baseline study was performed taking into account that iodinated contrast had not been administered in the previous 24 h. The control study was conducted during the same examination as the first standard computed tomography control after treatment with CCT, performing the PCT first and subsequently the study of the entire chest. In patients who received RT, the exam was performed 2 weeks after the end of therapy to avoid inflammatory changes that could influence perfusion parameters.

A total of 53 patients participated in this study, including 42 men (79%) and 11 women (20%), with an age of 62.4 ± 9.9 years (mean \pm standard deviation; range 35–79 years). The mean dose length product (DLP) for PCT was 463.8 ± 123.3 mGy cm (mean \pm standard deviation; range 273–713) and the mean effective radiation dose was 6.40 ± 1.72 mSv (mean \pm standard deviation; range 3.82–9.82).

A total of 16 patients were excluded: 6 patients because of poor technical quality (4 with respiratory artefacts; 2 patients with x-ray beam hardening artefacts due



to tumour proximity to the superior vena cava and the bone for a tumour located in the pulmonary apex), 7 patients because of the absence of an identifiable tumour or an unmeasurable lesion in the second PCT study, 1 patient due to RT in the previous 2 weeks, and 2 patients in whom the entire tumour volume had not been included in the second study.

The electronic clinical histories were reviewed, and the following data were collected: age, sex, tumour histology, radiological stage at the time of diagnosis according to the TNM classification, type of CCT, association or non-association with concomitant RT, time elapsed in days since the basal PCT study was performed until the first day of CCT, time elapsed in days from the start of the treatment until the second PCT control, and volume and maximum diameter of the tumour in the axial plane before and after treatment.

Two radiologists with 14- and 12-year experience in chest radiology evaluated the first PCT control and classified the patient cases as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD) using the RECIST-1.1 criteria [6], applied only to the lesion on which the PCT studies were performed. When there was disagreement, the two readers reached an agreement by consensus.

Patient preparation and PCT technique

Prior to the exam, the patient was trained to maintain apnoea throughout the study. When the patient was not

able to breath-hold, she/he was trained to perform shallow respiration.

A dual-source equipment with 128 rows of detectors (Flash Definition[®]; Siemens, Forchheim, Germany) was used. Once the topogram was performed, a radiologist planned the study field, including the entire lesion along the z-axis. When the lesion was not clearly identified in the topogram, an unenhanced scan was performed to locate it.

Fifty mL of iodinated contrast was injected (Iopromide 300, Ultravist[®] Bayer Healthcare; Berlin, Germany) at 5 mL/s, followed by 50 mL of saline at the same rate.

The PCT acquisition was initiated 2 s after the injection of the contrast commenced, using the following parameters: 80 kVp and 90 mAs; 32 × 1.2-mm detector configuration; 0.33 s tube rotation time; 3 or 5 mm reconstructed image thickness, according to the tumour size; and B20f reconstruction kernel. The total time of the PCT study was always 45 s. The time interval between scans was 1.5 or 1 s, depending on the tumour size along the z-axis, which resulted in 30 to 45 scans in each tumour. The total length of the studies along the z-axis ranged from 4 to 15 cm.

Post-processing and image analysis

The data were transferred to a workstation (Multi-Modality Workplace[®], Siemens, Forchheim, Germany) and processed using the Volume Perfusion Computed Tomography (VPCT) Body program. The PCT studies were

post-processed and analysed by a senior chest radiologist with 14 years of experience who has received specific training in lung cancer perfusion post-processing, without knowledge of the results of the first standard computed tomography control after treatment with CCT.

First, the automatic motion and noise correction algorithms included in the VPCT Body software were applied. An arterial density-to-time curve was obtained by placing a region of interest in the thoracic aorta, where the unenhanced reference image was selected. The tumour volume was selected via manual segmentation, drawing the contours of the lesion in the axial, coronal, and sagittal planes, using a cut-off threshold of -50–150 UH, which permitted automatically excluding the normal pulmonary parenchyma, non-tumour vascular structures, and calcium, from the segmented volume.

The following perfusion parameters were calculated using a deconvolution model: BE, in mL/100 mL/min; BV, in mL/100 mL; PMB, in mL/100 mL/min, and MTT, in seconds. Each parameter was represented as a colour on parametric maps; numerical values were given as mean and standard deviation.

Statistical analysis

Quantile comparison graphs were used to evaluate if variables followed a normal distribution. All data were normally distributed except BF that was near-normally distributed.

The means of perfusion parameters between responders and no responders as well as between adenocarcinomas and epidermoid carcinomas were compared in baseline study using *t* test for independent samples. The means and standard deviations of the perfusion parameters were calculated for all of the patients in the baseline study and in the control study and were compared to one another using the *t* test for paired samples. The perfusion parameters were compared before and after the treatment, at the different response levels according to RECIST-1.1, for all histological subtypes, and in epidermoids and adenocarcinomas separately, using the *t* test for paired samples. The Pearson correlation coefficient was used to evaluate whether there was a relationship between changes in the perfusion parameters and changes in tumour volume or size.

The programs R (R Foundation for Statistical Computing, 2014, V 3.1.0) and SPSS* (IBM* SPSS* Statistics 20.0.0) were used for the statistical analysis. The level of statistical significance adopted was 0.05.

Results

In all cases included, the kinetic model obtained after post-processing and imaging analysis was reliable. Patient and tumour characteristics are reported in Table 1.

In the first PCT control after the treatment, 30 patients were classified as PR, 20 as SD, and 3 as PD. There were no significant differences between the response groups in terms of age ($p = 0.462$), tumour size ($p = 0.559$), or tumour volume ($p = 0.441$), nor the elapsed time between the baseline perfusion study and the initiation of treatment with chemotherapy ($p = 0.803$). In the patients with a PR to treatment, the time elapsed between the initiation of CCT treatment and the PCT control study was significantly longer than in the non-responders ($p = 0.002$).

There were no significant differences in perfusion parameters in the baseline study between responders and non-responders: BF 162.00 versus 225.87, $p = 0.142$; BV

Table 1 Patients and tumours characteristics ($n = 53$)

Smoking	48 (90.6)
Family history of lung cancer	15 (28.3)
Personal history of cancer	3 (5.7)
Comorbidities	17 (32.1)
Presentation	
Incidental finding	10 (18.9)
Solitary pulmonary nodule	1 (1.9)
Cough	50 (40.3)
Dyspnoea	18 (34.0)
Pain	13 (24.5)
Haemoptysis	12 (22.6)
Constitutional syndrome	27 (50.9)
Histology	
Adenocarcinoma	28 (52.8)
Epidermoid	16 (30.2)
Undifferentiated	5 (9.4)
Large cell	3 (5.7)
Neuroendocrine	1 (1.9)
Treatment	
CCT with platinum	46 (86.8)
CCT and RT	7 (13.2)
Stage	
II B	3 (5.7)
III A	7 (13.2)
III B	11 (20.8)
IV	32 (60.4)
RECIST-1.1 diameter (mm)	59 ± 22 (21–115)
Volume (cc)	107 ± 137 (1–605)
Time from baseline PCT to CCT start (days)	29.37 ± 15.8 (8–82)
Time from CCT start to control PCT (days)	63.9 ± 28.1 (42–138)

Data are given as absolute frequencies with percentages in parentheses or means ± standard deviations with ranges in parentheses. CCT Conventional chemotherapy, PCT Perfusion computed tomography, RECIST Response evaluation criteria in solid tumours, RT Radiation therapy

8.13 versus 9.04, $p = 0.42$; PMB 15.48 versus 17.85, $p = 0.340$; and TTM 7.05 versus 6.58, $p = 0.64$. The same was for the response levels according to RECIST-1.1: BF, $p = 0.208$; BV, $p = 0.494$; PMB $p = 0.587$; and TTM $p = 0.727$.

The mean values of all perfusion parameters decreased in the control perfusion study after the treatment, and the difference was significant for BV and MTT (Table 2). The 46 patients treated only with CCT presented a decrease in all perfusion values after treatment, significant for BV ($p = 0.030$) and MTT ($p = 0.023$).

Table 3 shows the changes in the perfusion parameters as a function of the three levels of treatment response according to RECIST-1.1. The patients with PR had a significant decrease of 21% in BV and of 17% in MTT. The PMB decreased by 10% and BF decreased by 5% (Fig. 2). A non-significant decrease in all perfusion parameters was found in the patients with SD: 15% for BV, 9% for MTT, and 17% for BF; PMB showed practically no variation. The three patients who presented PD had adenocarcinomas. The MTT decreased by 10%, and BV, BF, and PMB did not vary ($p > 0.809$).

Patients who received concomitant treatment with RT presented PR in the first PCT control, and a non-significant decrease was found in all of the perfusion parameters.

No significant correlation was found between the changes in the size and volume of the tumour and the changes in the values of any of the perfusion parameters evaluated in this study ($p \geq 0.220$).

The most frequent histological types were adenocarcinomas ($n = 28$) and epidermoid carcinomas ($n = 16$). There were no significant differences in perfusion parameters in the baseline study between adenocarcinomas and epidermoid carcinomas: BF 185.73 versus 198.41, $p = 0.752$; BV 7.98 versus 7.77, $p = 0.848$; PMB 17.21 versus 16.14, $p = 0.698$; and TTM 6.66 versus 6.05, $p = 0.560$.

A non-significant decrease in all perfusion parameters in the control study compared to the baseline was observed for the adenocarcinomas (Table 4).

Table 2 Values of perfusion parameters, RECIST-1.1 diameter, and tumour volume in baseline and control perfusion computed tomography ($n = 53$)

	Baseline	Control	p value
Blood flow (mL/100 mL/min)	189.7 ± 141.8	170.9 ± 100.7	0.334
Blood volume (mL/100 mL)	8.5 ± 3.9	7.01 ± 3.4	0.002
Permeability (mL/100 mL/min)	16.5 ± 8.2	15.1 ± 9.0	0.353
Mean transit time (s)	6.9 ± 3.5	5.9 ± 2.4	0.027
RECIST-1.1 diameter (mm)	58.2 ± 23.1	47.0 ± 21.4	< 0.000
Tumour volume (cc)	107.1 ± 138.5	54.6 ± 83.6	< 0.000

Data are given as means ± standard deviations with ranges in parentheses. RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

The changes in the BV values after the treatment were similar in the patients with PR and SD, showing a decrease by 9% and 12%, respectively, and were practically unchanged in the patients with PD. The MTT decreased by 4.6% in the patients with PR, 7.5% in the patients with SD, and 10.4% in the patients with PD. The PMB decreased by 20% in the patients with SD, 1.4% in the patients with PR, and 3% in the patients with PD.

The epidermoid carcinomas with PR presented a significant decrease by 32% in BV and by 30% in MTT. PMB decreased by 30%, approaching the statistical significance ($p = 0.062$). BF presented a non-significant increase of 5% (Table 5).

In the epidermoids with SD, a significant decrease was found in the BF and PMB values, which decreased by 29% and 59%, respectively, and BV decreased by 19% ($p = 0.269$). The MTT was the only parameter that increased after treatment, by 48%, although the increase was not significant ($p = 0.267$).

As for the remaining histological subtypes, of the five patients with undifferentiated carcinoma, two presented PR with a decrease in all perfusion parameters after treatment. Of the three patients with SD, one presented a decrease in BF and BV, an unchanged MTT, and an increase in PMB; one presented an increase in BF and PMB and a decrease in BV and MTT; and the third presented an increase in BF, BV, and PMB and a decrease in MTT.

Of the three patients with large cell carcinoma, two presented PR with an increase in PMB after treatment and a decrease in BV and MTT, and one presented an increase in BF whereas in another, this parameter decreased. The patient with SD presented an increase in BF, BV, and PMB and a slight decrease in MTT.

The only patient with a neuroendocrine tumour presented SD with a slight decline in BF, BV, and MTT, and an increase in PMB.

Discussion

In our study, a decrease was observed in all perfusion parameters after treatment, which, in patients with PR, was significant for BV and MTT in epidermoid tumours, whereas no significant changes were observed in adenocarcinomas. This study suggests a limited capacity of the remaining perfusion parameters for determining the response to treatment. In patients with disease progression following the treatment, the changes were minimal in all NSCLC subtypes.

Because we used the RECIST-1.1 criteria, applying them only to the tumour lesion that was studied with PCT, without taking the remaining targeted lesions into account, it is possible that the changes in perfusion values were related to the change in tumour size. However, we did not detect a relationship between the

Table 3 Changes in perfusion parameters, RECIST-1.1 diameter, and tumour volume in patients with partial response, stable disease, and progressive disease (n = 53)

	Partial response (n = 30)			Stable disease (n = 20)			Progressive disease (n = 3)		
	Baseline	Control	p value	Baseline	Control	p value	Baseline	Control	p value
Blood flow (mL/100 mL/min)	162.0 ± 78.8	154.7 ± 90.2	0.681	234.0 ± 199.0	195.3 ± 111.8	0.391	171.7 ± 146.2	170.41 ± 130.3	0.968
Blood volume (mL/100 mL)	8.1 ± 3.1	6.4 ± 3.0	0.006	9.3 ± 4.9	7.9 ± 3.7	0.137	7.3 ± 2.8	7.3 ± 4.8	0.975
Permeability (mL/100 mL/min)	15.5 ± 5.7	13.9 ± 8.3	0.307	17.8 ± 11.3	16.5 ± 10.2	0.709	18.3 ± 6.5	17.7 ± 9.6	0.809
Mean transit time (s)	7.1 ± 3.1	5.8 ± 2.4	0.031	6.4 ± 4.1	5.8 ± 2.3	0.456	7.8 ± 3.5	7.0 ± 3.6	0.465
RECIST-1.1 diameter (mm)	59.8 ± 23.7	41.0 ± 18.0	0.000	55.7 ± 23.4	53.3 ± 23.2	0.007	58.7 ± 20.4	65.0 ± 26.2	0.210
Tumour volume (cc)	120.2 ± 154.0	44.6 ± 59.8	0.000	90.4 ± 122.3	64.3 ± 108.0	0.006	93.3 ± 73.4	126.7 ± 97.6	0.145

Significant p values are in bold

RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

percent variation of the perfusion parameters and the percent variation of the tumour diameter or volume, which is why these changes are attributable only to the variations in tumour vascularisation induced by treatment. This hypothesis is also supported by the fact that we did not observe changes in perfusion parameters in the baseline study between responders and non-responders [22].

The studies published to date in the literature show highly variable results, as summarised in Table 6. Wang et al. [23] also evaluated changes in the perfusion parameters induced by treatment with RT and CCT with platinum derivatives. However, there are two important

differences with respect to our study: The first is that they did not evaluate the entire tumour but rather a size of 20 mm in the z-axis; therefore, in the majority of cases, there was no information about the entire tumour, which is a limitation, particularly when making evaluations before and after the treatment. The second is that they classified the patients into responders and non-responders, considering the tumour mass, which included different target lesions in various organs. Sudarski et al. [27] used the same protocol and did not find significant differences in any of the parameters in NSCLC but in the TTM in SCLC in a series of 100 patients treated with platinum derivatives.

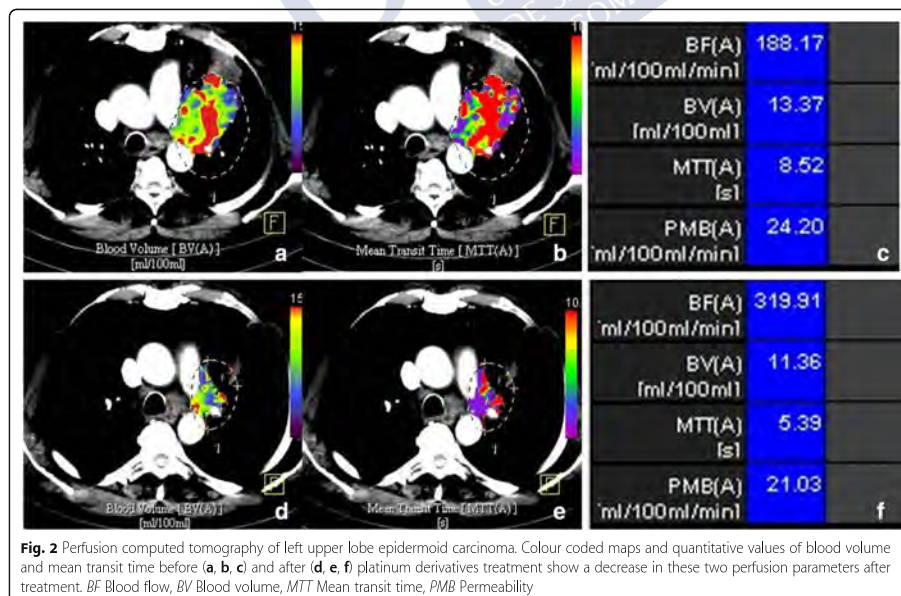


Table 4 Changes in perfusion parameters, RECIST-1.1 diameter, and tumour volume in adenocarcinomas (n = 28)

	Partial response (n = 16)			Stable disease (n = 9)			Progressive disease (n = 3)		
	Baseline	Control	p value	Baseline	Control	p value	Baseline	Control	p value
Blood flow (mL/100 mL/min)	157.7 ± 87.6	139.9 ± 85.0	0.467	240.3 ± 274.0	192.1 ± 115.8	0.639	171.7 ± 146.2	170.4 ± 130.3	0.968
Blood volume (mL/100 mL)	7.5 ± 3.3	6.8 ± 3.0	0.397	9.0 ± 4.9	7.9 ± 2.8	0.572	7.3 ± 2.8	7.3 ± 4.8	0.975
Permeability (mL/100 mL/min)	15.3 ± 5.6	15.1 ± 7.7	0.913	20.2 ± 13.9	16.6 ± 6.1	0.491	18.3 ± 6.5	17.7 ± 9.6	0.809
Mean transit time (s)	6.7 ± 3.25	6.4 ± 2.3	0.710	6.3 ± 1.6	5.8 ± 2.0	0.350	7.8 ± 3.5	7.0 ± 3.6	0.465
RECIST-1.1 diameter (mm)	58.1 ± 25.3	41.4 ± 19.3	0.00	54.2 ± 25.0	51 ± 24.92	0.041	58.7 ± 20.4	65.0 ± 26.2	0.210
Tumour volume (cc)	99.6 ± 163.9	35.7 ± 62.9	0.051	125.0 ± 168.4	96.6 ± 150.0	0.137	93.3 ± 73.4	126.7 ± 97.6	0.145

Significant p values are in bold

RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

Fraioli et al. [24] found a significant decrease in BV and PMB in adenocarcinomas treated with platinum derivatives and bevacizumab. Therefore, their difference in the outcomes could be primarily attributable to the treatment with bevacizumab. PCT better reflects the changes secondary to antiangiogenic therapy, and bevacizumab has been shown to reduce perfusion values in colorectal cancer [28, 29]. Along the same line, Lind et al. [25] found a significant decline in BF in patients treated with the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and erlotinib.

Tacelli et al. [26] concluded that CTP and, in particular, the BV and PMB parameters serve to evaluate the response to treatment with antiangiogenics but not the response to CCT. By contrast, we found a significant decrease in BV in the patients who responded to treatment with platinum derivatives when we analysed all of the histological subtypes and the epidermoid carcinomas, but the decrease in BV was not significant in the adenocarcinomas. In fact, this parameter varied the least at all response levels in this histologic subtype, although there were no differences in baseline perfusion parameters between adenocarcinomas and epidermoid carcinomas. Because the majority of the cases included in the study by Tacelli et al. [26] were adenocarcinomas, the

discrepancy in the results may be explained by this difference.

Fraioli et al. [24] and Tacelli et al. [26] found a significant decline in PMB after treatment with antiangiogenics. PMB measures the flow of contrast from the intravascular to the extravascular space and is a reflection of the degree of immaturity of the tumour vessels, which are the main target of antiangiogenic therapy, and therefore, this type of therapy should decrease PMB. The effect of cytotoxic CCT, however, is a decrease in the generation of new vessels; thus, it has a lower impact on PMB and, instead, is expected to decrease parameters such as BF, BV, and MTT.

Fraioli et al. [24] highlighted a discrepancy between the RECIST-1.1 guidelines and the PCT approach, clearly reflected in the behaviour of the perfusion parameters in patients classified with SD. In the 28 adenocarcinomas evaluated in our study, the largest decline in all perfusion parameters occurred in the SD patients, with a significant decline in PMB in the epidermoids. These findings support the discrepancy between PCT and the RECIST-1.1 criteria. Even in the initial stages after treatment, PCT may reflect subtle changes in the biological activity of the tumour that are not translated into macroscopic changes in the tumour size; therefore,

Table 5 Changes in perfusion parameters, RECIST-1.1 diameter, and tumour volume in epidermoid carcinomas (n = 16)

	Partial response (n = 10)			Stable disease (n = 6)		
	Baseline	Control	p value	Baseline	Control	p value
Blood flow (mL/100 mL/min)	176.1 ± 76.1	186.5 ± 106.4	0.775	234.9 ± 97.5	165.8 ± 108.7	0.010
Blood volume (mL/100 mL)	8.6 ± 3.3	5.9 ± 2.6	0.007	6.4 ± 2.8	5.2 ± 3.4	0.269
Permeability (mL/100 mL/min)	15.9 ± 6.9	11.1 ± 7.0	0.062	16.5 ± 11.5	6.7 ± 4.1	0.036
Mean transit time (s)	7.5 ± 3.6	5.3 ± 2.7	0.018	3.6 ± 1.7	5.3 ± 2.9	0.267
RECIST-1.1 diameter (mm)	54.5 ± 21.4	35.7 ± 15.7	0.002	62.5 ± 24.3	59.8 ± 23.9	0.082
Tumour volume (cc)	142.5 ± 171.8	56.1 ± 62.6	0.038	57.0 ± 4.6	22.5 ± 18.9	0.021

RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

Significant p values are in bold

Table 6 Comparison between the published studies and the current study

First author [reference]	Number of patients	Histology	CCT	RT	Targeted therapy	RECIST assessment	Blood flow	Blood volume	Mean transit time	Permeability
Wang et al [23]	35	Epidermoid Adenocarcinoma	No	Yes	No	Response	↓	↓	↑	↓ <i>p</i> > 0.05
Wang et al [23]	12	Epidermoid Adenocarcinoma	Yes	No	No	Response Progression	↓	↓	↓	↓
Fraioli et al [24]	45	Adenocarcinoma	Yes		Bevacizumab	Response		↓		↓
Lind et al [25]	23	Adenocarcinoma			Sorafenib	Response	↓			
		Epidermoid			Erlotinib					
		Large cell								
Tacelli et al [26]	17	Adenocarcinoma	Yes		Bevacizumab	Response		↓	↓	
Tacelli et al [26]	23	Adenocarcinoma	Yes	No	No	Response		↔	↔	
		Epidermoid								
		Large cell								
Sudarski et al [27]	100	Adenocarcinoma	Yes	No	No	Response Progression Stable	↔	↔	↔	↔
		Epidermoid								
Sudarski et al [27]	100	Small cell	Yes	No	No	Response Progression Stable	↔	↔	↓	↔
Trinidad et al [current study]	7	Adenocarcinoma Epidermoid Large cell	Yes	Yes	No	Response	↓ <i>p</i> > 0.05	↓ <i>p</i> > 0.05	↓ <i>p</i> > 0.05	↓ <i>p</i> > 0.05
Trinidad et al [current study]	46	Adenocarcinoma Epidermoid Large cell	Yes	No	No	Response	↓	↓	↓	

Changes by treatment in perfusion parameters in lung cancer reported by different published studies: ↑ = significant increase; ↓ = significant decrease; ↔ = in some patients, the parameter increases and in other patients, it decreases; ↔ = there were no changes; *p* > 0.05 nonsignificant changes
RECIST Response evaluation criteria in solid tumours

it may be more useful than the conventional size evaluated with RECIST-1.1.

There are studies of different lung cancer tumours that evaluated the changes in perfusion parameters following treatment with CCT and RT, with widely varying results [29–31]. These results suggest that PCT in lung cancer serves to monitor the response to treatment with targeted therapies, but its usefulness in treatment with cytotoxic RT and CCT is unclear. However, in our study the perfusion parameters, particularly BV and MTT, changed after these treatments and these changes appeared to be attributable solely to the treatment.

Taking into account that the majority of patients with advanced lung cancer receive platinum derivatives and RT as a first-line treatment protocol and the limitations of the response criteria based solely on tumour size (as are those of RECIST-1.1), PCT may have a role in monitoring treatment response. Despite the observed decrease in BV and MTT in patients with PR, larger studies are necessary to determine the usefulness of these parameters in predicting the degree of responsiveness and incorporating it into monitoring protocols, specifying what histologic subtype would most benefit from

the quantitative analysis of the perfusion and defining the time intervals for control studies.

Our study has some limitations. The time elapsed between the baseline perfusion study and the initiation of treatment with CCT was variable. In patients with PR, the time elapsed between the initiation of treatment with CCT and the control perfusion study was significantly longer than in the non-responders. Although this finding could have affected the results, we believe that it was minimal because PCT was performed on the same day as the first standard computed tomography control and, therefore, the level of response reported in clinical practice did not vary. The same acquisition parameters and contrast dose were used, without taking the body mass index or tumour size into account, to meet the requirements of the kinetic model for calculating the perfusion values. Finally, we opted to apply the RECIST-1.1 criteria only to the tumour on which the perfusion study was performed because the perfusion values of the primary lesion cannot be extrapolated to the remaining lesions, and metastatic lesions may respond to the treatment differently than the primary tumour. Additionally, in the tumours treated with RT, this therapy only acts on the targeted lesion.

In conclusion, treatment with platinum derivatives, with or without RT, induces changes in PCT parameters. Except in the adenocarcinomas, PR is associated with a significant decrease in BV and MTT, attributable to the effect of the treatment on tumour vascularisation. Patients with no significant changes were obtained in any of the parameters.

Abbreviations

BF: Blood flow; BV: Blood volume; CCT: Conventional chemotherapy; CR: Complete response; MTT: Mean transit time; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PCT: Perfusion computed tomography; PD: Progressive disease; PMB: Permeability; PR: Partial response; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumours; RT: Radiation therapy; SD: Stable disease; VPCT: Volume perfusion computed tomography

Funding

There is no source of funding for this work.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

Responsible for the integrity of the study: CTL. Study design: CTL. Data collection: CTL, CDS. Analysis and interpretation of data: CTL, AVL, ROP, JDA. Statistical treatment: CTL, AVL. Bibliographic search: CTL. Work writing: CTL, ROP, JDA. Critical review of the manuscript with intellectually relevant contributions: CTL, ROP, JDA, CDS, ESA, RPG, MSB. Approval of the final version: CTL, AVL, JDA, ROP, CDS, ESA, RPG.

Ethics approval and consent to participate

Approved by the autonomic Committee of Research Ethics of Galicia (Spain). Registration Code: 2016/004.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Radiology, POVIISA Hospital, S Salamanca st, 36208 Vigo, Pontevedra, Spain. ²Department of Internal Medicine, POVIISA Hospital, Vigo, Spain. ³Department of Radiology, Osatek, Urduliz Hospital, Vizcaya, Spain. ⁴Department of Statistics and Operational Research, Faculty of Economic and Business Sciences, Vigo University Spain, Vigo, Spain. ⁵Department of Radiology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

Received: 30 January 2019 Accepted: 2 May 2019

Published online: 13 June 2019

References

- Key statistics for lung cancer. American Cancer Society web site. Available via <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed Feb 2017
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, version 1. 2015. Available via https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site. Accessed Feb 2019
- Breathnach OS, Freidlin B, Conley B et al (2001) Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 19:1734–1742. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1734>
- Choi CM, Kim MY, Lee JC, Kim HJ (2014) Advanced lung adenocarcinoma epidermal growth factor receptor : CT findings after tyrosine kinase inhibitor therapy. *Radiology* 270:574–582. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121824>
- Ebos JM, Kerbel RS (2011) Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol* 8:210–221. <https://doi.org/10.1038/nrd10nc.2011.21>
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, Mc Loud TC (2014) State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 271:6–27. <https://doi.org/10.1148/radiol.14122524>
- García Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ et al (2015) Imaging of tumor angiogenesis for radiologists (part 1: biological and technical basis). *Curr Probl Diagn Radiol* 44:425–436. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.02.010>
- Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM et al (2012) Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 198:737–745. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7483>
- Baeten CL, Castermans K, Lammering G et al (2006) Effects of radiotherapy and chemotherapy on angiogenesis and leukocyte infiltration in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1219–1227. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.07.1362>
- Zhang Q, Yuan ZG, Wang DQ, Yan ZH, Tang J, Liu ZQ (2010) Perfusion CT findings in liver of patients with tumor during chemotherapy. *World J Gastroenterol* 16:3202–3205. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i25.3202>
- Kiessling F, Boese J, Corvinus C et al (2004) Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring? *Eur Radiol* 14:1226–1233. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2288-2>
- Jagaru A, Gambhir S (2013) Imaging tumor angiogenesis: the road to clinical utility. *AJR Am J Roentgenol* 201:W183–W191. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8558>
- García-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR et al (2013) CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol* 2008–19. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8476>
- Miles KA, Lee TY, Goh V et al (2012) Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 22:1430–1441. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2379-4>
- Henzler T, Goldstraw P, Wenz F et al (2015) Perspectives of novel imaging techniques for staging, therapy response assessment, and monitoring of surveillance in lung cancer. *J Thorac Oncol* 10:237–249. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000412>
- Kim H, Park CM, Goo JM, Wildberger JE, Kauczor HU (2015) Quantitative computed tomography imaging biomarkers in the diagnosis and management of lung cancer. *Invest Radiol* 50:571–583. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000152>
- Li Y, Yang ZG, Chen TW, Sun JY, Lu YR (2008) Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 61:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.10.021>
- Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin MC et al (2010) Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology* 257:863–871. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100181>
- Spira D, Neumeister H, Spira SM et al (2013) Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (vPCT) with histopathologic comparison: a further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr* 37:15–21. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31827c84f>
- Kambadakone AR, Sahani DV (2009) Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 47:161–178. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.11.003>
- Trinidad López C, Souto Bayarri M, Oca Pernas R et al (2018) Characteristics of computed tomography perfusion parameters in non-small-cell-lung-cancer and its relationship to histology, size, stage and treatment response. *Clin Imaging* 50:5–12. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.12.001>
- Wang J, Wu N, Cham M, Song Y (2009) Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 193:1090–1096. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1367>

24. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F et al (2011) Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: initial experience. *Radiology* 259:574–582. <https://doi.org/10.1148/radiol.11100600>
25. Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM et al (2010) Dynamic contrast enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol* 20:2890–2898. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1869-5>
26. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A et al (2013) Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol* 23:2127–2136. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2821-2>
27. Sudarski S, Shi J, Schmid-Bindert G et al (2015) Dynamic volume perfusion CT parameters versus RECIST for the prediction of outcome in lung cancer patients treated with conventional chemotherapy. *J Thorac Oncol* 10:164–171. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000376>
28. Koukourakis MI, Mavani I, Kouklakis G et al (2007) Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. *Am J Clin Oncol* 30:315–318. <https://doi.org/10.1097/OJCO.0000258119.90805.ca>
29. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A (2007) CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 244:486–493. <https://doi.org/10.1148/radiol.2442061189>
30. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM et al (2005) Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisession CT: initial observations. *Radiology* 234:785–792. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040286>
31. Park MS, Klotz E, Kim MJ et al (2009) Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo and radiation therapy. *Radiology* 250:110–117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2493080226>



Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ springeropen.com

Quantitative myocardial perfusion with stress dual-energy CT: iodine concentration differences between normal and ischemic or necrotic myocardium. Initial experience

Carlos Delgado Sánchez-Gracián¹ · Roque Oca Pernas¹ · Carmen Trinidad López¹ ·
Eloísa Santos Armentia¹ · Antonio Vaamonde Liste² · María Vázquez Caamaño¹ ·
Gonzalo Tardáguila de la Fuente¹

Received: 23 March 2015 / Revised: 16 November 2015 / Accepted: 17 November 2015
© European Society of Radiology 2015

Abstract

Objectives To determine whether the quantification of iodine with stress dual-energy computed tomography (DECT-S) allows for the discrimination between a normal and an ischemic or necrotic myocardium using magnetic resonance (MR) as a reference.

Methods This retrospective study was approved by the institutional review board, with waiver of informed consent. Thirty-six cardiac MR and DECT-S images from patients with suspected coronary artery disease were evaluated. Perfusion defects were visually determined, and myocardial iodine concentration was calculated by two observers using DECT colour-coded iodine maps. Iodine concentration differences were calculated using parametric tests. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to estimate

the optimal iodine concentration threshold for discriminating pathologic myocardium.

Results In total, 576 cardiac segments were evaluated. There were differences in mean iodine concentration ($p < 0.001$) between normal (2.56 ± 0.66 mg/mL), ischemic (1.98 ± 0.36 mg/dL) and infarcted segments (1.35 ± 0.57 mg/mL). A myocardium iodine concentration of 2.1 mg/mL represented the optimal threshold to discriminate between normal and pathologic myocardium (sensitivity 75 %, specificity 73.6 %, area under the curve 0.806). Excellent agreement was found in measured myocardium iodine concentration (intraclass correlation coefficient 0.814).

Conclusion Cardiac DECT-S with iodine quantification may be useful to differentiate healthy and ischemic or necrotic myocardium.

Key Points

- DECT-S allows for determination of myocardial iodine concentration as a quantitative perfusion parameter.
- A high interobserver correlation exists in measuring myocardial iodine concentration with DECT-S.
- Myocardial iodine concentration may be useful in the assessment of patients with CAD.

✉ Roque Oca Pernas
roqueoca@hotmail.com; roqueocap@gmail.com

Carlos Delgado Sánchez-Gracián
cdelgado@povisa.es

Carmen Trinidad López
ctrinidad@povisa.es

Eloísa Santos Armentia
esantos@povisa.es

Antonio Vaamonde Liste
vaamonde@uvigo.es

María Vázquez Caamaño
mcaamano@povisa.es

Gonzalo Tardáguila de la Fuente
gtardaguila@povisa.es

¹ Radiology Department, Povisa Hospital, Salamanca, 36211 Vigo, Pontevedra, Spain

² Vigo University and Povisa Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

Keywords Myocardial perfusion imaging · Tomography · X-ray computed · Magnetic resonance imaging · Iodine maps

Abbreviations

CAD	Coronary artery disease
DECT-S	Dual-energy CT stress
MDCTA	Multi-detector computed tomography angiography
MRI	Magnetic resonance imaging
ROI	Region of interest
TGE	Turbo gradient echo

Introduction

Multi-detector computed tomography angiography (MDCTA) has been established as a noninvasive diagnostic reference technique for the assessment of the anatomy of the coronary arteries, with excellent diagnostic accuracy values for the detection of coronary artery disease (CAD) when compared to invasive coronary angiography [1–4].

One of the main limitations of MDCTA is that it only provides anatomical information. The presence of coronary stenosis on an MDCTA is not necessarily related to an alteration in myocardial blood flow; therefore, the haemodynamic significance of a coronary lesion is indeterminate [5–7]. This limitation is more evident in patients with a moderate to high risk of CAD, as they often have calcified plaques or stents. In these cases, MDCTA tends to overestimate the severity of coronary lesions [8, 9].

Therefore, it is also necessary to have functional information that facilitates the clinical management of patients with CAD for predicting its evolution; this information ultimately helps improve patients' overall prognosis [10–12].

In the last few years, there have been several cardiac computed tomography (CT) protocols that combine, into a single diagnostic test, various acquisitions to assess myocardial perfusion under stress and at rest along with an anatomic evaluation of the coronary arteries. This methodology allows one to establish which coronary lesions are haemodynamically significant, indicating ischemia or myocardial infarction [13, 14].

Three ways to assess myocardial perfusion with CT have been reported: perfusion with conventional CT [15, 16], perfusion with dual-energy CT (DECT) [17, 18] and dynamic perfusion CT [19, 20]. All three have shown elevated values of diagnostic accuracy in patients with intermediate to high suspicion of ischemic heart disease when compared to other imaging techniques that provide functional information (magnetic resonance imaging [MRI] and single-photon emission CT [SPECT]) or with invasive coronary angiography.

The evaluation of "first-pass" static perfusion images with conventional CT and DECT is conducted qualitatively by a visual assessment of alterations in myocardial density or iodine mapping, respectively. Meanwhile, dynamic perfusion CT is performed through a quantitative assessment, with objective data for blood flow in the myocardium.

However, the possibilities opened by recent studies of DECT quantification of iodine in other areas, such as the kidney [21, 22] or the lung [23], suggest that iodine values in the myocardium could be quantified to determine the presence of ischemia or infarction more accurately, optimizing the functional evaluation of the myocardium in patients with CAD.

Our purpose was to determine whether the quantification of iodine with stress dual-energy computed tomography (DECT-S)

allows for the discrimination between a normal myocardium and an ischemic or necrotic myocardium using MRI as a reference.

Materials and methods

This retrospective, single-centre study was approved by our institutional review board, and a waiver of informed consent was obtained. The patient population was sampled from a prospective study performed at our institution whose aim was to compare diagnostic accuracy between DECT and MRI in the assessment of myocardial perfusion and viability in patients suspected of coronary artery disease [24].

Study cohort

Cardiac DECT of patients with suspected CAD were reviewed retrospectively from December 2009 to June 2012, and a total of 78 patients were selected.

Patients were excluded from the study for the following reasons: (a) no myocardial perfusion under pharmacological stress ($n=30$), (b) no cardiac MRI had been performed 1 month before or after the DECT ($n=8$) and (c) the study was unreliable and not suitable for interpretation because of large artefacts ($n=4$).

Our final study cohort consisted of 36 patients (26 male, 10 female; mean age 62.6 ± 10.7 years; range 33–81 years). The average time between the DECT and the cardiac MRI was 11 ± 6.5 days.

Other patient characteristics are summarized in Table 1.

The flowchart of the study population enrolment (Fig. 1) was based on the recommended Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Initiative criteria [25].

Cardiac dual-energy multidetector technique

All cardiac DECT examinations were performed on a dual-source 128-DSCT (Definition Flash, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany)

Adenosine was administered intravenously by an infusion pump (Alaris System, Cardinal Health, Ohio, USA) at a constant speed of $140 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$.

At 3 min, a bolus of 60 mL of iopromide (Ultravist 370, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) followed by 60 mL of saline was injected through the antecubital vein in the arm opposite the one that received the adenosine infusion, using an injector at a constant flow of 4 mL/s (Dual Stellant, Medrad, Pennsylvania, USA).

A synchronized acquisition with retrospective ECG with a dual-energy technique and dose modulation techniques with the following characteristics was performed: rotation time of 330 ms, pitch adaptive to the heart rate from 0.2 to 0.43 and

Table 1 Patient characteristics

Clinical data	Value
No. of patients	36
Mean age (years)*	62.6 ± 11
Sex [†]	
Male	26 (72)
Female	10 (28)
Heart rate (bpm)*	
Rest	63.7 ± 12.1
Stress	78.8 ± 16.3
Body mass index (kg/cm ²)*	29.3 ± 10.8
Interval between DECT-S and RM (days)*	11 ± 6.5
Cardiovascular risk factors [†]	
Diabetes	9 (25)
Hypertension	15 (41)
Current smoker	8 (22)
Hyperlipidaemia	18 (50)
Family history of coronary artery disease	12 (33)
Medications [†]	
Aspirin	17 (47)
Statins	10 (27)
β-blockers	13 (36)
Calcium channel blocker	2 (5)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	13 (36)
Medical history [†]	
Asymptomatic	3 (8)
Angina	31 (86)
Previous myocardial infarction	5 (14)
Previous coronary intervention	6 (17)

*Data are means±standard deviations

[†]Numbers in parentheses are percentages

0.6 mm collimation, and a temporal resolution of 165 ms. One tube was running 165 mAs/rot at 100 kV and the other at 140 mAs/rot at 140 kV. Dose modulation was used in all patients; for this we used the MinDose technique by applying a whole tube current of 60–75 % of the cardiac cycle and reducing it to 4 % outside this time window.

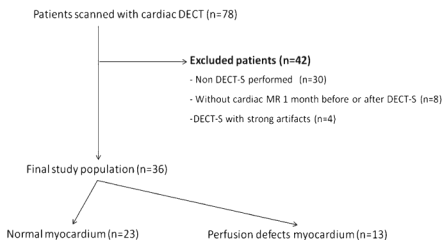


Fig. 1 Flowchart of study population enrolment based on recommended Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Initiative criteria. DECT dual-energy CT, DECT-S dual-energy CT stress

To achieve adequate vascular enhancement, bolus tracking was performed by placing a region of interest (ROI) in the aortic arch with a trigger threshold of 160 HU. An additional delay of 10 s was added to ensure adequate perfusion of the myocardium.

For the image reconstruction algorithm, monosegmental reconstruction using data from a full rotation of both detectors was used. For the evaluation of myocardial perfusion, data were reconstructed in the diastolic phase between 60–75 % of the R wave to R wave (RR) interval. The reconstruction of the images was performed with a slice thickness of 3 mm with an increment of 1.5 mm and a D30f reconstruction kernel specific for dual energy.

Mean patient heart rate during the CT acquisition was 78.8 ± 16.3 beats per minute (bpm) with a beat range of 66–114 bpm.

MRI technique

All studies were performed with a 1.5-T MRI (Achieva, Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) using a five-element surface coil specifically for cardiac studies (SENSE Cardiac, Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) with the following protocol:

1. First-pass perfusion under stress

Adenosine was administered intravenously by an infusion pump (Alaris System, Cardinal Health, Ohio, USA) at 140 µg⁻¹ kg⁻¹ min. At 3 min, a bolus of 0.05 mmol/kg of gadobutrol (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) contrast at 4 mL/s plus 40 mL of saline at 4 mL/s was intravenously injected through the antecubital vein. First-pass perfusion was performed using a T1-weighted turbo gradient echo (TGE) sequence in the short axis.

2. First-pass perfusion at rest

Approximately 5 min after the stress perfusion was performed, the contrast was administered again and basal perfusion was repeated using the same technique.

3. Myocardial viability

After waiting 10 min, delayed enhancement images were acquired. The sequence of delayed enhancement was a T1-weighted 3D-TGE with tissue preparation. All images were acquired in the short and long axes of the left ventricle and four-chamber plane.

Image post-processing and interpretation

Analysis of cardiac MRI images

To establish a reference standard, cardiac MRI examinations were interpreted for fixed-reversible perfusion defects and

delayed enhancement by two experienced readers (with 8 years and 10 years of experience in cardiac MRI) in consensus, using the American Heart Association 16-segment model (apex was not included in the evaluation) (Table 2).

Fixed defect areas of myocardial infarction and reversible defect areas of myocardial ischemia were considered.

CT image analysis

To detect myocardial perfusion defects, commercially available software (Heart PBV, Syngo MMWP, version VE36A 2009, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) for the evaluation of myocardial iodine distribution and quantification was used. The dual-energy CT-based colour-coded iodine maps were superimposed onto greyscale multiplanar reconstructions (MPRs) of the myocardium in the short, long and four-chamber planes. Eighty per cent overlay of the iodine map and the merged reconstruction with 5-mm-thick MPR was applied for the evaluation of myocardial perfusion.

Two different observers (with 2 and 10 years of experience in cardiac imaging) without prior knowledge of the outcome of the MRI independently performed the CT reconstructions.

1. Qualitative visual assessment of perfusion defects

First, an exclusively visual assessment of perfusion defects was performed. To ascertain cross-correlations between segments on the MRI and DECT scans, images were viewed in short-axis reformations, and the same American Heart Association 16-segment model was used to identify myocardial segments.

Myocardial perfusion defects on DECT-based iodine maps were defined as contiguous, circumscribed areas of decreased or absent iodine content within the left ventricular myocardium, relative to remote normal myocardium [26].

If one myocardial segment was affected by the degree of contrast enhancement, banding or streaky artefacts of the

myocardium, or beam hardening artefacts, the segment was considered not evaluable.

2. Quantitative evaluation of the iodine concentration in the myocardium

Subsequently, a quantitative evaluation of the concentration of iodine in each of the myocardial segments was performed. An ROI was plotted freehand in the myocardium; the subendocardial and the subepicardial regions were avoided, as these are the areas where there may be greater beam hardening effects in each of the segments in the short axis. The iodine concentration (in milligrams per millilitre) was calculated with three measurements made in each segment, and the mean was then calculated (Fig. 2).

3. Subjective assessment of image quality

A subjective assessment of the study quality was performed on a four-point scale using the following categories: 1, more than three non-assessable segments; 2, less than three non-assessable segments; 3, no non-assessable segments but poor differentiation between the myocardium and the epicardial and/or subendocardial regions in some segments; and 4, excellent quality.

Radiation dose

The effective radiation dose for the CT scan was calculated by multiplying the dose-length product (DLP) by the conversion factor for the thorax ($k=0.014 \text{ mSv mGy}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) using the following formula: estimated effective dose (mSv) = dose-length product (mGy cm) \times 0.014 (conversion factor for the thorax; $\text{mSv mGy}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [27].

Statistical analysis

In the descriptive statistical analysis, the quantitative variables are expressed as means \pm standard deviations. The qualitative variables are expressed as frequencies or percentages.

For statistical analysis, the R program (R Foundation for Statistical Computing, 2014, version 3.1.0, Vienna, Austria) and SPSS® software (IBM® SPSS® Statistics, version 20.0.0) were used.

Using cardiac MRI as the reference standard, we expressed the diagnostic precision of the CT for assessing myocardial perfusion defects in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

To determine the differences in the iodine concentrations between normal/infarction/ischemia segments, *t* tests were used for different samples, as the probability distribution of the residuals was normal. The *t* test for paired samples permitted the determination of whether differences exist between radiologists in the determination of iodine concentration. Contrast of marginal homogeneity was used to establish

Table 2 Definition of perfusion defects for cardiac MRI

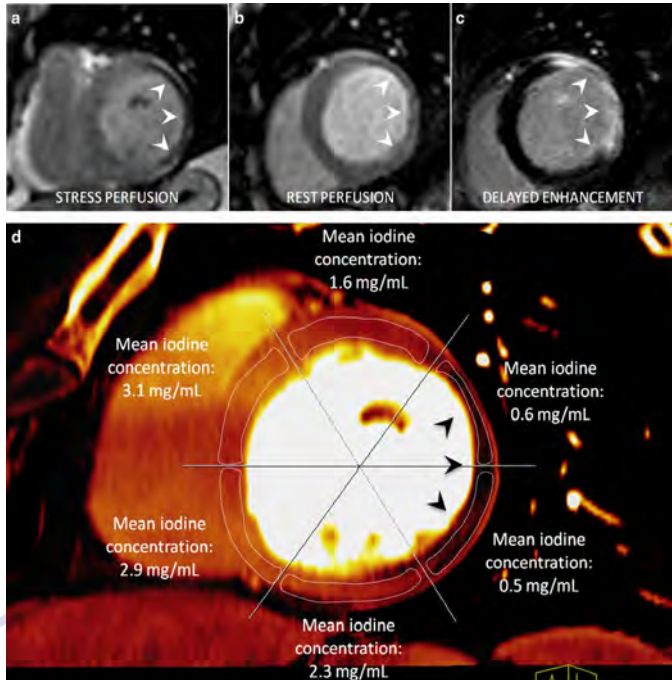
Imaging result			Perfusion defect
Stress	Rest	Delayed	
Seen	Seen	Positive	Fixed
Seen	Seen ^b	Negative	Reversible
Seen	Not seen ^c	Positive	Fixed
Seen	Not seen	Negative	Reversible
Not seen ^a	Not seen ^a	Positive	Fixed
Not seen	Not seen	Negative	None

^a Rest and stress MR results were assumed to be false negative in this combination

^b Rest MR results were assumed to be false positive in this combination

^c Rest MR results were assumed to be false negative in this combination

Fig. 2 A 54-year-old man with chest pain. Cardiac MRI shows an extensive perfusion defect in the lateral wall during adenosine infusion and at rest (arrowheads in a and b), corresponding to an infarct in this territory (arrowheads in c). DECT-S demonstrates a visual perfusion defect (arrowheads in d). The iodine concentration (mg/mL) was calculated with a plotted freehand region of interest in the myocardium in the short axis



the difference in the subjective assessment of image quality (grades 1–4) among readers.

For the evaluation of the diagnostic value of iodine concentration in determining whether segments were normal or affected by infarction or ischemia, receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to measure the sensitivity and specificity and to set a breakpoint as a diagnostic aid.

Results

Qualitative comparison of DECT-S with MRI

A total of 576 cardiac segments were analysed by MR: 500 segments (86.81 %) were normal and 76 (13.19 %) presented perfusion defects (PD) [46 (7.98 %) were reversible defects and 30 (5.21 %) were fixed defects].

In the DECT-S, observer 1 assessed 522 segments and excluded 54 segments as a result of artefacts (52 were normal and 2 were reversible PD in the MRI evaluation). Observer 2 evaluated 525 and excluded 51 segments (50 normal and 1 reversible PD in the MRI evaluation).

Concordant (true positive) PD 21 (19.4 %-observer 1) and 22 (20.3 %-observer 2) vascular territories, and 53 (9.2 %) segments.

Patient, vessel and segment-based characteristics are summarized in Table 3.

The mean global image quality for both readers was 2.8. The marginal homogeneity test indicated that there were no significant differences in the subjective evaluation of image quality between the two observers ($p=1$).

Quantitative comparison of the iodine concentration in segments with and without perfusion defects in the MRI

The values of iodine concentrations in segments with perfusion defects were significantly lower than in healthy myocardial segments (1.35 ± 0.57 mg/mL vs. 2.56 ± 0.66 mg/mL; $p < 0.01$) (Table 4).

The ROC analysis returned an area under the curve of 0.806. Setting the threshold level at 2.1 mg/mL to discriminate between a normal and pathologic myocardium, the sensitivity was 75 % and the specificity was 73.6 % (Fig. 3).

The agreement between the two readers in measuring myocardium iodine concentration was excellent (intraclass correlation coefficient 0.814).

Table 3 Accuracy diagnostic values of DECT compared with cardiac MR

	TP	FP	TN	FN	Artefacts	<i>n</i>	S (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Per segment										
Observer 1	53	19	430	20	54	576	72.6	95.7	73.6	95.5
Observer 2	53	24	428	20	51	576	72.6	94.7	68.8	95.5
Per vessel										
Observer 1	21	8	50	3	26	108	87.5	86.2	72.4	94.5
Observer 2	22	8	49	2	27	108	91.6	85.9	73.5	96
Per patient										
Observer 1	12	1	9	0	14	36	100	90	92	100
Observer 2	12	1	10	0	13	36	100	91	92	100

TP true positive, FP false positive, TN true negative, FN false negative, S sensitivity, Sp specificity, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

No significant differences in the subjective quality of the image between the two observers were noted in the valuation ($p=1$).

A subanalysis of the segments with perfusion defects shows that the iodine concentration in segments with reversible PD was significantly higher than in fixed PD (observer 1: 2.01 ± 1.15 mg/mL vs. 1.36 ± 0.71 mg/mL, $p=0.007$; observer 2: 1.96 ± 1.37 mg/mL vs. 1.36 ± 0.61 mg/mL, $p=0.013$) (Fig. 4). The ROC analysis returned an area under the curve of 0.651 (Fig. 5). Due to the narrow margins of iodine concentration figures, there is an overlap between reversible and fixed PD that does not allow for a reliable threshold value to be determined.

Radiation dose

The DLP was 387.75 ± 108.9 mGy cm (range 109–659), and the estimated effective dose from the DECT-S studies was 5.42 ± 1.52 mSv (range 2.54–9.26).

Discussion

The results of our study show that the quantification of iodine with DECT-S is different in healthy myocardial tissue with respect to a myocardium affected by CAD as determined by stress-rest perfusion and delayed enhancement MRI.

Moreover, our data suggest that a threshold concentration of iodine of 2.1 mg/mL optimizes the discrimination between a healthy and pathological myocardium (Fig. 6). However,

although the average iodine concentration value is different in the ischemic myocardium with respect to the healthy or infarcted myocardium, an overlap exists between the iodine values, with myocardial ischemia situated within the boundary values between necrosis and normality. Because of the rather low area under the curve our data does not justify providing a threshold for the discrimination between fixed and reversible PDs. This is likely due in part to the narrow margins of iodine concentrations that accumulate in the myocardial tissue. These preliminary results suggest a more limited capacity to diagnose reversible ischemia, at least from a quantitative perspective.

However, the quantification of myocardial iodine with DECT-S could help identify defects in myocardial perfusion and could more accurately determine the extent of myocardial involvement in CAD using a single test.

Accurately quantifying iodine concentration with DECT protocols has been recently demonstrated by Koonce et al. [28] in experimental models with phantoms, confirming the validity of the equipment for determining the concentration of iodine with these dual-energy (DE) techniques.

However, to our knowledge, there are no studies to date that analyse iodine concentration in the myocardium and its value for discriminating healthy or pathological segments by means of stress CT coronary angiography in patients with suspected CAD.

In recent years, several studies have confirmed the usefulness of DECT-S in a single pass of contrast to map iodine, which permits evaluation of myocardial perfusion in a subjective visual form [18, 26, 29]. Determined using this method,

Table 4 Iodine quantification values for both observers

	Normal myocardium (mg/mL)	Pathologic myocardium (mg/mL)	Difference (mg/mL)	<i>p</i>
Observer 1	2.56 ± 0.69	1.38 ± 0.07	1.144	<0.01
Observer 2	2.58 ± 0.75	1.34 ± 0.58	1.141	<0.01

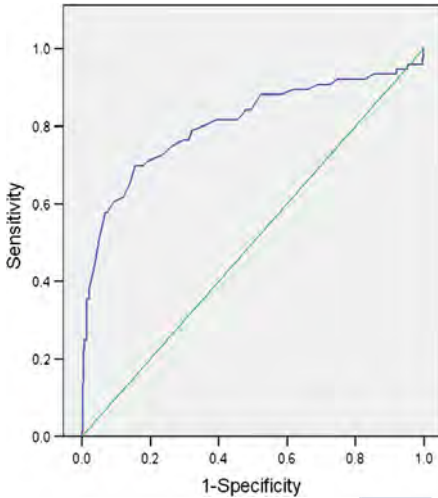


Fig. 3 Receiver operating characteristic curve that represents the diagnostic performance of iodine quantification to discriminate between healthy and pathologic myocardium. Iodine quantification with a myocardial iodine concentration of 2.1 mg/mL yielded an area under the curve of 0.806

the existence of perfusion defects on iodine maps is compatible with areas of infarction or myocardial ischemia in a qualitative way. Along with being limited by subjectivity and observer experience, this form of analysis may be affected by either

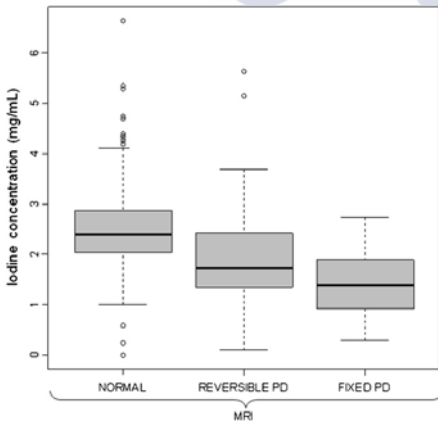


Fig. 4 Box plots of iodine concentration (mg/mL) in normal, reversible and fixed perfusion defects (PD), according to cardiac MRI segment classification. *Central line* median value, *box* interquartile range, *whiskers* minimum to maximum values

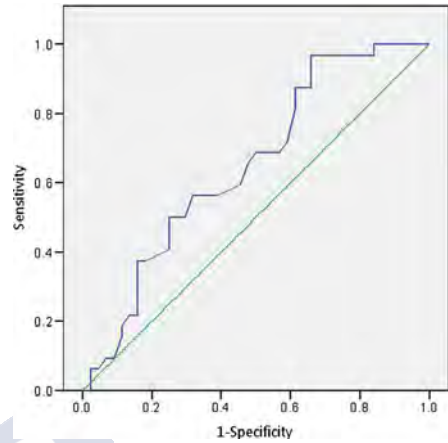


Fig. 5 Receiver operating characteristic curve that represents the diagnostic performance of iodine quantification to discriminate between reversible and fixed perfusion defects. A iodine concentration threshold may not be reliable according to the rather low area under the curve: 0.651

beam hardening artefacts (due to the interface between the heart wall and the endocavitary contrast) or motion artefacts during the test [30]. One of the diagnostic alternatives that can provide quantitative data on myocardial damage in CAD is dynamic CT perfusion under stress, which provides objective parameters of perfusion at the expense of increases in radiation dose and scan time [20, 31].

Therefore, our findings could have important clinical relevance. By facilitating the differentiation of pathological myocardium, the quantification of iodine with DE could speed up and simplify the diagnostic process of patients with CAD.

Because the quantification of iodine is not as altered by common artefacts of CT coronary angiography [28], the reliability of the test is increased and the number of inconclusive scans is reduced.

Although each observer drew freehand ROIs individually and independently in the myocardium, our results indicate that there was high interobserver agreement in the quantification of iodine with DECT. Mileto et al. [21] also noted this agreement in terms of iodine quantification in renal lesions. The authors explained how this finding could be due in part to the need to measure in the perfusion colour maps in a single pass of the contrast phase, removing the need for multiple measurements at various stages.

Our study has limitations that should be noted. First, this was a retrospective, single-centre study; thus, the establishment of a diagnostic threshold was not derived from an a priori analysis but rather from retrospective calculations. A

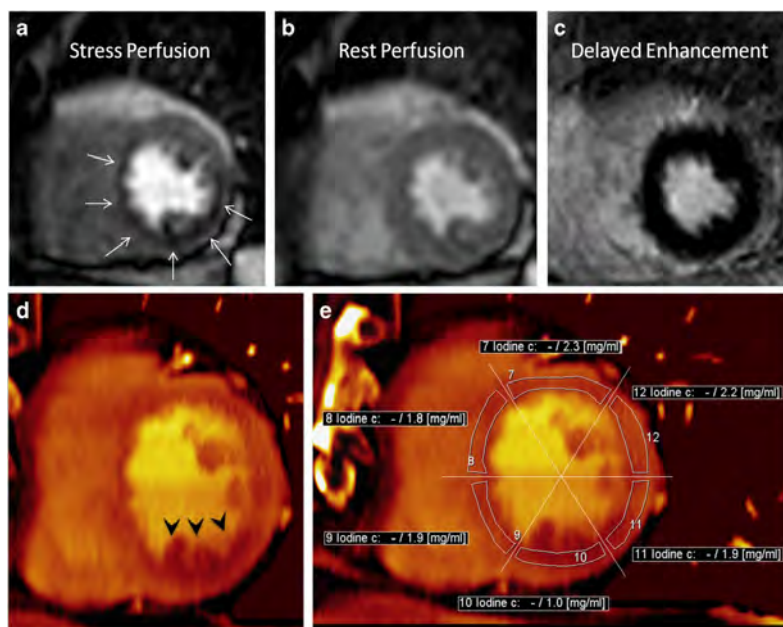


Fig. 6 A 62-year-old man with typical angina. Cardiac MR shows ischemic septal and inferior wall myocardium under the following conditions: positive stress perfusion (arrows in a), normal rest (b) and normal delayed enhancement (c). DECT-S demonstrates a visual

perfusion defect exclusively in the inferior wall (arrowheads in d). Iodine quantification values are lower than 2.1 mg/mL in the septal and inferior wall (AHA segments 8–11), suggesting myocardial ischemia as similarly determined by MRI (e)

prospective multicentre study is needed to confirm the findings and to avoid over-interpretation bias. However, our figures of iodine concentration are approximate estimates of values found in the literature regarding the amount of myocardial contrast [28].

Second, the gold standard used to compare the CT results was cardiac MRI. We have no invasive coronary angiography to check the type of coronary lesions and haemodynamic consequences and to determine the fraction of flow reserve that allows for a better approximation of myocardial involvement.

Third, movement artefacts may have caused a significant number of non-assessed segments. This situation may be related to the elevated heart rate that originates from pharmacological stress and also because the iodine map reconstructions were made in the best diastole segment of the cardiac cycle.

Fourth, there is an inherent limitation to the nature of the test and cardiac physiology, which is that the concentration values of iodine in the myocardium vary within a narrow range and could be influenced by the acquisition and

reconstruction techniques [32]. The threshold value characterizing the myocardium as normal or pathological should be interpreted with caution. Pending further research, this value is currently being used to support and complement the visual analysis of myocardial perfusion iodine maps.

In conclusion, our study suggests that it is possible to quantify myocardial iodine concentration using DECT-S and that iodine concentration, in association with visual evaluation of the myocardium, may be used to help diagnose healthy and pathological myocardium.

Acknowledgments The scientific guarantor of this publication is Roque Oca Pemas. The authors of this manuscript declare no relationships with any companies whose products or services may be related to the subject matter of the article. The authors state that this work has not received any funding. One of the authors has significant statistical expertise. Institutional review board approval was obtained. Written informed consent was waived by the institutional review board. Some study subjects have been previously reported by Delgado, Vázquez, Oca, Vilar, Sanmartín (Myocardial ischemia evaluation with dual-source computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Rev Esp Cardiol* 66(11):864–870, 2013). Methodology: retrospective, diagnostic or prognostic study/observational, performed at one institution.

References

- Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD et al (2008) Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 52: 2135–2144
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al (2008) Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359: 2324–2336
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al (2008) Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (assessment by coronary computed tomographic angiography of individuals undergoing invasive coronary angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 52:1724–1732
- Mark DB, Berman DS, Budoff MJ et al (2010) ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 55:2663–2699
- Meijboom WB, Van Mieghem CA, Van Pelt N et al (2008) Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 52:636–643
- Sato A, Hiroe M, Tamura M et al (2008) Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 49: 564–572
- Gaemperli O, Schepis T, Valenta I et al (2008) Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 248:414–423
- Pfleiderer T, Marwan M, Renz A et al (2009) Noninvasive assessment of coronary in-stent restenosis by dual-source computed tomography. *Am J Cardiol* 103:812–817
- Pugliese F, Weustink AC, Van Mieghem C et al (2008) Dual source coronary computed tomography angiography for detecting in-stent restenosis. *Heart* 94:848–854
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al (2008) Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 117:1283–1291
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356:1503–1516
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS (2003) Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 107:2900–2907
- Techasith T, Cury RC (2011) State myocardial CT perfusion. *J Am Coll Cardiol* 4:905–916
- Feger S, Rief M, Zimmermann E et al (2015) Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography. *Eur Radiol* 25:2115–2124
- Bettencourt N, Rocha J, Ferreira N et al (2011) Incremental value of an integrated adenosine stress-rest MDCT perfusion protocol for detection of obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5:392–405
- Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS et al (2009) Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 54:1072–1084
- Ko SM, Choi JW, Song MG et al (2011) Myocardial perfusion imaging using adenosine induced stress dual-energy computed tomography of the heart: comparison with cardiac magnetic resonance imaging and conventional coronary angiography. *Eur Radiol* 21:26–35
- Ko SM, Song MG, Chee HK, Hwang HK, Feuchtner GM, Min JK (2014) Diagnostic performance of dual-energy CT stress myocardial perfusion imaging: direct comparison with cardiovascular MRI. *AJR* 203:605–613
- Bamberg F, Becker A, Schwarz F et al (2011) Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology* 260:689–698
- Bastarriga G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ (2010) Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Investig Radiol* 45: 306–313
- Mileto A, Marin D, Alfaro-Cordoba M et al (2014) Iodine quantification to distinguish clear cell from papillary renal cell carcinoma at dual-energy multidetector CT: a multireader diagnostic performance study. *Radiology* 273:813–820
- Chandarana H, Megibow AJ, Cohen BA et al (2011) Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 196:693–700
- Meinel FG, Graef A, Thieme SF et al (2013) Assessing pulmonary perfusion in emphysema: automated quantification of perfused blood volume in dual-energy CTPA. *Investig Radiol* 48:79–85
- Delgado C, Vázquez M, Oca R, Vilar M, Trinidad C, Sanmartín M (2013) *Rev Esp Cardiol* 66:864–870
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al (2003) Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Radiology* 226:24–28
- Ruzsics B, Schwarz F, Schoepf UJ et al (2009) Comparison of dual-energy computed tomography of the heart with single photon emission computed tomography for assessment of coronary artery stenosis and of the myocardial blood supply. *Am J Cardiol* 104:318–326
- Deak PD, Smal Y, Kalender WA (2010) Multisection CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product. *Radiology* 257:158–166
- Koonce JD, Vliegthart R, Schoepf UJ et al (2014) Accuracy of dual-energy computed tomography for the measurement of iodine concentration using cardiac CT protocols: validation in a phantom model. *Eur Radiol* 24:512–518
- Techasith T, Cury RC (2011) Stress myocardial CT perfusion: an update and future perspective. *JACC Cardiovasc Imaging* 4: 905–916
- Kitagawa K, George RT, Arab-Zadeh A, Lima JAC, Lardo AC (2010) Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion. *Radiology* 256:111–118
- Vliegthart R, Pelgrim GJ, Ebersberger U, Rowe GW, Oudkerk M, Schoepf UJ (2012) Dual-energy CT of the heart. *AJR* 199:54–63
- Marin D, Pratts-Emanueli JJ, Mileto A et al (2015) Interdependencies of acquisition, detection, and reconstruction techniques on the accuracy of iodine quantification in varying patient sizes employing dual-energy CT. *Eur Radiol* 25:679–686



Radiología, 2018;60(4):301-309

SERAM
Sociedad Española de Radiología Médica

RADIOLOGÍA

WWW.ELSEVIER.ES/R



RADIOLOGÍA EN IMÁGENES

Defectos de perfusión en el mapa de yodo pulmonar: causas y semiología[☆]



A. Bustos Fiore^{*}, M. González Vázquez, C. Trinidad López, D. Mera Fernández y M. Costas Álvarez

Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 2 de abril de 2016; aceptado el 2 de noviembre de 2017
Disponible en Internet el 14 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Tromboembolismo pulmonar;
Energía dual;
Perfusión pulmonar;
Mapa de yodo

Resumen

Objetivo: Describir la utilidad de la tomografía computarizada con energía dual (TCED) en la obtención de mapas de perfusión pulmonar para aportar información morfológica y funcional en el tromboembolismo pulmonar (TEP). Revisar la semiología de los defectos de perfusión debidos a TEP y diferenciarlos de los defectos no debidos a TEP que son alteraciones que quedan fuera del rango utilizado en el mapa de yodo y están causados por otras enfermedades del parénquima pulmonar o por artefactos.

Conclusión: La angiografía por TC de las arterias pulmonares es la técnica de elección en el diagnóstico de TEP. Las nuevas TC con energía dual son útiles para detectar defectos de perfusión secundarios a obstrucción completa o parcial de las arterias pulmonares, y tiene su mayor utilidad en la detección de TEP en ramas subsegmentarias.

© 2017 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
Dual energy;
Lung perfusion;
Iodine map

Perfusion defects in pulmonary perfusion iodine maps: causes and semiology

Abstract

Objective: to describe the usefulness of dual-energy CT for obtaining pulmonary perfusion maps to provide morphological and functional information in patients with pulmonary embolisms. To review the semiology of perfusion defects due to pulmonary embolism so they can be differentiated from perfusion defects due to other causes: alterations outside the range used in the iodine map caused by other diseases of the lung parenchyma or artifacts.

[☆] Todos los autores han leído y aprueban la versión final del artículo.

^{*} Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: arianabustos@hotmail.com, arianacristela@yahoo.es (A. Bustos Fiore).

<https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.11.004>

0033-8338/© 2017 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.