

TOMOGRÀFIA COMPUTARIZADA DE ENERGÍA DUAL EN PATOLOGÍA PULMONAR

Víctor González Pérez

Directores:

Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya
Departamento de Radiología
Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Prof. Dr. David Moratal Pérez
Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
Universitat Politècnica de València



Universitat Politècnica de València

Valencia, junio de 2018

Tomografía computarizada de energía dual en patología pulmonar

Víctor González Pérez

Disertación presentada
en cumplimiento parcial de los
requisitos para el grado de

Doctor

Directores:

Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya
Departamento de Radiología
Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Prof. Dr. David Moratal Pérez
Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
Universitat Politècnica de València



Universitat Politècnica de València
Valencia, junio de 2018

Programa de Doctorado en Tecnologías para la Salud y el Bienestar
Universitat Politècnica de València, 2018

Tesis Doctoral
Tomografía computarizada de energía dual en patología pulmonar

Autor:

Víctor González Pérez

Directores de Tesis:

Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya
Departamento de Radiología
Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Prof. Dr. David Moratal Pérez
Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
Universitat Politècnica de València

Esta Tesis se ha desarrollado en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y el Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular de la Universitat Politècnica de València

A Marc y a Bruno, por espantar a los lestrigones.

*Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.*

Constantino Kavafis (con “K”)

Agradecimientos

A mis directores Estanis y David por toda la ayuda y el compañerismo que me han mostrado.

A Albert Bartrés, Sandra Oliver, Beatriz Pellicer y Francisco Blázquez por su ilusión y esfuerzo en los primeros pasos de esta Tesis.

A mis compañeros del Servicio de Radiofísica del IVO. Gracias a Vicente Crispín por su apoyo en todo lo relacionado con esta Tesis Doctoral. A Laura Oliver y Cristina Bosó por su colaboración en la difusión y revisión de los resultados.

A todos los profesionales del IVO que han participado con su esfuerzo en la toma de datos y el análisis de los resultados. A Julia Cruz, María Barrios, Luis Rubio, Juan Carlos Peñalver y José Cervera.

A los trabajadores de General Electric Rafael Montero y Antonio Alcántara.

A los revisores porque van a tener que leerse todo esto.

A todos ellos, y a las personas de mi entorno y mi familia, gracias por ayudar a que la ingrata experiencia de escribir esta Tesis Doctoral haya sido un poco menos cruel.

Resumen

La implementación de la tecnología de la tomografía computarizada con energía dual (TCED), permite la cuantificación de una serie de estudios basados en parámetros tales como las unidades Hounsfield, el número atómico efectivo y de las curvas espectrales.

Esta tesis doctoral tiene como objetivo el análisis de esta tecnología aplicada al cáncer de pulmón. Para ello, partimos de la hipótesis de que estos parámetros cuantitativos recogen características del proceso de angiogénesis relacionado con características de la lesión como su benignidad-malignidad, tipo, patrón, presencia de necrosis, grado o estadio de la enfermedad. Asimismo, con el fenotipo de la lesión que estaría vinculado con los distintos marcadores genéticos del cáncer y con la agresividad tumoral que afecta a la distinta supervivencia de los pacientes.

Se han estudiado de forma retrospectiva 252 pacientes que presentaban un total de 256 lesiones los cuales acudieron a la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO) y se realizaron un estudio de TCED ante la sospecha de cáncer de pulmón. Dichas lesiones fueron analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica de la FIVO y sus resultados se relacionaron con los parámetros cuantitativos recogidos mediante el estudio de TCED. Dichos parámetros se obtuvieron mediante una metodología robusta y reproducible.

Los resultados muestran que una serie de parámetros se relacionan de manera estadísticamente significativa con el carácter benigno – maligno de la

lesión; con su tipo, patrón y grado histológico, con su estadificación y presencia de necrosis en la tumoración. Asimismo, se ha encontrado una relación de diversos parámetros con la proteína Ki-67, que nos indica el crecimiento tumoral. También se ha demostrado que se relaciona de manera pronóstica un conjunto de parámetros del estudio realizado en el momento del diagnóstico con el intervalo libre de progresión (ILP) y de la supervivencia global de los pacientes.

En conclusión, se ha encontrado que numerosos parámetros específicos de la TCED se relacionan con características de la tumoración en cáncer de pulmón y que están relacionados con la agresividad tumoral y la supervivencia de la muestra de pacientes.

Resum

La implantació de la tecnologia en la tomografia computeritzada amb energia dual (TCED), permet la quantificació d'una sèrie de paràmetres, com ara, les unitats Hounsfield, el nombre atòmic efectiu i les corbes espectrals.

Esta tesi doctoral té com a objectiu l'anàlisi d'esta tecnologia aplicada al càncer de pulmó. Per això, partim de la hipòtesi que estos paràmetres quantitius arpleguen característiques del procés d'angiogènesis relacionat amb característiques de la lesió com la seua benignitat-malignitat, tipus, patró, presència de necrosi, grau o estadi de la malaltia. Així mateix, amb el fenotip de la lesió que estaria vinculat amb els distints marcadors genètics del càncer i amb l'agressivitat tumoral que afecta a la distinta supervivència dels pacients.

S'han estudiat de forma retrospectiva 252 pacients que presentaven un total de 256 lesions els quals van acudir a la Fundació Institut Valencià d'Oncologia (FIVO) i es van realitzar un estudi TCED davant de la sospita de càncer de pulmó. Estes lesions van ser analitzades pel Servei d'Anatomia Patològica del FIVO i els seus resultats es van relacionar amb els paràmetres quantitius arplegats per mitjà de l'estudi TCED. Aquests paràmetres han sigut arplegats per mitjà d'una metodologia robusta i reproducible.

Els resultats mostren que una sèrie de paràmetres es relacionen de manera estadísticament significativa amb el caràcter benigne - maligne de la lesió; amb el seu tipus, patró i grau histològic, amb la seua estadificació i presència de necrosi en la tumoració. Així mateix, s'ha trobat una relació de diversos

paràmetres amb la proteïna Ki-67, que ens indica el creixement tumoral. També s'ha demostrat que es relaciona de manera pronòstica un conjunt de paràmetres de l'estudi realitzat en el moment del diagnòstic amb la supervivència sense progressió de la malaltia i de la supervivència global dels pacients.

En conclusió, s'ha trobat que nombrosos paràmetres específics de la TCED es relacionen amb característiques de la tumoració en càncer de pulmó i que estan relacionats amb l'agressivitat tumoral com reflecteix un estudi de supervivència de la mostra de pacients.

Abstract

The implementation of dual energy computed tomography (DECT) technology allows the quantification of parameters such as Hounsfield Units, the absorbed iodine in the tumour, atomic number or spectral curves.

This Doctoral Thesis aims the analysis of this technology in relation to lung cancer. We start from the hypothesis that those quantitative data include characteristics of the angiogenesis process and could be related to lesion features as benign – malignant status, histological type, necrosis presence, grade, or stage. Likewise, could be related to phenotype, which is linked to the different cancer biomarkers and to the tumour aggressiveness that affects to the patients' survival.

The analysis was performed retrospectively on a cohort of 252 patients with 256 lung lesions. They underwent a DECT study in Fundación Instituto Valenciano de Oncología due to lung cancer suspected. Lesions were assessed by Pathological Anatomy Service and results were related to quantitative dual energy computed tomography parameters. Those parameters were collected in a robust and reproducible way.

The results show that a set of DECT parameters are statistically significant related to the benign – malignant status, type, pattern, grade, stage and necrosis status in the tumour. Similarly, relations to Ki-67 value were found, showing tumour growth properties. It has also been exhibited a prognostic

connection between the dual energy computed tomography study in the diagnosis and the patients progression-free and overall survival.

In conclusion, several parameters specific of DECT were found to be correlated to tumour features in lung cancer and connected to tumour aggressiveness as shown in the survival analysis of the cohort.

Abreviaturas

ADC	Adenocarcinoma
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Cinasa de linfoma anaplásico (de <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AUC	Área bajo la curva (de <i>area under the curve</i>)
BF	Flujo de sangre (de <i>blood flow</i>)
BV	Volumen de sangre (de <i>blood volume</i>)
CCI	Coefficiente de correlación intraclase
CEC	Células endoteliales circulantes (de <i>circulating endothelial cells</i>)
COR	Características Operativas del Receptor
CTDIvol	Volumen de índice de dosis en tomografía computarizada (de <i>volume computed tomography dose index</i>)
DCE-CT	Tomografía computarizada potenciada por contraste dinámico (de <i>dynamic contrast-enhanced computed tomography</i>)
EGFR	Receptor del factor del crecimiento epidérmico (de <i>epidermal growth factor receptor</i>)
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
FIVO	Fundación Instituto Valenciano de Oncología
FOV	Campo de vision (de <i>Field of View</i>)
GSI	<i>Gemstone Spectral Imaging</i>
ILP	Intervalo libre de progresión
LCLC	Cáncer de pulmón de células grandes (de <i>large cell lung carcinoma</i>)
MPV	Musculatura paravertebral
MVD	Densidad de microvenas (de <i>micro veins density</i>)
N.C.	Nivel de confianza
NSCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (de <i>non small cell lung cancer</i>)
OMS	Organización Mundial de la salud
OR	<i>Odds ratio</i>

PAAF	Punción por aspiración de aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones (de <i>Positron emission tomography</i>)
QT	Quimioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RF	Radiofrecuencia
RL	Regresión logística
RM	Resonancia magnética
ROI	Región de interés (de <i>Region of interest</i>)
RT	Radioterapia
SBRT	Radioterapia estereotáxica (de <i>stereotactic body radiation therapy</i>)
SCC	Carcinoma de células escamosas (de <i>squamous cell cancer</i>)
SCLC	Cáncer de pulmón de células pequeñas (de <i>small cell lung cancer</i>)
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
TC	Tomografía computarizada
TCED	Tomografía computarizada de energía dual
TKI	Inhibidor de la tirosina quinasa (de <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
UH	Unidades Hounsfield
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
VEFG	Factor de crecimiento endotelial vascular (de <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
Z	Número atómico efectivo

Índice

<i>Resumen</i>	<i>xi</i>
<i>Resum</i>	<i>xiii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xv</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>xvii</i>
<i>Motivación</i>	<i>23</i>
<i>Hipótesis, objetivos y plan de trabajo</i>	<i>25</i>
1. Introducción	29
1.1 El cáncer de pulmón	29
1.1.1 Benignidad y malignidad de masas pulmonares	30
1.1.2 Estadificación en el cáncer de pulmón.....	32
1.1.3 Histología del cáncer de pulmón	33
1.1.4 Marcadores biomoleculares	36
1.1.5 Tratamiento del cáncer de pulmón.....	39
1.2 Radiómica en cáncer de pulmón	44
1.2.1 Fenotipo y genotipo en cáncer de pulmón.....	44
1.3 Tomografía computarizada en cáncer de pulmón	46
1.3.1 Estudio de atenuación.....	47
1.4 Tomografía computarizada de energía dual	48
1.4.1 Introducción a la tomografía computarizada de energía dual	48
1.4.2 Estudios cuantitativos en tomografía computarizada de energía dual.....	50
1.5 Justificación de la investigación	57
2. Material y Métodos	59
2.1. Población de estudio	59

2.2 Características del escáner de TCED utilizado	68
2.3 Análisis cuantitativo mediante TCED	70
2.4 Análisis estadístico.....	76
3. Resultados	85
3.1 Introducción.....	85
3.2. TCED en el diagnóstico diferencial benigno – maligno en cáncer de pulmón.....	90
3.2.1 Grupo general de pacientes.....	90
3.2.2 Subgrupo de pacientes con lesiones pequeñas.....	102
3.3 TCED en la caracterización del cáncer de pulmón	106
3.3.1. Relación de la TCED con la estadificación del cáncer de pulmón	106
3.3.2. Relación de la TCED con la afectación metastásica	114
3.3.3. Relación de la TCED con el tipo histológico del cáncer de pulmón.....	123
3.3.4. Relación de la TCED con el grado de diferenciación tumoral	126
3.3.5. Relación de la TCED con la presencia de necrosis.....	132
3.3.6. Relación de la TCED con los biomarcadores tumorales EFGR y KRAS	135
3.3.7. Relación de la TCED con el biomarcador tumoral Ki-67	136
3.4 TCED como factor pronóstico de supervivencia en cáncer de pulmón .	139
3.4.1. Grupo general de pacientes con tumor maligno	139
3.4.2. Grupo de pacientes con TNMc ≤ IIIA tratados exclusivamente con cirugía	154
3.4.3. Grupo de pacientes con TNMc > IIIA	163
3.4.4. Grupo de pacientes que han recibido radioterapia con intención curativa	172
4. Discusión	179
4.1 Consideraciones sobre los métodos empleados.....	180
4.1.1 Respecto a la población incluida en el estudio.....	180
4.1.2 Respecto al protocolo de TCED.....	181
4.1.3 Respecto al contorno de la lesión pulmonar	181
4.1.4 Respecto a la metodología para la obtención de los parámetros	182
4.1.5 Respecto a la metodología utilizada en el análisis estadístico.....	184
4.1.6 Resumen de metodologías seguidas en los estudios publicados sobre la TCED en cáncer de pulmón.....	184
4.2 Consideraciones relativas a los resultados obtenidos	191
4.2.1 Distinción masas benignas vs. malignas.....	191
4.2.2 Caracterización tumoral	194
4.2.3 Supervivencia	203

4.3 Consideraciones finales respecto a los resultados	208
4.4 Implicaciones clínicas	210
4.5 Limitaciones del estudio	211
5. Conclusiones	213
6. Bibliografía	215
7. Publicaciones	237
7.1 Derivadas de esta Tesis Doctoral.....	237
7.2 No Directamente Relacionadas	240
8. Anexos.....	247
8.1. Estadificación T, N, M.....	247
8.2. Descripción de las subpoblaciones para las que se ha estudiado la supervivencia... 249	249
8.3. Valores de los parámetros de TCED para la muestra general de pacientes.	255
8.4. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del carácter benigno – maligno de la lesión pulmonar.	257
8.5. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la estadificación de la tumoración pulmonar.	261
8.6. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la afectación metastásica en el paciente.....	262
8.7. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del tipo histológico de la tumoración.....	263
8.8. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del grado de diferenciación tumoral.....	264
8.9. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la prevalencia necrótica de la tumoración.....	265
8.10. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de los marcadores biomoleculares.....	266

Motivación

El cáncer de pulmón representa una de las mayores causas de mortalidad en el mundo, provocando cada año la muerte de más de 1,2 millones de personas [1]. Su incidencia está fuertemente relacionada con el hábito tabáquico; y aunque está previsto que su disminuya en la sociedad occidental, lo hace lentamente debido al aumento de casos entre las mujeres y los ancianos [2].

En pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, el primer examen que se realiza en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO) es una radiografía de tórax seguido de una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen superior con contraste.

Recientemente se ha añadido la tomografía computarizada de energía dual (TCED) en la evaluación de la benignidad-malignidad de las tumoraciones, tanto en lesiones pulmonares [3, 4, 5] como en otras localizaciones. Por ejemplo, en cabeza y cuello [6]; metástasis óseas [7]; carcinoma de células escamosas [8]; tiroides [9]; o en masas renales [10].

La TCED nos proporciona nuevas herramientas para el análisis cuantitativo de las imágenes; como la reconstrucción de estudios con la representación de la cantidad de yodo presente en cada vóxel, del número atómico efectivo (Z), o de las curvas espectrales que reflejan la absorción tisular en un rango de energías. En nuestro conocimiento, sólo el análisis de Zheng *et al* [9] en el caso de cáncer de tiroides se ha planteado el uso del parámetro de Z

para caracterizar la benignidad-malignidad de la lesión. En lo que se refiere a lesiones pulmonares, por ejemplo; se ha utilizado la captación de yodo [3, 4] o las curvas espectrales [5] para distinguir masas malignas de benignas.

Además de diferenciar entre tumores benignos y malignos, la TC es la principal herramienta en el diagnóstico del cáncer de pulmón para la estadificación y evaluación de la respuesta a las terapias. Ello es debido a su bajo coste, a la fácil estandarización de los protocolos y su amplia disponibilidad [11].

El análisis cuantitativo que permite la TCED podría expandir la utilidad clínica de la TC más allá del diagnóstico diferencial benigno-maligno, de la estadificación o de la respuesta al tratamiento. En la presente Tesis Doctoral nos plantearé una posible dependencia con los biomarcadores tumorales, el estudio de extensión del tumor, o si éste presenta zonas necróticas.

Hipótesis, objetivos y plan de trabajo

Hipótesis

La distinta naturaleza de las tumoraciones pulmonares se manifiesta histológicamente en distintos procesos, especialmente en su angiogénesis. La investigación llevada a cabo a lo largo de esta Tesis Doctoral se basa en la hipótesis de que estos procesos se pueden valorar mediante la evaluación de la absorción del contraste yodado con parámetros cuantitativos obtenidos mediante TCED y relacionarse con:

- (a) Características de la lesión como su benignidad-malignidad, tipo, patrón, presencia de necrosis, grado o estadio de la enfermedad.
- (b) El fenotipo de la lesión que está vinculado con los distintos marcadores genéticos del cáncer.
- (c) La agresividad tumoral que afecta a la distinta supervivencia de los pacientes.

Objetivos

El principal objetivo de esta tesis doctoral es estudiar, en la población de pacientes que han acudido a nuestra Fundación con sospecha de cáncer de pulmón, las posibilidades de la TCED para la caracterización de las masas pulmonares.

La TCED permite la obtención de una serie de parámetros cuantitativos como son las curvas espectrales, la captación de yodo, el número atómico efectivo o la absorción en términos de las unidades Hounsfield. Al evaluarla en las masas pulmonares, se buscará la relación de éstas con otros datos obtenidos por análisis anatomopatológico.

Para ello, se propone un método reproducible para analizar la capacidad predictiva de la TCED en la distinción de:

- Lesiones benignas de malignas.
- Características de las lesiones malignas (tipo, grado, patrón, presencia de necrosis y estadio de la enfermedad).
- Marcadores biomoleculares de cáncer de pulmón.
- La agresividad de la enfermedad del cáncer de pulmón al conectarla con la distinta supervivencia libre de enfermedad y global de los pacientes tras el tratamiento

Asimismo, se evaluará la utilidad de utilizar otras estructuras de control para normalizar los resultados cuantitativos de la lesión pulmonar.

Plan de trabajo

El plan de trabajo propuesto para esta Tesis Doctoral consistirá en:

1. Registro de los pacientes que acuden a la FIVO ante la sospecha de cáncer de pulmón.
2. Realización al paciente de una TCED con contraste yodado con fines diagnósticos.
3. Contorneo por parte de un radiólogo experimentado de la masa pulmonar y de estructuras de control en la musculatura paravertebral (MPV) y el septo cardíaco.
4. Análisis cuantitativo y registro de los parámetros de TCED de las regiones contorneadas por el radiólogo.
5. Extracción de una muestra de la lesión sospechosa de cáncer de pulmón por biopsia o cirugía.
6. Análisis de la masa pulmonar por parte de los servicios de Anatomía Patológica y de Biología Molecular para determinar mediante análisis histológico las características de la lesión. Registro de los resultados.
7. Tras la evaluación de cada caso en el Comité de Cáncer de Pulmón de la FIVO, registro del tratamiento decidido para el paciente y de su posterior seguimiento.
8. Análisis estadístico para evaluar la posible relación de los parámetros medidos con TCED con los hallazgos histopatológicos y la supervivencia del paciente.

Capítulo 1

1. Introducción

1.1 El cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la mayor causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres [1].

En las últimas décadas, se ha centrado la atención clínica en la importancia de un diagnóstico temprano y en caracterizar el estadio del tumor con precisión para seleccionar una terapia adecuada. Pero estos avances sólo han supuesto una ligera mejora en la supervivencia. Por ejemplo, en Dinamarca la supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón sólo ha aumentado 6 meses a lo largo de la última década [2, 12].

Ante la sospecha de cáncer de pulmón, el examen inicial es una radiografía de tórax seguido de una tomografía computarizada (TC) con contraste de yodo en la localización de tórax y abdomen superior. En los últimos años ha aparecido la técnica de tomografía computarizada de energía dual (TCED), que nos permite estudios cuantitativos como la valoración de la cantidad de contraste absorbido, del número atómico (Z), o de la reconstrucción

de estudios virtuales de la atenuación de fotones a una energía de tubo monocromática [3, 4, 5].

Las diferentes terapias para tratar el cáncer de pulmón incluyen la cirugía, la radioterapia (RT) o la quimioterapia (QT). Recientemente está ganando relevancia el uso de medicamentos dirigidos a pacientes seleccionados. Por ello, es importante una evaluación mediante técnicas de imagen no invasiva que identifique los marcadores pronósticos que optimicen la terapia adecuada de cada paciente considerando tanto los beneficios como su toxicidad asociada [13, 14, 15].

El criterio más aceptado para la evaluación de la respuesta tumoral tras el tratamiento es el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [16]; que se basa en la variación de las características morfológicas del tumor tras la terapia [17, 18]. Se ha cuestionado la validez del criterio RECIST, especialmente con el uso de las terapias dirigidas en el que los tumores apenas sufren cambios de tamaño [19]. En este contexto, la imagen funcional gana más relevancia para predecir el éxito del tratamiento y la supervivencia global [20], [21] y la TCED podría representar una ventaja frente a la TC convencional. Por ello, aunque la TC continúa como la principal herramienta en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón [11], la TCED ha abierto nuevas vías de investigación.

1.1.1 Benignidad y malignidad de masas pulmonares

La evaluación de los nódulos pulmonares es fundamental debido a la importancia de un diagnóstico temprano y a sus altos costes asociados [22]. Hay varias modalidades diagnósticas disponibles para la evaluación inicial de la benignidad-malignidad de las tumoraciones: TC, angiografía, tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética (RM); a las que se ha añadido la TCED [3, 4, 5].

La TC es tradicionalmente el primer examen que se realiza al paciente [5]. La evaluación basada en TC consiste de dos partes [23]: el registro de las características morfológicas de la lesión (en la que se recogen datos como el tamaño y descripciones de márgenes o del contorno) y de la atenuación, medida en Unidades Hounsfield (UH). En esta última, influye la absorción de contraste de yodo. Esta absorción está relacionada con la vasculatura tumoral y su distribución de los espacios intra- y extra- celulares. Sin embargo, la mayoría de las lesiones inflamatorias también absorben gran cantidad de contraste [24], y por ello es complicada la distinción de lesiones benignas y malignas con sólo la imagen de TC. Por ejemplo, para el caso de nódulos pulmonares solitarios (un estudio prospectivo multicéntrico con 356 casos) ha demostrado que una TC convencional presenta un 98% de sensibilidad, pero sólo un 58% de especificidad si se usa como factor pronóstico el valor del incremento de las UH tras inyectar el contraste [25].

Los principales tipos de lesiones benignas en el pulmón son nódulos inflamatorios, tuberculomas, hamartomas y hemangioma esclerosante [26]. Así, los nódulos de carácter inflamatorio suelen ser de etiología infecciosa. Los tuberculomas son la manifestación clínica de la tuberculosis, en la cual un conglomerado de tubérculos puede ser difícil de distinguir del cáncer de pulmón en una prueba de imagen. Los hamartomas están compuestos por una mezcla de células y tejidos; y aunque adoptan la forma de un nódulo pulmonar, son una malformación benigna. Por su parte, el hemangioma esclerosante pulmonar es una neoplasia benigna.

El tratamiento de estas masas inflamatorias varía y consiste en esteroides o antibióticos; y debería evitarse toda cirugía innecesaria. Por ello es esencial distinguir el cáncer de pulmón de lesiones benignas mediante técnicas de imagen.

La TCED permite cuantificar la cantidad de yodo absorbida por la masa pulmonar; así como la generación de imágenes monocromáticas que nos da información sobre los cambios de atenuación a distintas energías del haz de rayos X [27]; lo que nos ha abierto nuevas herramientas para el diagnóstico.

1.1.2 Estadificación en el cáncer de pulmón

Los tumores se clasifican dependiendo de sus características mediante la estadificación tumoral TNM versión 7, desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) [28]. Con esta guía se unificaron los criterios y han permitido un buen manejo clínico y pronóstico del tumor.

Esta clasificación se basa en una letra (T, N, M) y un número asociado. El significado de esta clasificación se resume en el anexo 8.1.

Este estadio nos guía a la hora de dirigir al paciente hacia la terapia más adecuada y para predecir su supervivencia. Así, además del grado tumoral T es obligatoria una descripción precisa de diseminación metastásica (M) y ganglionar (N).

El TNMc es la estadificación basada en toda la información disponible antes del primer tratamiento definitivo, que proviene de exploración física, imagen u otras técnicas y biopsias. Se evalúa por orden de gravedad a partir del TNM de la lesión como se resume en la tabla 1.1.

Los cambios que se produzcan posteriormente no modifican el estado clínico inicial. El TNMc es esencial para la elección de la terapia. La división más importante es entre los pacientes candidatos a cirugía (I - IIB y ocasionalmente

IIIA) y aquellos que pueden beneficiarse de quimioterapia, radioterapia o ambas (estadios más avanzados).

Estadio	T	N	M
Carcinoma Oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N1,N0	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a,M1b

Tabla 1.1. Estadificación TNM

1.1.3 Histología del cáncer de pulmón

Los dos grandes grupos en que podemos dividir el cáncer de pulmón son: de células pequeñas, con aproximadamente el 25% de los casos de cáncer de pulmón; y de células no pequeñas, que engloba aproximadamente al 75% de los casos [29].

Los subtipos histológicos más comunes son: adenocarcinoma (ADC) (38%); y carcinoma de células escamosas (SCC) (20%) [30]. Estos dos subtipos tienen diferentes características histológicas. Por ejemplo, el carcinoma de células

escamosas se asocia con puentes intercelulares y queratinización celular individual; y el adenocarcinoma con su arquitectura glandular [31].

Una clasificación histológica adecuada del cáncer de pulmón proporciona información importante sobre las características del tejido. Así, se han encontrado diferencias entre las expresiones de glicólisis y los marcadores relacionados con la hipoxia entre los subtipos histológicos. Esto sugiere un metabolismo de la glucosa específico para cada subtipo [32, 33].

La clasificación histológica también nos determina las terapias óptimas de tratamiento [34]. Por ejemplo, Permetrexed es el medicamento preferido para tratamiento del estadio IV de ADC de pulmón [35]; mientras que el antiangiogénico bevacizumab no está recomendado para el carcinoma epidermoide de localización perivascular, debido al riesgo de hemorragia observado [36].

También nos guía a la hora de buscar mutaciones objetivo como la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que ocurre principalmente en el ADC [31]. La presencia de estas mutaciones también nos indica la terapia más adecuada, ya que el conocimiento de las vías de señales moleculares ha conducido al desarrollo de terapias dirigidas. Una terapia dirigida mejorará los resultados para una población seleccionada.

En la rutina clínica, la clasificación histopatológica se realiza mediante el análisis de anatomía patológica y de biología molecular del tejido tumoral tomado en la biopsia. Ésta es el principal método para clasificar lesiones pulmonares y ganglios linfáticos entre benignos y malignos [37]. Una evaluación mediante la imagen médica (como la realizada en este estudio) proporcionaría un método no invasivo y accesible debido a su amplia disponibilidad.

Patrón

Existen propiedades morfológicas del tumor que son indicadores de la agresividad del adenocarcinoma de pulmón. A escala histopatológica, los distintos patrones de crecimiento de las células tumorales se clasifican en categorías que incluyen lipídico, acinar, papilar, o de crecimiento sólido.

A continuación, presentamos una breve descripción de los distintos patrones de crecimiento tumoral [38]:

Lipídico: En los tumores con este patrón, las células tumorales de una sola capa crecen alrededor de las paredes alveolares.

Acinar: Las glándulas malignas desordenadas invaden el estroma fibroso.

Papilar: Las células malignas se alinean por columnas sobre la superficie de estructuras fibrovasculares.

Sólido: Los tumores con este patrón de crecimiento presentan aglomeraciones de células cohesionadas. La proporción de patrones sólidos ha resultado ser un factor pronóstico en el ADC de pulmón [39].

Estos patrones histológicos no son evaluables en la imagen de TC por inspección visual del radiólogo; y son determinados en el análisis de la muestra tumoral en el Servicio de Anatomía Patológica.

Grado de diferenciación tumoral

El grado de un tumor nos proporciona información sobre la rapidez con la que probablemente se extenderá. Se basa en la semejanza de las células tumorales con las células normales. Si las células tumorales son similares a las del tejido, se denominan tumores “bien diferenciados” y presentan un crecimiento más lento y una menor agresividad [40] (los tumores de alto grado se asocian con

peores resultados). Por ello, el grado del tumor es uno de los factores que determina el pronóstico y el tratamiento del paciente.

El grado del tumor en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es:

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

G4: Indiferenciado

GX: Grado indeterminado (no es posible asignar un grado)

Por definición, para el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), el grado es G3.

1.1.4 Marcadores biomoleculares

Angiogénesis

La angiogénesis es el proceso por el que los organismos producen vasos sanguíneos nuevos. Su papel es crucial en el crecimiento macroscópico y metastásico de los tumores en cáncer de pulmón [41].

La neovascularización asociada al crecimiento tumoral conlleva unos complejos procesos angiogénicos que se inician por factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [42]. Hay otros biomarcadores que nos muestran que existe un proceso de angiogénesis, como la densidad de microvenas (MVD) o el de las células endoteliales circulantes (CEC). Estos biomarcadores son caros, invasivos y sus técnicas no están ampliamente implantadas. Sin embargo, los distintos tipos de vascularización en el tumor

podrían mostrar un fenotipo distinto en la imagen molecular y ser utilizados con valor pronóstico o para evaluar la respuesta en el tratamiento.

La vasculatura normal se caracteriza por una arquitectura bien organizada y regular; mientras que la tumoral posee una estructura caótica y mayor número de capilares disfuncionales. La sobreproducción de factores proangiogénicos produce un incremento de MVD, con mayor densidad de ellas en la periferia y menor densidad y regiones necróticas en su porción central.

La complejidad del proceso de angiogénesis explica la pobre eficacia de las terapias anti-angiogénicas. Tener como objetivo un solo aspecto del proceso global, produce efectos a corto plazo, pero se vuelve resistente debido a la regulación de otros procesos [43].

La cantidad de contraste de yodo que capta el tumor en cáncer de pulmón y que se puede evaluar en un estudio de TCED, está asociada con la angiogénesis del nódulo [44]. Como el VEGF es uno de los factores relacionados con la angiogénesis y la permeabilidad de los capilares sanguíneos [45]; es posible que exista alguna relación entre los valores cuantitativos de la captación de yodo obtenidos con TCED y expresiones genéticas de angiogénesis; como el receptor del factor del crecimiento epidérmico. Sin embargo, no hay evidencias de que se puedan establecer unos biomarcadores de imagen que tengan un papel predictivo de los resultados clínicos de pacientes tratados con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) o de otras terapias [46].

Terapias dirigidas

Hay una necesidad clínica de identificar, antes del tratamiento, el beneficio que puedan obtener los pacientes de una terapia en concreto. Un ejemplo son terapias muy efectivas que se dirigen específicamente a mutaciones

pero que se presentan en pequeños subgrupos de pacientes. Por ejemplo, en lo que respecta al cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), los medicamentos erlotinib y gefitinib se han usado para tratar con éxito pacientes con mutación EGFR positiva [47].

Como regla general, los tumores con una vascularización alta son propicios a ser tratados mediante radioterapia, quimioterapia o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Es decir, tumores bien perfundidos y no hipóxicos.

Las terapias dirigidas en cáncer de pulmón pueden actuar principalmente contra los siguientes biomarcadores moleculares:

VEGF: Es el factor angiogénico más importante que influye en todos los pasos del proceso [48].

EGFR: Es un receptor del factor de crecimiento epidérmico, cuyas mutaciones son habituales en el ADC de pulmón. Los inhibidores de EGFR (como gefitinib y erlotinib) tendrán distintos papeles en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón que presenten una mutación EGFR positiva [49]. Las mutaciones de EGFR ocurren casi exclusivamente en el caso del ADC y muy raramente en el carcinoma de células pequeñas (SCLC). Por ello es muy importante una correcta clasificación histológica para poder realizar las pruebas diagnósticas a los pacientes adecuados [50].

KRAS: Es un biomarcador molecular cuya mutación puede provocar cáncer pulmonar. Está relacionado con el hábito tabáquico e indica un comportamiento tumoral más agresivo.

Ki-67: Es una prueba inmunohistoquímica que mide la proliferación celular. Un nivel alto indica una mayor replicación tumoral y permite determinar la respuesta a tratamientos con quimioterapia.

En lo que respecta a los marcadores que se han evaluado en nuestro estudio, los marcadores EGFR y KRAS se distinguen entre positivos o negativos según si una muestra de tejido presenta mutación o no; mientras que la proteína Ki-67 se valora por el porcentaje de células con resultado positivo en análisis inmunohistoquímico.

1.1.5 Tratamiento del cáncer de pulmón

Para la elección del tratamiento, la principal distinción patológica se realiza entre los subtipos de SCLC y el resto, agrupados como NSCLC ya que los tumores de SCLC crecen más deprisa, se diseminan antes y son más sensibles a la quimioterapia [51].

Tradicionalmente, para la elección del tratamiento no había necesidad de distinguir entre los diferentes subtipos de NSCLC puesto que no se observaban diferencias en la supervivencia de los pacientes [52]. Esta perspectiva cambió con el descubrimiento del EGFR, presente principalmente en el ADC de pulmón y favorable a responder a ciertos inhibidores de la tirosina quinasa. Asimismo, se siguieron descubriendo principios activos que afectaban sólo a ciertos tipos tumorales, por lo que se hizo evidente la necesidad de un correcto diagnóstico histológico.

Sin embargo, para la mayoría de los casos de cáncer de pulmón, el diagnóstico histológico es complicado ya que utiliza muestras pequeñas obtenidas en biopsias. Además, las pruebas individuales moleculares como el EFGR consumen gran cantidad de material.

Además del tipo histológico y de los marcadores moleculares, el tratamiento adecuado de la enfermedad depende en gran medida de la extensión del mismo, que se caracteriza por el estadio.

Tratamiento del SCLC

El tratamiento recomendado para SCLC en los estadios IA, IB y IIA es de cirugía y quimioterapia, ya que la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes presentan diseminación de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia.

Para la enfermedad en los estadios más avanzados IIB, III y IV se ha encontrado que la combinación de quimioterapia y radioterapia produce mejores resultados [53].

Actualmente, se están evaluando terapias dirigidas como inhibidores de la angiogénesis o la inmunoterapia con CTLA, que inhibe la activación de los linfocitos T.

Tratamiento de NSCLC

En los estadios I-IIIa, la cirugía es el tratamiento de elección. Existe una cierta controversia sobre en qué estadio emplear también quimioterapia, ya que algunos pacientes de estadio I tienen más tendencia a progresar que otros de estadio II y III. Para distinguirlos, es necesario estudios moleculares de la enfermedad [54].

Para el estadio III, se recomienda el uso conjunto de quimioterapia y radioterapia, aunque también hay controversia sobre realizar además cirugía en el estadio IIIa [55].

El tratamiento del estadio IV de la enfermedad en NSCLC, el tratamiento estándar es un tratamiento paliativo con quimioterapia.

En lo que respecta al uso de nuevas terapias para el tratamiento de NSCLC, se están evaluando los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como el sorafenib, sunitinib o vandetanib [56]; así como de terapias moleculares que actúan sobre los oncogenes EGFR [57] o la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) [58], o la inmunoterapia [59].

Evaluación

La TC es la técnica de imagen líder en oncología debido a su rapidez y disponibilidad. Con la TC puede evaluarse fácilmente si un tumor sólido disminuye de tamaño tras una terapia. Así, se aplica para valorar la respuesta al tratamiento siguiendo protocolos como el de la organización mundial de la salud (OMS) que se basan en la medida bidimensional del tumor [60] o el criterio RECIST, en que se mide el tamaño en una sola dimensión [16]. Ambos son utilizados para la evaluación de la eficacia de una terapia. En la tabla 1.2 se resume la respuesta según el criterio RECIST.

Sin embargo, el cambio de volumen por sí solo no basta para describir completamente la respuesta tumoral. Los cambios metabólicos del tumor no vienen acompañados de una modificación del tamaño, aunque sí pueden ser indicativos de una mejora o empeoramiento de la enfermedad [61]. Por ello, los criterios de la OMS y RECIST pueden no ser los adecuados para la evaluación de una terapia dirigida.

Evaluación de la respuesta	Criterio RECIST
Método	Cambio de la suma de las mayores dimensiones del tumor (máximo de dos por órgano)
Respuesta completa	Desaparición del tumor confirmada a las 4 semanas
Respuesta parcial	30% de reducción de tamaño confirmada a las 4 semanas
Enfermedad estable	No cumple los criterios de respuesta parcial ni de progresión de enfermedad
Enfermedad en progresión	20% de incremento de la suma más pequeña observada y 5mm globales de incremento o aparición de nuevas lesiones

Tabla 1.2. Criterio RECIST para la evaluación del tratamiento del cáncer de pulmón

El criterio de Choi utiliza la densidad tumoral como indicador y proporciona una medida cuantitativa de confianza para evaluar la respuesta del tumor con una sensibilidad similar a la que proporciona una tomografía de emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) [62]. La tabla 1.3 resume los sus parámetros de evaluación.

Según el criterio de Choi, los tumores sometidos a terapia anti-angiogénica podrían sufrir cambios morfológicos internos debidos a hemorragia o necrosis, desarrollados como una respuesta al agente que provoca la inhibición tumoral. Estos cambios podrían pasar desapercibidos si sólo se aplica el criterio RECIST [63, 64]. Por ejemplo, se ha descrito [65] que la hemorragia intratumoral puede conducir a que el tumor sea mayor que respecto a su estado inicial, pero que está respondiendo a la terapia. Utilizando el criterio de Choi, el cambio en la absorción catalogaría correctamente dicha respuesta.

Evaluación de la respuesta	Criterio Choi
Método	Cambio de tamaño o de la atenuación del tumor
Respuesta completa	Desaparición del tumor confirmada a las 4 semanas
Respuesta parcial	10% de reducción de tamaño o 15% de disminución de la atenuación del tumor confirmada a las 4 semanas
Enfermedad estable	No cumple los criterios de respuesta parcial ni de progresión de enfermedad
Enfermedad en progresión	10% de incremento de tamaño y no cumple criterio de respuesta parcial o aparición de nuevas lesiones

Tabla 1.3. *Criterio de Choi para la evaluación del tratamiento del cáncer de pulmón*

Lee propuso el criterio NRC [63] basado en características morfológicas medibles con TC. La diferencia respecto al criterio RECIST¹ consiste en que sólo incluye al tumor sólido, sin tener en cuenta cavidades de aire dentro de la lesión en la evaluación. Se resume en la tabla 1.4.

La PET-TC es la técnica de referencia a la hora de predecir la respuesta tumoral tras el tratamiento de cáncer de pulmón [66, 67]. La mayoría de los estudios realizados con PET-TC se basan en establecer unos criterios de cambio en el *standardized uptake value* (SUV) máximo. Los valores umbrales para definir la respuesta tumoral en cáncer de pulmón se definieron por ejemplo en una diferencia de un 50% [68] o de un 80% [69] respecto a los valores base antes de la terapia.

Evaluación de la respuesta	Criterio NRC
Respuesta completa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desaparición de todas las lesiones y 2. No nuevas lesiones
Respuesta parcial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si una región de interés (ROI) dentro de un tumor sólido < 5 mm²: <ol style="list-style-type: none"> a. Reduce el diámetro > 30% b. No lesiones nuevas y c. No progresión obvia de otras lesiones en el tumor 2. Si una región de interés (ROI) dentro de un tumor sólido > 5 mm²: <ol style="list-style-type: none"> a. Reduce el diámetro > 10% o su atenuación >15% b. No lesiones nuevas y c. No progresión obvia de otras lesiones en el tumor
Enfermedad estable	No cumple los criterios de respuesta parcial ni de progresión de enfermedad
Enfermedad en progresión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cumple los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> a. Incremento de > 20% del diámetro (al menos 5 mm) b. No cumple criterios de atenuación para la respuesta parcial y c. Sin cavidades 2. Aparición de lesiones nuevas

Tabla 1.4. Criterio NRC para la evaluación del tratamiento del cáncer de pulmón

1.2 Radiómica en cáncer de pulmón

1.2.1 Fenotipo y genotipo en cáncer de pulmón

El genotipo del tumor representa el conjunto particular de los genes que lo forman; mientras que su fenotipo manifiesta cualquier característica observable del mismo, como su morfología, desarrollo y comportamiento. En lo

que respecta al cáncer, la diferente agresividad de los tumores se explica por sus distintos fenotipos.

El genotipo de un tumor es un factor muy importante en el desarrollo de su fenotipo: los avances en genómica han puesto de manifiesto que los tumores se dividen en distintos genotipos que dirigen el desarrollo del tumor [70]. Sin embargo, no es el único; ya que también influyen factores ambientales.

Las células tumorales sufren cambios en su fenotipo por los cuales adquieren las características anormales propias del cáncer, como la capacidad de degradar el tejido circundante que permite migrar a las células; o la inducción del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. La causa del fallo de los tratamientos y de la muerte de los pacientes con cáncer es casi siempre la metástasis; y la capacidad de formar metástasis se basa en la adquisición de la capacidad invasiva de las células del tumor primario. Por ello, es muy importante conocer el genotipo tumoral, ya que está relacionado con el fenotipo y nos puede guiar a la terapia más adecuada.

En lo que respecta al cáncer de pulmón, se han establecido relaciones entre estos fenotipos del cáncer de pulmón y la biología tumoral subyacente y la supervivencia global [71, 72].

En el estudio del fenotipo tumoral, la heterogeneidad tumoral complica que en una toma de muestras del mismo se capture completamente todo su significado [73]. Por ello, la cuantificación del fenotipo tumoral mediante la imagen médica es un desarrollo prometedor [70].

La imagen médica puede proporcionarnos una descripción macroscópica adecuada del fenotipo tumoral mediante ciertas métricas cuantitativas. Es especialmente útil para cuantificar el desarrollo del tumor antes, durante y

después del tratamiento. Al no ser una técnica invasiva posee un riesgo bajo y presenta menos inconvenientes para el paciente. Este fenotipo recogido por la imagen médica puede ser una gran fuente de información, como del genotipo, del medio en que se encuentra y de sus tratamientos potenciales [74].

La cuantificación automática del fenotipo se conoce como radiómica. Extrae gran cantidad de información de las imágenes médicas para predecir el fenotipo tumoral de una manera no invasiva.

Diversos estudios han demostrado el valor de la radiómica en numerosas aplicaciones. Por ejemplo, para la predicción del estadio tumoral [75], del metabolismo tumoral [76], de la supervivencia en cáncer de pulmón [77] o de la probabilidad de diseminación metastásica a distancia [78].

A pesar de su potencial, estas técnicas están encontrando muchas limitaciones a la hora de introducirse en la rutina clínica.

1.3 Tomografía computarizada en cáncer de pulmón

La TC utiliza radiación X para obtener secciones de objetos anatómicos. La TC obtiene múltiples imágenes (proyecciones) al rotar la fuente de rayos X y los detectores de radiación alrededor del cuerpo. La representación final de las secciones del objeto se obtiene a partir de las proyecciones mediante algoritmos de reconstrucción.

1.3.1 Estudio de atenuación

Las secciones resultantes tras un estudio de TC se representan en términos de las denominadas unidades Hounsfield. Son una transformación lineal de los coeficientes de atenuación en que en condiciones estándar de presión y temperatura se normaliza la atenuación del agua destilada al valor 0 y la atenuación del aire al valor -1000.

En un vóxel que presenta un coeficiente de atenuación lineal μ , el valor en UH correspondiente viene dado por:

$$UH = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{aire}}{\mu_{agua} - \mu_{aire}}$$

donde μ_{agua} y μ_{aire} son respectivamente los coeficientes de atenuación del agua y del aire.

En la figura 1.1 se observa una sección anatómica de TC para un paciente con cáncer de pulmón en la que se ha contorneado la masa pulmonar anómala.

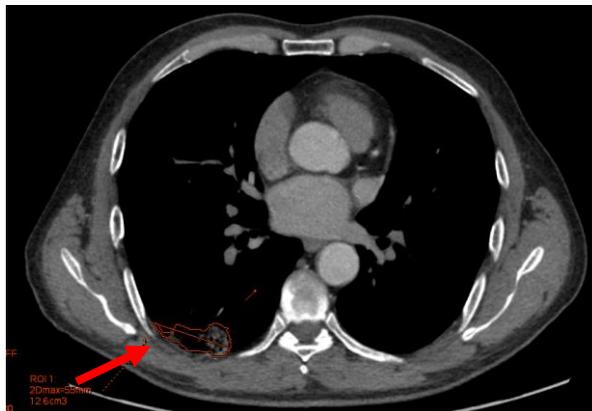


Figura 1.1. Sección anatómica axial obtenida mediante tomografía computarizada de un paciente con cáncer de pulmón. Se señala el contorno de la tumoración.

1.4 Tomografía computarizada de energía dual

1.4.1 Introducción a la tomografía computarizada de energía dual

Los conceptos de la TCED se postularon hace casi 40 años [79, 80, 81]. Sin embargo, las dificultades técnicas para su desarrollo no han hecho posible su implementación hasta recientemente. En concreto, la adquisición simultánea de conjuntos de datos diferentes con un tubo de baja energía y otro de alta, así como su correjistro, presentaba un problema tecnológico irresoluble [82].

La TCED se basa en la separación del haz de fotones en dos componentes de alta y baja energía [83]. El procesado de esta información permite la diferenciación de materiales debido a la distinta atenuación que sufre cada uno de estos espectros [84].

En la solución implementada en nuestro centro, se utilizan dos haces de fotones con energías de 80 kVp y 140 kVp. Consisten en un espectro continuo de *bremsstrahlung*, al que se le superponen las líneas características del material del ánodo (tungsteno). La energía media de cada haz es 56 keV y 76 keV [84]. Algunas soluciones añaden además a la salida del tubo de alta energía una filtración con 0,4 mm de aluminio para absorber con más eficiencia los fotones de baja energía y por tanto endurecer el espectro y la energía media los 92 keV [85], como se observa en la figura 1.2.

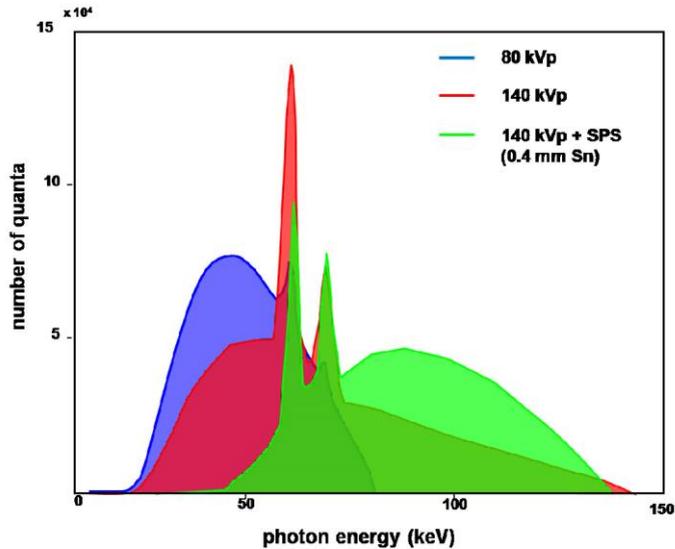


Figura 1.2. Diferentes espectros de energía de los distintos haces de rayos X usados en TCED [86].

En lo que respecta a la dosis impartida al paciente, las corrientes del tubo se adaptan para que la dosis sea aproximadamente equivalente a la del protocolo de rutina de la TC convencional. Así, los dos conjuntos de imágenes de cada haz por separado tendrán más ruido que un estudio de TC convencional. Sin embargo, permiten el uso de avanzados algoritmos de reconstrucción que promedian ambos conjuntos de datos; y proporcionan una óptima relación señal-ruido con una imagen resultante de atenuación en términos de UH al igual que en los escáneres de TC convencional [87].

Así, como resultado final se obtiene combinadas en una sola imagen tanto el alto contraste asociado a la baja energía como el bajo ruido típico de las adquisiciones de alta energía [88]; mientras que la dosis impartida por ambos espectros de rayos X es incluso menor que la que proporciona un escáner de TC convencional [89].

Actualmente, se utilizan comercialmente en la TCED tres soluciones técnicas para la obtención de datos simultánea con dos espectros de fotones [82]:

1- Dos tubos de rayos X y sus detectores respectivos montados perpendicularmente [90], por lo que las proyecciones se van tomando con una diferencia de 90° . El postprocesado se realiza tras reconstruir las imágenes de ambas adquisiciones con un kernel de convolución específico para la TCED [83].

2- Un sólo tubo de rayos X que alterna rápidamente la energía del tubo de 80 kVp a 140 kVp. Cada exposición dura 0,5 ms. El detector es capaz de adquirir cada una de estas proyecciones por separado; de tal manera que al concluir el proceso tenemos unas 1000 proyecciones de alta energía y unas 1000 de baja energía. Este cambio de energía requiere doblar el número de proyecciones por rotación para mantener suficientes datos para reconstruir la imagen.

3- Detectores sándwich. Si se sitúa un material de cierto espesor entre dos o más detectores de rayos X directamente uno sobre el otro, se absorben más los fotones de baja energía que de alta, y por tanto el espectro de fotones que recoge cada detector es diferente. Así, se posibilita la reconstrucción del escáner con dos energías distintas; aunque el tubo sólo emita fotones de una energía [91].

1.4.2 Estudios cuantitativos en tomografía computarizada de energía dual

A las energías utilizadas en radiodiagnóstico, la atenuación de los fotones se debe sobre todo al efecto fotoeléctrico y a la dispersión Compton. La importancia de estos efectos y del de la dispersión coherente varía con el material y la energía de los fotones; como se observa en la figura 1.3.

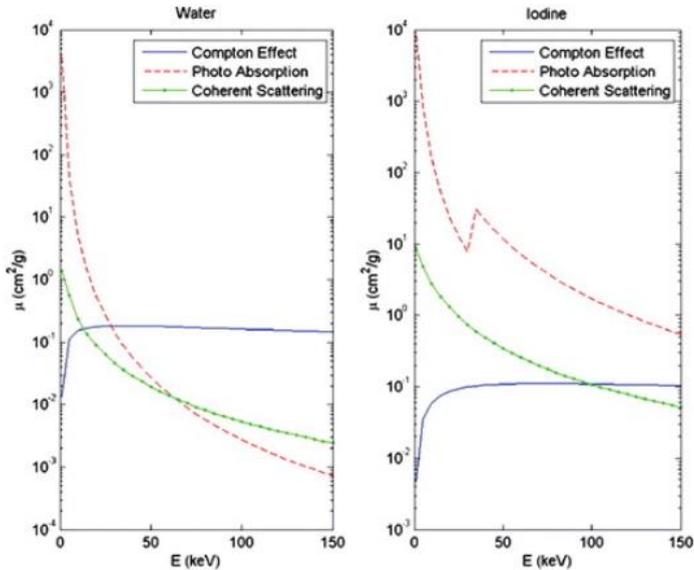


Figura 1.3. Atenuación debida al efecto fotoeléctrico, Compton y dispersión coherente que se producen en agua (izquierda) y yodo (derecha) [84].

Se observa que hay un máximo del efecto fotoeléctrico en el yodo a la energía de unos 33 keV (energía de ligadura de la capa K). A dicha energía tenemos más fotones en el haz de rayos X de baja [92], por lo que la atenuación será más acusada en el espectro de baja energía y se podrá identificar el yodo al compararlo con la atenuación del espectro de alta energía. Así, los algoritmos de postprocesado, a partir de la diferente atenuación en las proyecciones de alta y baja energía, nos proporcionan información cuantitativa de la cantidad de yodo presente en un volumen. En el caso del cáncer de pulmón, podremos calcular la cantidad de contraste de yodo que absorbe una lesión.

La probabilidad de efecto fotoeléctrico aumenta con el número atómico del material como Z^3 , y disminuye con la energía de los fotones como $1/E^3$. Al tener disponibles proyecciones de distintas energías, los algoritmos de

reconstrucción también son capaces de hacer una estimación del número atómico efectivo Z de cada vóxel.

Así, tras una adquisición de TCED, se pueden reconstruir los siguientes estudios: las imágenes de TC a 80 kVp y a 140 kVp; el reconstruido a partir de ambas proyecciones que combinan el alto contraste de la baja energía con el bajo nivel de ruido típico de la alta energía; una imagen que asigna distintos niveles de gris según la cantidad presente de yodo; y otra que asigna el nivel de gris de cada vóxel según su número atómico efectivo. Además, la TCED permite la reconstrucción de imágenes virtuales de cómo sería la imagen de TC si se tomara con una energía de tubo monocromática.

Realizamos un breve resumen de estos estudios, excepto del convencional en término de las UH que ya se ha descrito en el apartado de la TC convencional.

(i) Estudio de captación de yodo

En el caso del cáncer de pulmón, la TCED nos permite cuantificar la cantidad del material de contraste (yodo) que absorbe la masa pulmonar.

En sus cálculos, los algoritmos precisan que exista una gran diferencia en la atenuación en los distintos haces de rayos X. Esta atenuación puede ser causada por el efecto Compton, por dispersión coherente o por efecto fotoeléctrico. Como efecto fotoeléctrico aumenta con el número atómico del material, y disminuye con la energía, comparando las proyecciones de alta y baja energía, el software puede reconstruir en mg/cm^3 la cantidad de contraste presente en una región [83].

Los coeficientes de atenuación obtenidos para dos energías diferentes se pueden utilizar para discriminar entre dos materiales. Así, las imágenes reconstruidas a partir de estos datos son imágenes de densidad de un material reconstruidas por pares. En la figura 1.4 representamos una imagen tomada con TCED en la que se ha reconstruido el par de materiales yodo – agua para cuantificar el yodo que ha absorbido la lesión [93].



Figura 1.4. Imagen virtual reconstruida mediante TCED de la cuantificación del contraste de yodo (mg/cm^3) considerando que la imagen está formada por el par de materiales agua – yodo.

(ii) Estudio de número atómico efectivo

Análogamente a la cuantificación del material de contraste, los algoritmos de reconstrucción de la TCED nos permiten calcular el número atómico efectivo Z de cada vóxel comparando las proyecciones de dos energías diferentes.

La figura 1.5 muestra una imagen virtual con la reconstrucción del Z para un caso de cáncer de pulmón.

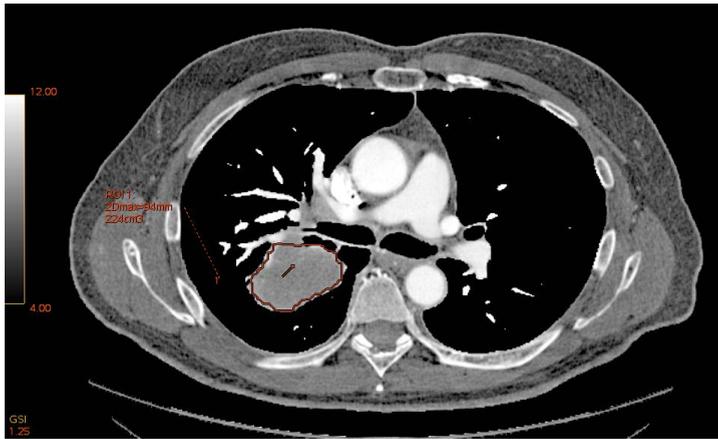


Figura 1.5. Imagen virtual reconstruida mediante TCED de la cuantificación del número atómico efectivo.

(iii) Estudios virtuales monocromáticos y curvas espectrales

La técnica de la TCED permite reconstruir imágenes virtuales de la imagen de TC como si se tomara con una energía de tubo monocromática, como se muestra en la figura 1.6. Para ello, se promedian las proyecciones y se usan los coeficientes másicos de atenuación de los materiales a una energía dada [94].

Varios estudios han concluido que estas imágenes monocromáticas son útiles para mejorar la calidad de imagen [95], detectar pequeñas lesiones [96], identificar la naturaleza tumoral [97] o reducir artefactos provocados por estructuras metálicas [98].

Las curvas espectrales resumen cómo sería la atenuación en términos de UH en el rango 40 – 140 keV si el haz de fotones que inciden sobre el paciente fuera de energía monocromática. En la figura 1.7 se muestra la curva espectral para el volumen de una tumoración pulmonar.

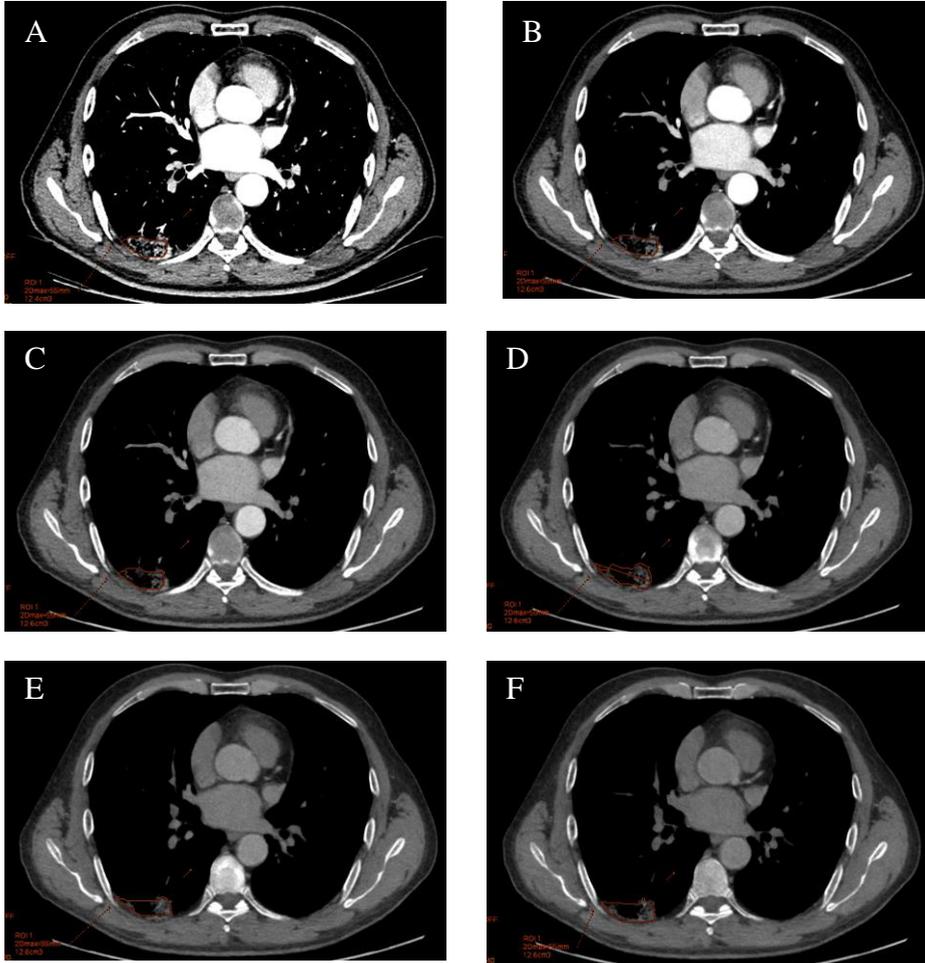


Figura 1.6. Imágenes virtuales monocromáticas reconstruidas.
Arriba: A) 40 keV, B) 60 keV; centro: C) 80 keV, D) 100 keV; abajo: E) 120 keV, F) 140 keV.

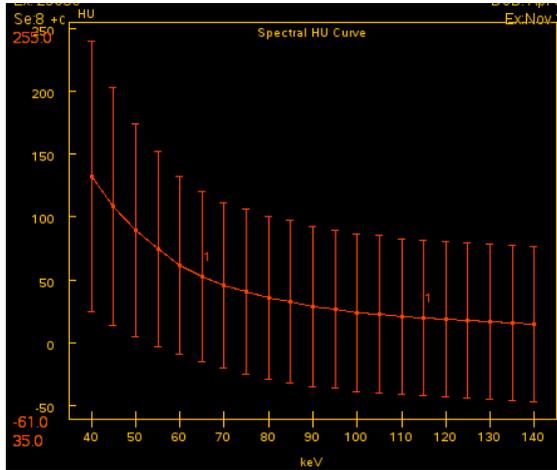


Figura 1.7. Curva espectral de una lesión pulmonar. Eje abscisas: energía; eje ordenadas: absorción en UH. La curva pasa por la media del valor de UH de la masa pulmonar en cada energía; mientras que las barras verticales muestran el rango de UH que comprenden los vóxeles del interior de la lesión.

Diferentes materiales presentan distinta atenuación de los rayos X al aumentar la energía. Así, los coeficientes de atenuación que caracterizan una sustancia quedan recogidos en las curvas espectrales; que podrían reflejar características como la celularidad, tejido, densidad o la concentración de yodo tras la inyección de contraste y describir propiedades del tumor [99].

Existen estudios que han usado las curvas espectrales para distinguir entre lesiones benignas y malignas en distintas localizaciones como cabeza y cuello [99] o en lesiones óseas [7].

1.5 Justificación de la investigación

En este trabajo nos centraremos en discutir los resultados obtenidos en nuestro centro con TCED frente a otros estudios cuantitativos similares realizados con TC y TCED, dejando de lado otras modalidades de imagen como la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones cuya menor disponibilidad no las presenta como una alternativa real a la TC y la TCED. Sólo en los casos en que la RM o la PET sea la técnica de referencia para un determinado estudio compararemos sus resultados para poder analizarlos en el contexto adecuado. A pesar de que no hemos realizado en este estudio una evaluación de la perfusión ni de análisis de texturas de la imagen de TC, sí que compararemos nuestros resultados obtenidos con otros que han usado estas técnicas, ya que también se basan en información cuantitativa con TC.

La principal novedad de este estudio es su extensión, tanto en la población estudiada como en el número de parámetros de TCED analizados y el rango de variables que se evaluarán. El número de pacientes estudiados será mucho mayor que el de otros similares. Así, dispondremos de una muestra con un gran tipo de lesiones benignas y malignas distintas frente a otros estudios muy sesgados en su población inicial. El número de variables estudiadas será también elevado, evaluando algunas que como el Z no se han analizado ampliamente; y realizando un análisis más pormenorizado al parametrizar completamente las curvas espectrales. Asimismo, es el único estudio realizado que evaluará la TCED de manera integral para el cáncer de pulmón. Se investigará su posible utilidad para el diagnóstico, para la caracterización de la lesión, del estadio de la enfermedad, de los marcadores moleculares del cáncer y como factor pronóstico frente al tratamiento.

También presenta una fortaleza en su mejor reproducibilidad frente a otros estudios semejantes. La mayoría de los estudios citados se basan en

2. Material y Métodos

regiones de interés (ROIs) bidimensionales, normalmente situadas en localizaciones poco reproducibles dentro de la lesión [4, 100]. En este estudio analizaremos la lesión completa, segmentada por algoritmos semiautomáticos que permiten una mejor reproducibilidad. Esta segmentación automática posibilita la inclusión de todas las lesiones, sin necesidad de excluir a ninguna por motivos de su forma o localización.

Asimismo, evaluaremos la utilización de otras estructuras (septo cardíaco y musculatura paravertebral) para normalizar los parámetros medidos de la lesión pulmonar, que en nuestro conocimiento no se ha investigado de manera rigurosa hasta la fecha

Capítulo 2

2. Material y Métodos

2.1. Población de estudio

Los pacientes que se incluyen en el estudio fueron derivados a la fundación IVO por parte de otros centros sanitarios y de cribado de cáncer de pulmón para su evaluación ante una sospecha de patología oncológica.

Desde julio de 2013 hasta enero de 2017, un total de 252 pacientes (170 hombres, 82 mujeres) que presentaban 256 lesiones se enrolaron en este protocolo, que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital. Se siguieron evolutivamente hasta la fecha de enero de 2017.

La edad de los mismos (media \pm desviación típica) es de 65 ± 10 años (rango 20 – 88 años). En lo que respecta a sus hábitos tabáquicos en el momento del diagnóstico el 40,3% es fumador, el 44,8% es exfumador y el 14,9% es no fumador.

2. Material y Métodos

No se descartó ningún tumor por su localización o tamaño. La mediana del volumen de los hallazgos pulmonares en la muestra es de $3,12 \text{ cm}^3$ (rango $0,03 - 496 \text{ cm}^3$). La mediana del diámetro en la imagen axial que mostraba mayor tamaño es de 23 mm (rango 4 – 335 mm).

Las muestras de la lesión fueron evaluadas mediante análisis histológico por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestra Fundación. Estas muestras fueron obtenidas usando las técnicas de:

Cirugía: en la que se examina la masa pulmonar tras su extracción quirúrgica.

Punción de Aspiración con aguja fina (PAAF): se realiza bajo guiado de radioscopia o TC. La complicación más frecuente tras esta intervención es el neumotórax.

Biopsia quirúrgica (mediante mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o toracotomía).

Broncoscopia: Junto a un alto rendimiento diagnóstico proporciona información útil para el tratamiento con un aceptable nivel de tolerancia y morbimortalidad.

Biopsia pleural: Se aplica cuando existe derrame o tumoración pleural y el tumor no se puede diagnosticar mediante las técnicas anteriores.

En nuestro grupo de pacientes, la técnica con la que se les tomó la muestra tumoral fue en su mayoría por cirugía (40,2%), PAAF (30,4%) y biopsia quirúrgica (19,1%).

Puede verse un resumen completo con la descripción de la población y la técnica con que se evaluó la lesión pulmonar en la tabla 2.1; además del tipo principal de lesiones presentes. Se ha estudiado por separado tanto el grupo global de pacientes como el subgrupo que presenta lesiones pequeñas ($< 3,9$

cm³). Se seleccionó este umbral debido a que las masas por debajo de este valor muestran una correlación significativa entre la perfusión sanguínea y el *standardized uptake value* (SUV) en estudios de FDG-PET; mientras que los tumores mayores normalmente muestran un patrón metabólico heterogéneo [101].

Además de la histología y el tipo descritos en la tabla 2.1; se registró para las lesiones malignas el tejido, patrón, grado, presencia de necrosis (zona con células muertas en alguna región del tumor) y la afectación pleural. No fue posible extraer esta información para la totalidad de las muestras. En la tabla 2.2 se muestra el número de pacientes en los que se pudo realizar dicho análisis.

2. Material y Métodos

Variable	Grupo global (252 pacientes, 256 lesiones) Número o media (rango)	Subgrupo lesiones < 3,9 cm ³ (136 pacientes, 139 lesiones) Número o media (rango)
Edad	65 (20 - 88) años	65 (36 - 88) años
Sexo		
Masculino	170 (67,4%)	94 (69,6%)
Femenino	82 (32,6%)	42 (30,4%)
Diámetro	23 (4 - 335) mm	14 (4 - 30) mm
Volumen	3,07 (0,03 - 496) cm ³	0,79 (0,03 - 3,87) cm ³
Técnica Diagnóstica		
Cirugía	103 (40,2%)	69 (49,6%)
PAAF	78 (30,4%)	50 (36,0%)
Biopsia quirúrgica	49 (19,1%)	5 (3,6%)
Broncoscopia	9 (3,5%)	1 (0,7%)
Otras técnicas	15 (5,9%)	13 (9,3%)
Sin datos	2 (0,8%)	1 (0,7%)
Histología		
Benigna	54 (21,1%)	45 (32,3%)
Maligna	202 (78,9%)	94 (67,6%)
Lesiones Malignas		
ADC	120 (59,4%)	60 (63,8%)
Metástasis	42 (20,8%)	23 (24,5%)
SCC	25 (12,4%)	8 (8,5%)
LCLC	2 (1,0%)	0 (0%)
SCLC	13 (6,4%)	3 (3,2%)
Lesiones Benignas		
Inflamatorias	18 (33,3%)	13 (28,9%)
Tuberculomas	1 (1,9%)	1 (2,2%)
Carcinoides	3 (5,6%)	3 (6,7%)
Granuloma	4 (7,4%)	3 (6,7%)
Otros tumores benignos	7 (13,0%)	6 (13,3%)
Otros: estable en seguimiento por imagen	21 (38,9%)	19 (42,2%)

Tabla 2.1. Descripción de la población. Datos: mediana (rango) o número de pacientes (porcentaje sobre el total)

Variable	Grupo global (252 pacientes, 256 lesiones)
Histología	256 (100%)
Tipo	256 (100%)
Tejido	255 (99,6%)
Patrón	85 (33,2%)
Grado	112 (43,8%)
Necrosis	115 (44,9%)
Afectación pleural	94 (36,7%)

Tabla 2.2. Número de muestras estudiadas. Datos: número de pacientes para los que el Servicio de Anatomía Patológica proporcionó datos de las distintas variables (porcentaje sobre el total)

Del análisis histopatológico se desprende que la mayoría de las lesiones examinadas son malignas (78,9%). Entre ellas, el tipo más predominante es el del tipo adenocarcinoma de pulmón (59,4%). La inmensa mayoría (97.6%) de las muestras son de tejido pulmonar; siendo marginales los hallazgos de tejido metastásico procedentes de otro tipo de tejidos. Para las muestras en las que fue posible determinar la existencia de necrosis, se encontró una prevalencia necrótica del 40,3%.

La tabla 2.3 muestra un resumen completo de los hallazgos proporcionados en el examen histopatológico. Se muestra el porcentaje válido referido a sólo los pacientes sobre los que tenemos datos de cada análisis.

Variable	Grupo global (252 pacientes, 256 lesiones)
Tejido	
Pulmón	249 (97,6%)
ADP	2 (0,8%)
Metástasis	4 (1,6%)
Patrón	
Lipídico	13 (15,3%)
Sólido	16 (18,8%)
Acinar	26 (30,6%)
Papilar	5 (5,9%)
Micropapilar	1 (1,2%)
Mucosecretor	12 (14,1%)
Otros	12 (14,1%)
Grado	
G1	33 (29,2%)
G2	52 (46,0%)
G3	24 (21,2%)
G4	4 (3,5%)
Necrosis	
Sí	48 (40,3%)
No	71 (59,7%)
Pleura	
PL0	69 (73,4%)
PL1	17 (18,1%)
PL2	6 (6,4%)
PL3	2 (2,1%)

Tabla 2.3. Resumen de los hallazgos histopatológicos. Datos: número de pacientes (porcentaje sobre el número de pacientes del que tenemos datos)

Siguiendo la práctica clínica habitual de la FIVO, las muestras tumorales de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, que precisan tratamiento con quimioterapia, se han analizado para obtener información sobre los marcadores biomoleculares EFGR, KRAS y Ki-67. Los resultados para los marcadores

EFGR y KRAS se clasifican en si presentan dicha mutación o no (positivo o negativo; respectivamente); mientras que el valor de la proteína Ki-67 se refiere al porcentaje de células tumorales en que se observa este marcador de la proliferación celular.

En la tabla 2.4 se indica el número de lesiones a los que se ha realizado dicho análisis, así como sus valores.

Marcador	Número de pacientes analizados
EFGR	Total: 68 (36,6%)
Negativo	59 (86,4%)
Positivo	9 (13,5%)
KRAS	Total: 32 (17,3%)
Negativo	20 (60%)
Positivo	12 (40%)
Ki-67	Total: 101 (50%)
Mediana	10% (0% – 95%)

Tabla 2.4. Número de lesiones en los que se ha evaluado cada marcador molecular (porcentaje sobre lesiones malignas). Para el Ki-67 se muestra la mediana (rango) de los valores.

En el diagnóstico del paciente con cáncer de pulmón, se determinó el estadio según la versión TNM 7 desarrollado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) [28]. Los resultados se resumen en la tabla 2.5.

Grupo cáncer de pulmón (200 pacientes, 202 lesiones malignas)	
Estadio	
T	Total : 158 (78,2%)
T1a	47 (29,7%)
T1b	25 (15,8%)
T2a	45 (28,5%)
T2b	8 (5,1%)
T3	18 (11,4%)
T4	15 (9,5%)
N	Total : 160 (79,2%)
N0	91 (56,8%)
N1	14 (8,8%)
N2	36 (22,5%)
N3	19 (11,8%)
M	Total : 162 (80,2%)
M0	122 (75,3%)
M1a	6 (3,7%)
M1b	31 (19,1%)
X	3 (1,9%)
TNMc	Total: 160 (79,2%)
IA	47 (29,4%)
IB	22 (13,8%)
IIA	10 (6,3%)
IIB	4 (2,5%)
IIIA	27 (16,9%)
IIIB	13 (8,1%)
IVA	6 (3,8%)
IVB	31 (19,4%)

Tabla 2.5. Número de lesiones según su estadio (porcentaje sobre el número total de lesiones malignas)

De acuerdo a las características de cada tumor, se decidió en el Comité Clínico de patología pulmonar de la Fundación Instituto Valenciano de

Oncología el tratamiento más adecuado para el paciente. La tabla 2.6 resume el tratamiento de elección para los 202 casos malignos de carcinoma pulmonar.

Tratamiento	Grupo cáncer de pulmón (202 lesiones malignas)
Tratamiento	Total : 198 (98,0%)
Cirugía	68 (34,3%)
Quimioterapia (QT), de los cuales:	53 (26,8%)
Quimioterapia intensa	3
QT antiogénicos	4
QT inhibidor tirosina-quinasa	3
Radioterapia (RT)	6 (3,0%)
Radiofrecuencia (RF)	1 (0,5%)
Observación	2 (1,0%)
RT + QT	22 (11,1%)
Cirugía + QT	31 (15,7%)
QT adyuvante + Cirugía	2 (1,0%)
Cirugía + QT + RT	13 (6,6%)

Tabla 2.6. Tratamiento que han seguido los pacientes en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Se valoró la capacidad pronóstica de la TCED en el tratamiento del cáncer de pulmón mediante el tiempo de supervivencia global y el tiempo de supervivencia sin progresión de enfermedad. En el momento de realizar el análisis de supervivencia, de los 198 pacientes con cáncer de pulmón de los que se disponen de datos, 99 (50,0%) han padecido una progresión de enfermedad y 70 (35,4%) han fallecido.

Se evaluaron, además del grupo general de los 202 tumores malignos, los siguientes subgrupos, que se han considerado de especial importancia:

- Pacientes con enfermedad potencialmente curable (INMc por debajo de IIIA) que han sido tratados exclusivamente con cirugía. El subgrupo está

formado por 63 pacientes, de los que 62 (98,4%) están vivos y la enfermedad no ha progresado en 58 (92,1%).

- Pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (TNMc IIIB y IV). 50 pacientes se integran en este grupo, de los que 18 (36,0%) siguen vivos y la enfermedad no ha progresado para 10 (20,0%).

- Pacientes que han recibido radioterapia con intención curativa (no paliativa) a lo largo de su tratamiento. 41 pacientes recibieron este tratamiento, de los que 24 (54,8%) continúan vivos y la enfermedad no ha progresado para 17 (41,5%) de ellos.

En el anexo 8.2 se resumen las características de estos subgrupos de pacientes para los que evaluaremos su supervivencia. Para cada subgrupo se resumen las características de los pacientes, el resumen de los hallazgos histopatológicos, la estadificación tumoral y el tratamiento seguido de los pacientes.

2.2 Características del escáner de TCED utilizado

Nuestro centro posee un escáner de TCED modelo Discovery CT750HD (GE Healthcare, EEUU). La solución que utiliza se denomina *Gemstone Spectral Imaging* (GSI), por lo que nos referiremos a sus estudios como estudios GSI. Emplea la conmutación rápida de kVp entre alta y baja energía en proyecciones adyacentes durante la adquisición de los datos. Estas proyecciones son casi simultáneas en la misma localización y por lo tanto minimizan la influencia del movimiento del paciente y de sus órganos. Así, en cada rotación, se obtienen dos conjuntos completos de proyecciones [102].

A los pacientes se les realizó una TCED en inspiración durante un ciclo de respiración normal (no profunda). Se le administró contraste yodado (Iopamidol, 300 mg/ml; Bracco, Italia) a una tasa de 4 ml/s a través de la vena antecubital. Se realizó un estudio GSI del tórax completo con un retraso de 35 s tras la inyección del contraste en la fase arterial; seguido de un estudio en la fase venosa no GSI de tórax y abdomen 30 s después de la fase arterial con objeto de determinar el estadio tumoral.

El estudio de la fase arterial se llevó a cabo en el modo de TCED con conmutación de kilovoltaje entre 80 kVp y 140 kVp. El resto de parámetros fueron: tiempo de rotación del tubo 0,5 s; corriente del tubo 600 mA; *pitch* helicoidal 1,375; campo de visión (FOV) 500 mm, colimación 40 mm; espesor de corte e intervalo para imágenes axiales 2,5 mm.

Para el estudio de la fase venosa (no GSI) los parámetros de adquisición fueron: tiempo de rotación del tubo 0,5 s; corriente del tubo modulada (SmartmA) con un índice de ruido de 20 para las imágenes iniciales de 5 mm, *pitch* helicoidal 1,375; FOV 500 mm, colimación 40 mm; espesor de corte e intervalo para imágenes axiales: 2,5 mm.

El volumen de índice de dosis en tomografía computarizada (CTDIvol) para cada fase de la adquisición TCED tiene un valor de 12,72 mGy (se utilizó un protocolo de adquisición fijo). El valor de producto dosis-longitud (DLP) fue de 280 ± 40 mGy·cm.

2.3 Análisis cuantitativo mediante TCED

Dos radiólogos contornearon las lesiones pulmonares usando la estación de trabajo ADW4.4 (*GE Healthcare*, EEUU) mediante un método semiautomático basado en ventana de UH: si la lesión se encontraba en contacto con el mediastino se usó una ventana de 400 y nivel de 40 UH, mientras que si se trataba de un nódulo solitario se utilizó una ventana de 1000 UH y un nivel de -700 UH. La lesión fue contorneada en todas las imágenes axiales, por lo que la masa pulmonar quedó completamente recogida en todo su volumen.

Para minimizar el efecto del distinto peso, circulación y composición corporal de cada paciente, se tomaron dos ROIs bidimensionales de 2,5 mm de diámetro en la musculatura paravertebral (MPV) y en el septo cardíaco para normalizar el valor de la lesión con el de estas estructuras. Ambas ROIs se colocaron en la imagen donde estaba el septo cardíaco, como se observa en la figura 2.1.

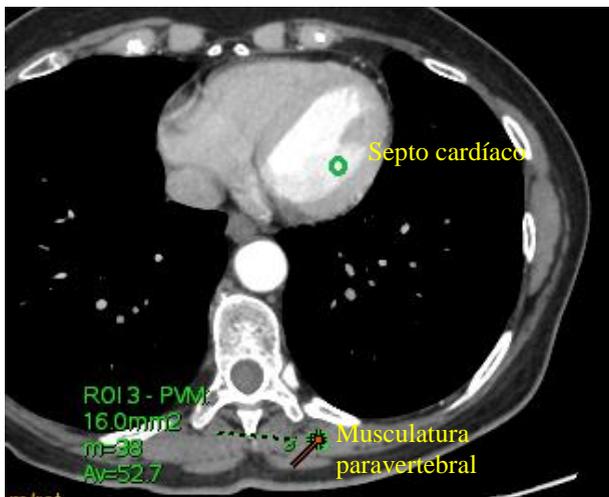


Figura 2.1. Localización de las regiones de interés en el septo cardíaco y en la musculatura paravertebral.

Para el análisis de la repetibilidad en el contorno de la masa pulmonar y de las estructuras de control (septo cardíaco y MPV), se evaluó el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Para ello, se tomaron distintas medidas del volumen (para la lesión) y para los valores de UH (para el septo cardíaco y la MPV) y se analizó la repetibilidad inter- e intra- observador. Así, se evaluó estas estructuras para 20 pacientes seleccionados al azar. Se usó un modelo aleatorio de dos vías con un nivel de confianza del 95%. Los valores del CCI se caracterizan como “excelentes” ($> 0,75$); “moderados” ($0,4 - 0,75$) o “pobres” ($< 0,4$) [103].

Mediante el software *GSI Viewer* (GE Healthcare, EEUU) se procesaron y visualizaron los datos adquiridos con la técnica de conmutación de la energía en TCED. Así, se reconstruyó a partir del conjunto de conjunto de datos original:

- Un estudio de absorción en términos de las UH
- Un estudio del contenido en yodo (en mg/cm^3)
- Un estudio del número atómico efectivo (adimensional)
- Las curvas espectrales con los UH de la región de la masa pulmonar a lo largo de las energías monocromáticas reconstruidas entre 40-140 keV.

Se recogió el valor mínimo, medio, máximo y la desviación estándar de los estudios de UH, yodo y Z. Para cuantificar las distintas curvas espectrales, se las parametrizó. Así, se tomaron los datos de la media de UH de la lesión completa para cada energía (40 – 140 keV en intervalos de 5 keV) y se ajustaron a una exponencial:

$$UH = A + B e^{\frac{C(kev)-40}{100}} \quad (1)$$

donde A representa la asíntota a la que tienden los valores de UH a energía alta; B el rango entre el valor máximo y mínimo de UH y C la pendiente de la curva, como se muestra en la figura 2.2.

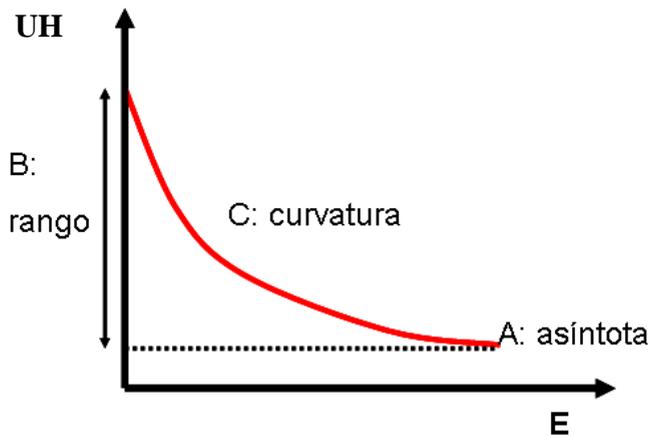


Figura 2.2. Parametrización de las curvas espectrales a una exponencial donde *A* representa la asíntota a la que tienden los valores de UH a alta energía; *B* el rango entre el valor máximo y mínimo de UH y *C* la pendiente de la curva. En el eje de ordenadas se representa la atenuación en unidades Hounsfield (UH) frente a la energía (*E*) del eje de abscisas.

Así, se recogieron los valores de *A*, *B*, *C* de las curvas espectrales. Además, se midió la bondad del ajuste mediante el R^2 del ajuste. La parametrización de las curvas se realizó mediante el software MATLAB 2010a (*The Mathworks Inc.*, Natick MA, EEUU). Se utilizó un método de ajuste no lineal por mínimos cuadrados para ajustar cada curva al modelo.

En total, para evaluar la lesión se tomaron 18 parámetros. En adelante, utilizaremos *L* para referirnos a la lesión; y entre paréntesis nos referimos al parámetro de la lesión estudiado: *A*, *B*, *C* y R^2 para la parametrización de las curvas espectrales, UH para los valores del estudio de absorción; *I* para los valores del estudio de la captación de yodo; y *Z* para los valores del estudio de la reconstrucción del número atómico efectivo. Para (UH), (*I*) y (*Z*) utilizaremos los subíndices *mín*, *med*, *máx* y σ para referirnos al valor mínimo, medio, máximo y la desviación estándar de cada uno de ellos; respectivamente. Asimismo, también se evaluó el diámetro máximo en una imagen axial de la lesión y el volumen de la misma.

En la tabla 2.7 se resumen todos los parámetros analizados de la lesión en los distintos estudios.

Curvas Espectrales	Estudio absorción (UH)	Estudio captación de yodo (I)	Estudio número atómico efectivo (Z_{ef})
L(A)	L(UH _{min})	L(I _{min})	L(Z _{min})
L(B)	L(UH _{med})	L(I _{med})	L(Z _{med})
L(C)	L(UH _{máx})	L(I _{máx})	L(Z _{máx})
L(R ²)	L(UH _{σ})	L(I _{σ})	L(Z _{σ})
	L(diámetro)		
	L(volumen)		

Tabla 2.7. Variables estudiadas de la lesión en los diferentes estudios de TCED.

Se trató de minimizar las variaciones circulatorias de cada paciente, por lo que también se tomaron dos ROIs de control en las estructuras del septo miocárdico y de la MPV en la imagen axial en que el septo cardíaco era visible con el objeto de estudiar el efecto de normalizar los valores obtenidos para la lesión. Para estas estructuras se midieron los mismos valores. El uso de estructuras para la normalización de los resultados de la lesión primaria ya ha sido evaluado en otros trabajos, como la MPV en el estudio de Srinivasan *et al* [6] o el septo cardíaco en el de Hou *et al* [3].

En la tabla 2.8, resumimos los 18 parámetros evaluados en los que hemos normalizado los valores correspondientes a la lesión. Hemos denotado como S los valores del septo cardíaco y como M los de la musculatura paravertebral. Siguiendo la misma notación que en la tabla 2.7, los parámetros normalizados estudiados han sido:

Curvas Espectrales	Estudio absorción (UH)	Estudio captación de yodo (I)	Estudio número atómico efectivo (Z _{ef})
L(A) – S(A)	L(UH _{med}) – S(UH _{med})	L(I _{med}) – S(I _{med})	L(Z _{med}) – S(Z _{med})
L(A) – M(A)	L(UH _{med}) – M(UH _{med})	L(I _{med}) – M(I _{med})	L(Z _{med}) – M(Z _{med})
L(B) – S(B)	L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	L(I _{máx}) – S(I _{máx})	L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})
L(B) – M(B)	L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	L(I _{máx}) – M(I _{máx})	L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})
L(C) – S(C)			
L(C) – M(C)			

Tabla 2.8. Variables estudiadas de la lesión en los que se ha normalizado respecto a las estructuras de control.

Así, en total se han recogido para cada paciente 36 parámetros cuantitativos de TCED de la lesión pulmonar, tanto normalizada a otras estructuras de control como sin normalizar.

En la figura 2.3 se resume el flujo de trabajo seguido para la toma de datos de todos estos parámetros. Tras la realización de la TCED, el radiólogo contorneó en el estudio de absorción (UH) la lesión en todos los planos axiales con un método semiautomático; así como una ROI en el septo cardíaco y en la MPV. A continuación, se reconstruyeron los estudios de captación de yodo I y del número atómico efectivo Z y se trasladaron las estructuras contornadas previamente en el estudio de UH a éstos. Al ser estos estudios (UH, I, Z) reconstrucciones del mismo conjunto de datos, los contornos se corresponden espacialmente de manera exacta; y no es necesario ningún procedimiento de fusión adicional. Por último, se reconstruyó el estudio de las curvas espectrales para la lesión, la MPV y el septo cardíaco; y se parametrizaron las curvas mediante el software Matlab. Con ello se recogieron todos los parámetros resumidos en las tablas 2.7 y 2.8.

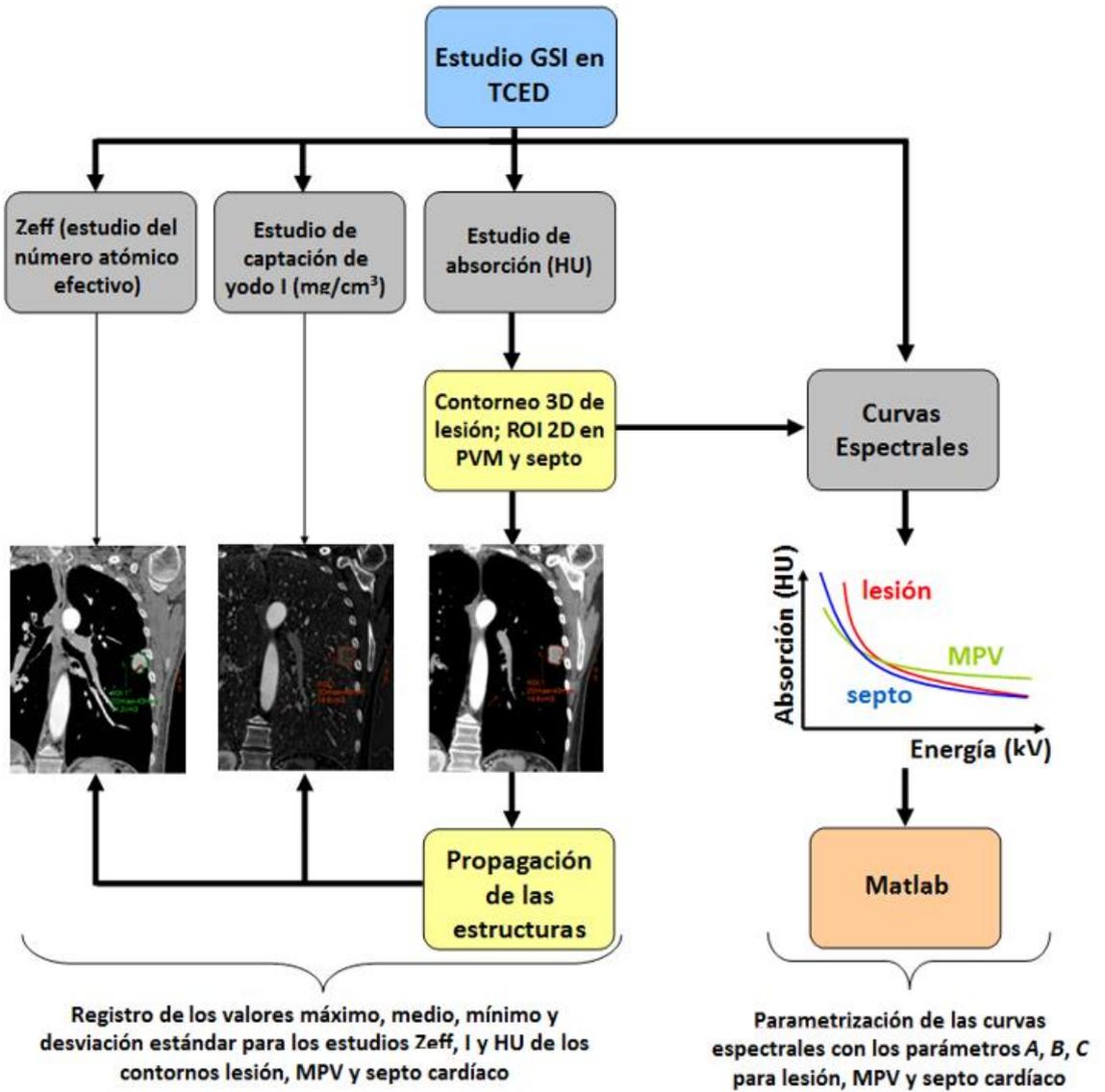


Figura 2.3. Resumen del flujo de trabajo seguido para la toma de datos.

2.4 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos que se detallan a continuación se realizaron con el paquete comercial SPSS 22.0 (IBM, EEUU).

Distribución de los datos: prueba de Kolmogorov – Smirnov

Para decidir el tipo de análisis estadístico a realizar sobre los datos, se evaluó si las distintas variables presentaban una distribución normal o no. Para ello, se utilizó la prueba de Kolmogorov – Smirnov para una muestra. Es un procedimiento de “bondad del ajuste” que permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica [104]. En nuestro caso se ha realizado para comprobar si los datos se corresponden o no con una distribución normal.

La prueba de Kolmogorov – Smirnov lanza como hipótesis nula que la distribución de una variable es normal. Si su significancia es $< 0,2$; conserva dicha hipótesis [104]. En numerosas variables esto no ha sido así, como se recoge en el anexo 8.3, por lo que no se ha realizado la prueba t de Student (que asume la normalidad de la distribución de datos) sino la prueba no paramétrica U de Mann – Whitney para la evaluación de dos muestras independientes.

Análisis de muestras independientes: prueba U de Mann – Whitney

La prueba U de Mann-Whitney se utiliza para comparar las medias de dos grupos de casos. Es una prueba no paramétrica que se aplica a dos muestras independientes, en las que no puede suponerse que los valores de las variables sigan una distribución normal [104], como ha sido nuestro caso. Compara las medias de las variables de dos poblaciones para evaluar si los valores de una

población (por ejemplo, aquellos pacientes con un tumor maligno) son distintos a los de otra población (como los pacientes con lesiones benignas).

El valor de significación bilateral de un parámetro nos informa sobre la hipótesis de igualdad de medias y las diferencias entre ellas. Se ha establecido el valor de significancia estadística en $p < 0,05$. Así, para $p < 0,05$; las muestras serán significativamente distintas y podría utilizarse esa variable para distinguir, por ejemplo, entre benignidad y malignidad.

Análisis de numerosas variables: Corrección de Bonferroni

Cuando se evalúa la capacidad predictiva de un gran número de variables para distinguir una característica de la población, es posible que algunas de ellas lo hagan simplemente por azar. Como se puso de manifiesto en una revisión de estudios que utilizan numerosos parámetros en el análisis de texturas [105], el 76% de los valores propuestos como significativos para el diagnóstico y el valor pronóstico tienen errores sistemáticos si no se introduce esta corrección; y no deberían ser significativos estadísticamente. Por ello, se añade la corrección de Bonferroni [104], en la que se modifica el valor para ser estadísticamente significativo como:

$$p < \frac{0,05}{\text{número de variables estudiadas}} \quad (2)$$

Representación de datos: Diagramas de cajas

A la hora de representar los datos se han utilizado numerosos diagramas de cajas. El diagrama de cajas permite interpretar los datos de manera visual, ya que proporciona información de los cuartiles, valores mínimo y máximo, mediana y valores atípicos de las distribuciones. Los valores atípicos son aquellos

que se alejan por debajo del percentil 25 o por encima del percentil 75 más de 1,5 ó 3 veces la longitud de la caja, y se representan por un círculo o por un asterisco, respectivamente [104].

Se representan como una caja con 2 prolongaciones y unos puntos y estrellas. En la figura 2.4 se muestra el significado de cada símbolo. Así, el diagrama de cajas muestra de una manera visual muy completa los estadísticos del grado de dispersión de los datos y de la asimetría de la distribución.

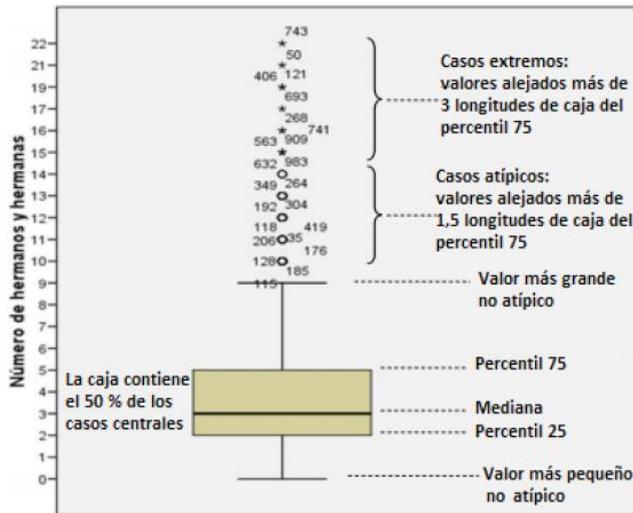


Figura 2.4. Esquema de un diagrama de cajas [106].

Curvas de Características Operativas del Receptor

Cuando se utiliza una prueba dicotómica (cuyos resultados se pueden interpretar directamente como positivos o negativos) se define como sensibilidad la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo; mientras que la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como

negativo. Dicha sensibilidad y especificidad se determina por el umbral con el que consideremos al individuo como positivo en una prueba [104].

La curva de características operativas del receptor (COR) representa la sensibilidad frente a la especificidad para los diferentes valores umbrales posibles. Así, muestra para cada posible elección del valor de corte, sensibilidad frente a $(1 - \text{especificidad})$, proporcionando una representación global de la exactitud diagnóstica [104].

Esta curva es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad. Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva COR sería la diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hasta el vértice superior izquierdo [104].

Para interpretar las curvas COR se evaluó el parámetro Área bajo la Curva (AUC). A modo de guía, en el trabajo de Zweig *et al* se estableció la siguiente clasificación para sus valores: malo ($AUC < 0,6$), regular ($0,6 < AUC < 0,75$), bueno (entre $0,75 - 0,9$), muy bueno ($0,9 - 0,97$) y excelente ($0,97 - 1$) [107].

En nuestro análisis, se generaron las curvas COR para establecer los valores óptimos en la distinción de variables bivariadas como las lesiones benignas de las malignas y calcular su sensibilidad y especificidad. La capacidad diagnóstica se determinó calculando el área bajo la curva. Se tomó como umbral óptimo de detección el umbral en que se maximiza la suma de los valores de sensibilidad y especificidad, el denominado índice de Youden [108].

Coefficiente de Correlaciones Bivariadas

Para cuantificar el grado de relación lineal existente entre dos variables cuantitativas y para medir el grado de ajuste de una nube de puntos a una recta, se ha evaluado el coeficiente de correlación de Pearson. Los valores de este coeficiente de correlación r van de -1 a $+1$. El signo del coeficiente indica la dirección de la relación y su valor absoluto indica la fuerza de ésta. Los valores mayores indican que la relación es más estrecha [104].

Dentro del intervalo descrito para los valores del coeficiente se encuentran las siguientes opciones: correlación positiva perfecta o dependencia total directa entre las variables ($r = 1$); correlación positiva ($0 < r < 1$), no correlación lineal ($r = 0$) (aunque podría existir otra relación no lineal entre las variables); correlación lineal negativa ($-1 < r < 0$); y correlación negativa perfecta o dependencia lineal inversa entre las variables ($r = -1$) [104].

Mediante la prueba para correlaciones bivariadas se obtiene este coeficiente, así como su significancia p , de tal manera que para $p < 0,05$ la correlación lineal es estadísticamente significativa.

Análisis multivariable: regresión logística

Para analizar la influencia de varias variables en la capacidad predictiva de las variables binarias (como en la distinción benigna-maligna), se realizó un análisis multivariable mediante una regresión logística (LR). Se usó un método por pasos con estrategia inversa (*backwards*) mediante el criterio de la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*). En este proceso se introducen todas las variables y se van excluyendo aquellas que tenga menor correlación parcial con la variable en pasos sucesivos hasta que no queden variables en la ecuación que satisfagan el criterio de exclusión [104].

La regresión lineal expresa la probabilidad de que ocurra un suceso Y en función de los valores de ciertas variables (covariables) X_1, X_2, X_3, \dots . Esta probabilidad viene cuantificada por la denominada función logística:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \dots - \beta_k X_k}} \quad (3)$$

en donde $\alpha, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ son los parámetros del modelo. Estos coeficientes estandarizados ayudan a valorar la importancia relativa de cada variable independiente dentro de la ecuación [104]. En esta Tesis Doctoral se ha calculado el valor P óptimo que maximiza la suma de los valores de sensibilidad y especificidad (índice de Youden [108]) del modelo multivariable. Así, se ha detallado también la sensibilidad y especificidad óptima para facilitar su comparación con los resultados del modelo univariable.

La regresión logística nos proporciona como resultado final el valor de los coeficientes β así como su nivel de significación estadística (sig), en que una significación pequeña implica un coeficiente significativo. Asimismo, se obtiene el valor de los coeficientes *odds ratio* (OR):

$$OR = e^\beta \quad (4)$$

El OR corresponde a la probabilidad de un evento para un individuo que presenta un valor x para la variable β frente al que presenta un valor $x - 1$. Por ejemplo, para la variable volumen en la distinción de la benignidad – malignidad de un tumor, el OR representa la probabilidad de que un tumor de 5 cm^3 sea maligno en relación a uno de 4 cm^3 [104].

El valor R^2 de Nagelkerke cuantifica la bondad de la regresión logística, en el sentido de que cuanto mayor es el R^2 las variables independientes X explican mejor el comportamiento de la variable dependiente Y [104].

Se puede seleccionar el valor de corte de la función logística P para el cual se clasificarían los casos como positivos. Se ha seleccionado en cada caso un valor de corte tal que se maximice la suma del porcentaje de casos seleccionados correctamente como positivos y negativos.

Análisis de la supervivencia

Se estudió la relación de las variables de TCED de la lesión frente al tiempo de supervivencia global y de progresión libre de enfermedad. Para ello, se evaluaron las variables recogidas en la tabla 2.7: L(A), L(B), L(C), L(R²), L(UH_{mín}), L(UH_{med}), L(UH_{máx}), L(UH_σ), L(I_{mín}), L(I_{med}), L(I_{máx}), L(I_σ), L(Z_{mín}), L(Z_{med}), L(Z_{máx}), L(Z_σ), diámetro y volumen.

Se analizó cuáles de estos parámetros distinguen significativamente poblaciones con distinta supervivencia global e intervalo libre de progresión mediante la prueba de Mantel – Cox (o *log – rank*). La prueba de Mantel – Cox compara las estimaciones de la función de riesgo de dos grupos en cada unidad de tiempo en que ocurre un evento (aquí definido como muerte de un paciente o progresión de enfermedad); y posee un valor estadísticamente significativo para $p < 0,05$ [104].

Para separar las poblaciones en dos grupos de riesgo, se han tomado tres casos para cada parámetro en que se ha considerado como valores umbrales los correspondientes al primer cuartil, a la mediana y al tercer cuartil de la distribución de sus valores. Así, para cada caso se evaluó si al separar a la población general entre los pacientes que poseen un valor por debajo y por encima de ese umbral, se distinguía de manera estadísticamente significativa la supervivencia de las dos poblaciones. En las tablas 8.5 y 8.6 se recogen estos valores umbrales.

Para realizar un modelo multivariable del riesgo asociado a cada paciente, se ha analizado también la influencia con el modelo Mantel – Cox de las características del individuo: sexo, hábito tabáquico; y de las variables histológicas: tipo, patrón, grado, necrosis, TNMc y los marcadores biomoleculares KRAS, EGFR y Ki67 (para el que se han tomado los valores umbrales correspondientes al primer, segundo y tercer cuartil).

Con todas las variables estadísticamente significativas, se ha realizado un análisis multivariable mediante el análisis de regresión de Cox. En la regresión de Cox, se buscan variables independientes que se relacionen con el riesgo de que se produzca un determinado suceso (como la muerte o la progresión de enfermedad). Así, permite evaluar qué variables independientes candidatas poseen una influencia significativa sobre la supervivencia [104].

En el análisis multivariante, sólo se han incluido las variables para las que disponíamos al menos de 10 pacientes en cada categoría; por lo que características como el patrón del tumor (con algunos tipos poco presentes en la muestra global) no fueron incluidos. Para analizar el tipo tumoral en la regresión de Cox se han creado tres variables *dummies* [104] que señalan el tipo de la lesión con valor 1 para los de tipo epidermoide, adenocarcinoma y metástasis; respectivamente y 0 para el resto de casos. Para evaluar el estadio TNMc, la variable *dummy* generada posee el valor de 0 para los casos por debajo del estadio IIIB y 1 para los casos que incluyan y por encima del estadio IIIB. Dicha separación coincide con la separación de los casos en bajo y alto riesgo; y establece un límite en los pacientes susceptibles de ser tratados mediante cirugía curativa.

En la regresión de Cox se ha utilizado un método por pasos con estrategia inversa (*backwards*) mediante el criterio de la razón de verosimilitud

2. Material y Métodos

(*likelihood ratio*), análogamente a lo realizado en la regresión logística binaria. Asimismo, en la regresión de Cox se manejan conceptos como covariable, función logística o β ; cuyo significado es de igual forma correspondiente. El equivalente en la regresión de Cox al *odds ratio* es el *hazard ratio* [104].

Capítulo 3

3. Resultados

3.1 Introducción

A lo largo de este capítulo se irán mostrando los resultados de este estudio. La comparación de nuestros hallazgos con los de otros estudios se realizará en el capítulo 4.

En las tablas 8.7 y 8.8 localizadas en el anexo 8.3 se resumen las medidas obtenidas para las distintas variables y que trataremos de relacionar con los datos clínicos de las lesiones pulmonares. En dichas tablas se muestran los valores para la media, desviación estándar, rango de las medidas, y percentiles 25, 50 (mediana) y 75; así como el resultado de la prueba de Kolmogorov – Smirnov sobre la normalidad de la distribución de los datos.

Se observa una serie de valores anómalos en la tabla 8.7. Las imágenes cuantificadas de la captación de yodo reconstruida por los algoritmos de TCED muestran valores de $L(I_{\min}) < 0$ (en mg / cm^3), lo que suponemos que se debe a un mal funcionamiento en algunos casos de dichos algoritmos. Asimismo, que la mediana y el valor mínimo de $L(Z_{\min})$ sea idéntico e igual a 1, sugiere un

3. Resultados

funcionamiento particular del algoritmo de reconstrucción que trunca el número atómico efectivo a la unidad.

También se muestra en las tablas 8.7 y 8.8 que la mayoría de dichas variables no sigue una distribución de valores normal, lo que tiene repercusiones en el tipo de análisis a realizar en el análisis estadístico. Por ello, se ha decidido la realización de una prueba U de Mann-Whitney en la comparación de las medias de muestras independientes.

Estos valores dependen del contorneo realizado por el radiólogo para delimitar la lesión y las estructuras de control (septo cardíaco y MPV). Para valorar la repetibilidad intra- e inter- observador, se realizó un estudio del CCI como se describió en la sección 2.4. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3.1, incluyendo dichos valores con el nivel de confianza (N.C.) del 95%.

Estructura	CCI	CCI
	intraobservador (rango con N.C. 95%)	interobservador (rango con N.C. 95%)
Lesión	0,95 (0,80 – 0,98)	0,92 (0,80 – 0,98)
MPV	0,60 (0,1 – 0,90)	0,08 (-2,66 – 0,77)
Septo cardíaco	0,72 (0,40 – 0,88)	0,51 (0,05 – 0,62)

Tabla 3.1. Coeficiente de correlación intraclase obtenido para el estudio de la reproducibilidad en el contorneo de las estructuras

El valor del CCI obtenido para el contorneo de la lesión demuestra que la técnica semiautomática utilizada para contornear la lesión presenta una excelente reproducibilidad; mientras que el contorneo manual de la MPV y del septo cardíaco oscila entre un valor moderado y pobre [103]. Es importante esta baja reproducibilidad en el contorneo de las estructuras de control a la hora de valorar los resultados obtenidos.

La sensibilidad-especificidad depende de qué variables han sido definidas como positivas y negativas. En esta Tesis Doctoral se ha seguido el criterio, a no ser que se especifique de otro modo, de tomar como positivo al segundo término de la comparación. Por ejemplo, en la distinción benigno *vs.* maligno, el término positivo para la definición de la sensibilidad será el clasificado como “lesiones malignas”. Sin embargo, si los valores en promedio de los parámetros positivos son menores que los negativos, las curvas COR nos aparecerán invertidas.

Por ejemplo, en la figura 3.1 se observan los diagramas de cajas para la distinción tumoraciones benignas *vs.* malignas de las variables $L(I_{\text{máx}})$ y $L(Z_{\text{med}})$ y sus curvas COR asociadas.

Si calculamos el AUC tendremos unos valores para $L(I_{\text{máx}})$ $AUC = 0,68$ y para $L(Z_{\text{med}}) = 0,32$. Esto se debe a que según modificamos el umbral para buscar el par sensibilidad-especificidad óptimo, la relación que siguen es inversa entre $L(I_{\text{máx}})$ y $L(Z_{\text{med}})$. Por simplicidad, mostraremos todas las curvas que tengan estas características “invirtiéndolas” (invirtiendo los valores positivos-negativos), de tal manera que tengan un valor de $AUC > 0,5$ como se muestra en la figura 3.2.

3. Resultados

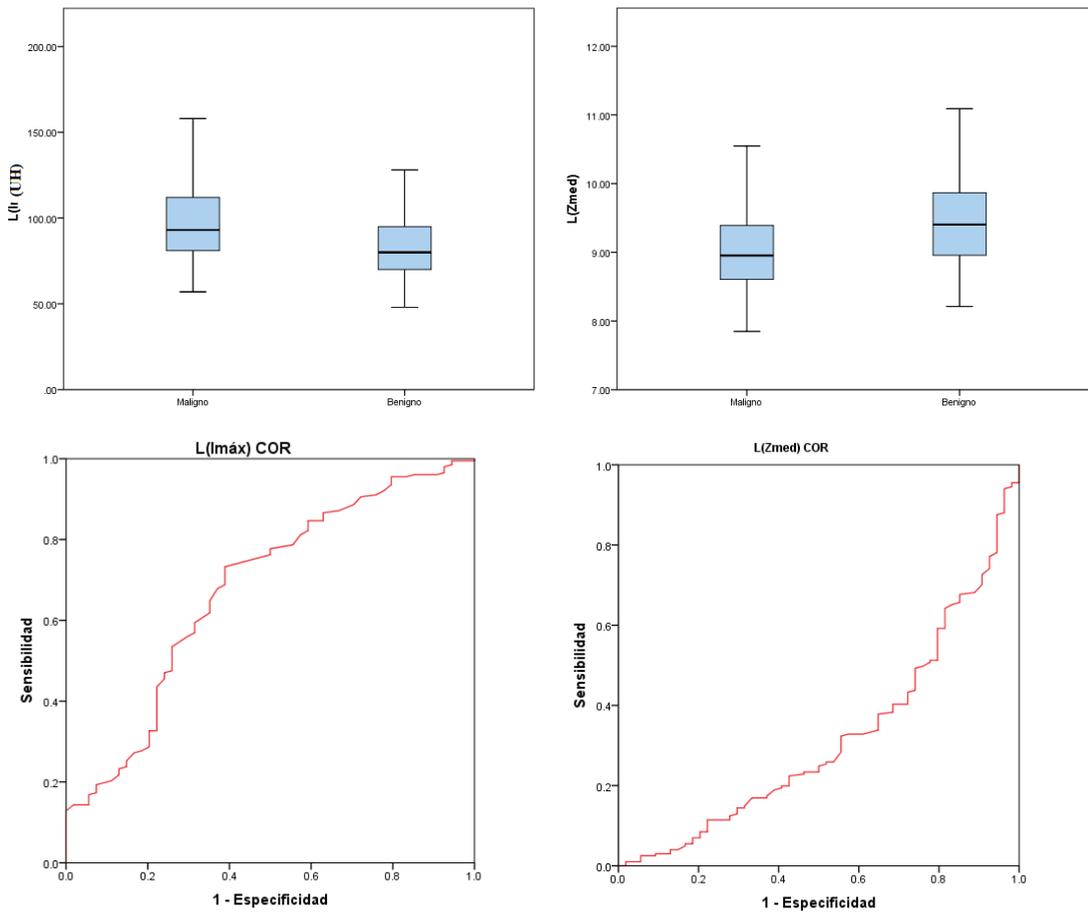


Figura 3.1. Diagramas de cajas y curvas COR de las variables de TCED $L(I_{m\acute{a}x})$ (izquierda) y $L(Z_{med})$ (derecha) definiendo como positivas las tumoraciones malignas.

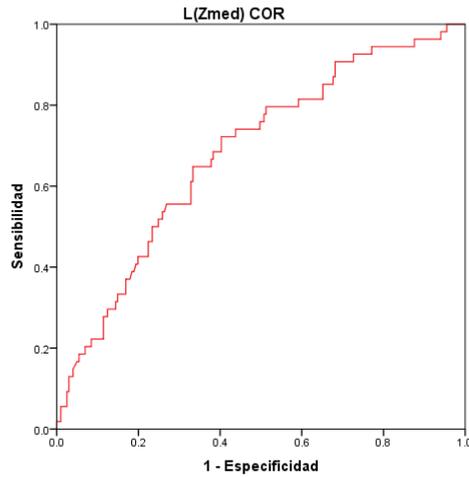


Figura 3.2. Curvas COR de la variable $L(Z_{med})$ definiendo como positivas las lesiones benignas.

En la figura 3.2, $AUC = 0,62 (1 - 0,32)$; y se ha cambiado la característica definida como positiva a “benigno”. Para presentar los resultados de manera más eficaz y sencilla, volvemos a invertir la sensibilidad-especificidad en las tablas que resumen los resultados. Así, en todas las tablas se especifica la sensibilidad para los casos positivos y la especificidad para los negativos. Para distinguir los casos en que haya sido necesario invertir la presentación de las gráficas, se detalla si el valor de la variable está por encima o por debajo del umbral de detección óptima. Así, en la tabla 3.2, se puede interpretar que si $L(I_{m\acute{a}x}) > 86,5 \text{ mg/cm}^3$, la lesión es susceptible de malignidad con una sensibilidad del 61,9%; mientras que si $L(Z_{med}) < 9,20$, lo es con el 64,8%.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
$L(I_{m\acute{a}x})$	61,9%	64,8%	$> 86,5 \text{ mg/cm}^3$
$L(Z_{med})$	64,8%	66,7%	$< 9,20$

Tabla 3.2. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de tumores benignos y malignos

3. Resultados

En los siguientes apartados estudiaremos las relaciones entre las variables medidas con TCED y los resultados de los análisis histopatológicos.

3.2. TCED en el diagnóstico diferencial benigno – maligno en cáncer de pulmón

3.2.1 Grupo general de pacientes

Estudiamos 256 lesiones (202 malignas, 54 benignas) correspondientes a 252 pacientes. Las características de las lesiones se han presentado en la tabla 2.1. Los tamaños de la lesión variaron considerablemente: el diámetro medio fue de 23 mm (rango 4 – 335 mm) y el volumen medio de la lesión de 3,07 cm³ (rango 0,03 – 496 cm³). Resultados preliminares de este estudio que incluían un menor número de lesiones (23 benignas y 103 malignas) ya han sido publicados en nuestro estudio previo por González-Pérez *et al* [109].

Las lesiones benignas fueron principalmente de tipo inflamatorio con 18 (33,3%) casos de inflamación crónica, 4 (7,4%) de granulomas, 3 (5,6%) de carcinoides, 1 (1,9%) de tuberculosis micobacteriana y 7 de otros tumores benignos (13,0%). Existen 21 (38,9%) de las lesiones que se han demostrado benignas tras un seguimiento radiológico de 3 años o más en que han permanecido estables, por lo que no ha sido posible determinar su tipo mediante biopsia. Las lesiones malignas fueron principalmente adenocarcinoma (59,4%), metástasis (20,8%) y carcinoma epidermoide (12,4%).

Se realizó un análisis bivalente para relacionar los parámetros medidos mediante la TCED (tablas 2.6 y 2.7) con la benignidad – malignidad de las masas pulmonares confirmadas mediante análisis histopatológico. En las tablas 8.9 y

8.10 localizadas en el anexo 8.4 resumimos el valor (mediana \pm desviación estándar) que toman dichas variables para los casos benignos y malignos.

En la evaluación de estas tablas nos encontramos con algunos hechos destacables. En la comparación de las masas benignas vs malignas esperábamos encontrar una relación cualitativa similar en la lesión para los parámetros UH, Z y captación de yodo; ya que una mayor absorción de contraste por la lesión incide en un aumento de dichas variables. Sin embargo, mientras que los parámetros $L(I_{med})$ y $L(UH_{med})$ son mayores en promedio para las lesiones malignas que para las benignas; el valor de $L(Z_{med})$ es mayor en los tumores benignos que en los malignos. Relacionamos este hecho con que $L(Z_{med})$, como se presenta posteriormente en la sección 3.3.5, es la variable que mejor predice la necrosis tumoral, siendo los valores de $L(Z_{med})$ menores en los tumores necróticos (de naturaleza maligna).

En la tabla 3.3 se muestran los resultados de la prueba U de Mann – Whitney para las 36 variables anteriores (tablas 2.7 y 2.8. Modificaremos el valor estadísticamente significativo $p = 0,05$ mediante la corrección de Bonferroni, por lo que se considerarán estadísticamente significativas aquellas variables con un valor $p < 0,0014$ ($0,05/36$). Se observa que, de las variables estudiadas, 10 correspondientes a la lesión sin normalizar y 10 normalizadas con las estructuras de control son estadísticamente significativas a la hora de distinguir entre lesiones benignas y malignas.

3. Resultados

Variable (lesión)	P	Variable (normalizada)	P
L(A)	<0,001*	L(A) – S(A)	<0,001*
L(B)	0,19	L(A) – M(A)	<0,001*
L(C)	0,1	L(B) – S(B)	0,004
L(R ²)	<0,001*	L(B) – M(B)	0,004
L(UH _{min})	0,998	L(C) – S(C)	0,006
L(UH _{med})	<0,001*	L(C) – M(C)	0,015
L(UH _{máx})	<0,001*	L(UH _{med}) – S(UH _{med})	<0,001*
L(UH _σ)	<0,001*	L(UH _{med}) – M(UH _{med})	<0,001*
L(diámetro)	<0,001*	L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	<0,001*
L(volumen)	<0,001*	L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	<0,001*
L(I _{min})	0,002	L(I _{med}) – S(I _{med})	0,003
L(I _{med})	0,014	L(I _{med}) – M(I _{med})	0,003
L(I _{máx})	<0,001*	L(I _{máx}) – S(I _{máx})	0,001*
L(I _σ)	0,003	L(I _{máx}) – M(I _{máx})	<0,001*
L(Z _{min})	<0,001*	L(Z _{med}) – S(Z _{med})	<0,001*
L(Z _{med})	<0,001*	L(Z _{med}) – M(Z _{med})	<0,001*
L(Z _{máx})	0,092	L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})	0,1
L(Z _σ)	0,060	L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})	0,074

*Estadísticamente significativo $p < 0,001$

Tabla 3.3. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de tumores benigno - maligno

Se presenta en las figuras 3.3 y 3.4 un diagrama de cajas de las 10 variables de la lesión sin normalizar y de las 10 variables normalizadas; respectivamente, que han diferenciado de manera estadísticamente significativa las masas pulmonares malignas de las benignas. Por simplicidad, no se mostrarán los valores atípicos que se alejan más de 1,5 veces la longitud de la caja del percentil 75 y 25.

Para estas 20 variables se han calculado las COR. En la tabla 3.4 se recoge el parámetro del AUC que caracteriza el valor de estas variables a la hora de

diferenciar entre masas benignas y malignas; así como el intervalo de valores en que se encuentra con un nivel de confianza del 95%.

Se observa en la tabla 3.4 que normalizar las variables de la lesión con las estructuras del septo cardíaco o de la MPV no mejora significativamente sus propiedades diferenciales para distinguir entre lesiones malignas y benignas. Por ejemplo, el parámetro $L(A)$ poseen un valor de 0,698 frente a 0,692 y 0,691 al normalizar con el septo y la MPV; respectivamente. Un comportamiento similar sucede con el resto de parámetros. Dada la escasa reproducibilidad en el contorno de estas estructuras de normalización, del tiempo que supone para los radiólogos su contorno y que no aportan mayor exactitud, podemos descartar su utilidad en el resto de la presente Tesis Doctoral.

Por ello, en la figura 3.5 representamos las curvas COR de únicamente los parámetros correspondientes a la lesión sin normalizar con otras estructuras.

3. Resultados

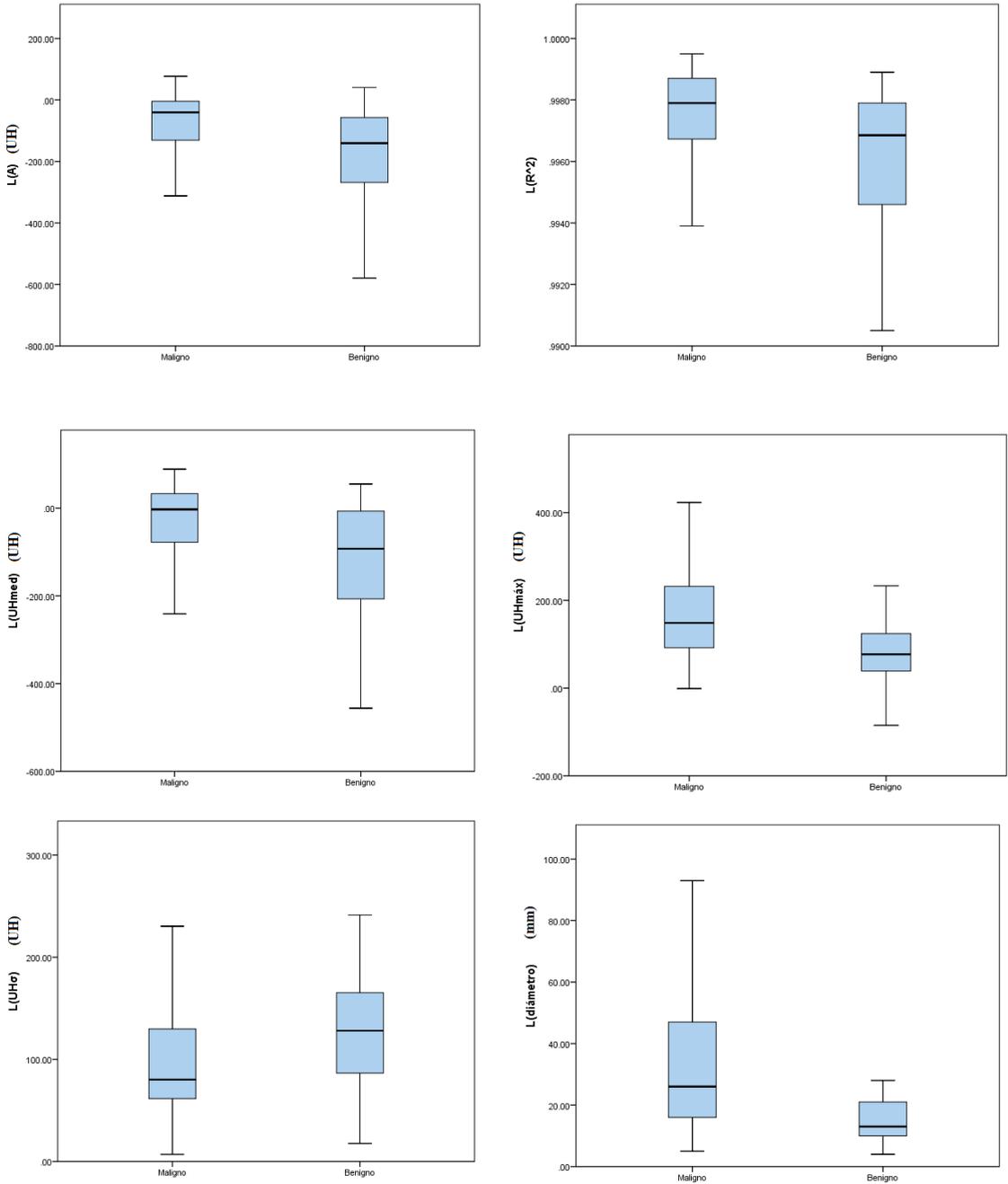


Figura 3.3. Diagramas de cajas de las variables de TCED referidas a la lesión sin normalizar que distinguen significativamente los casos benignos y malignos (continúa).

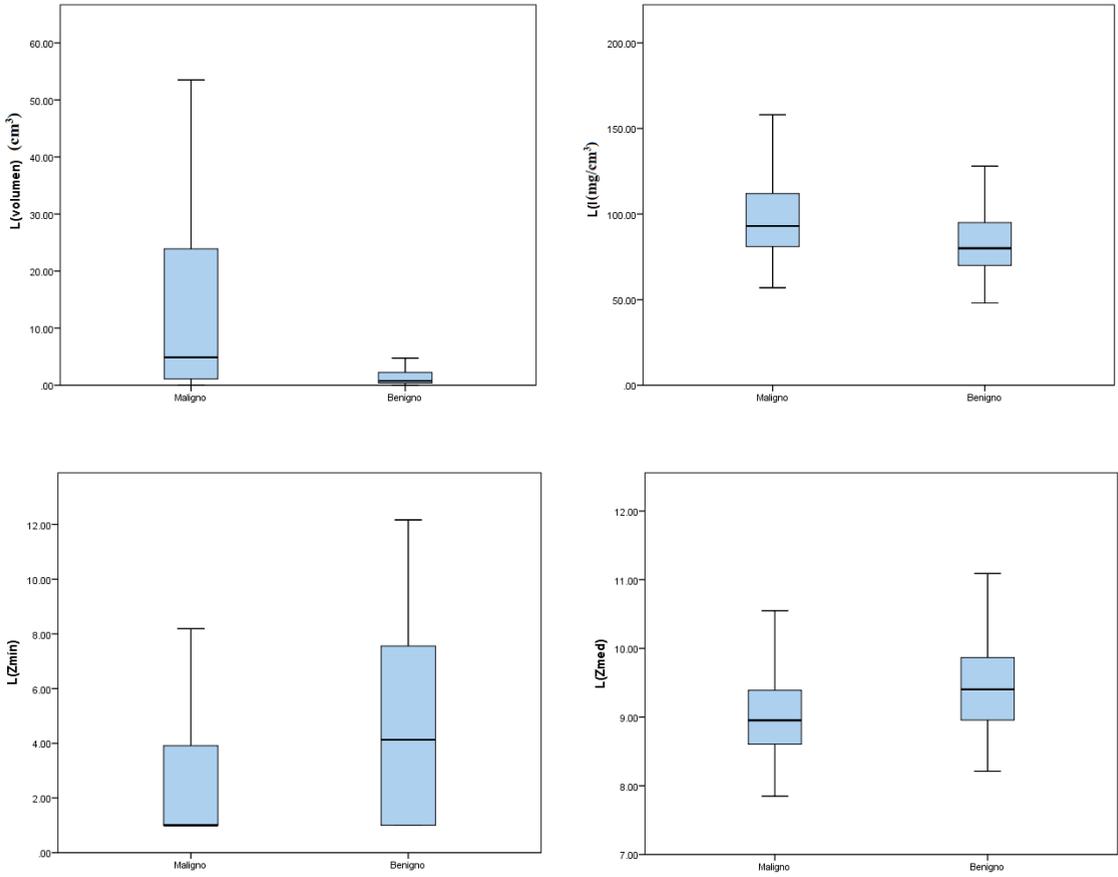


Figura 3.3. Diagramas de cajas de las variables de TCED referidas a la lesión sin normalizar que distinguen significativamente los casos benignos y malignos.

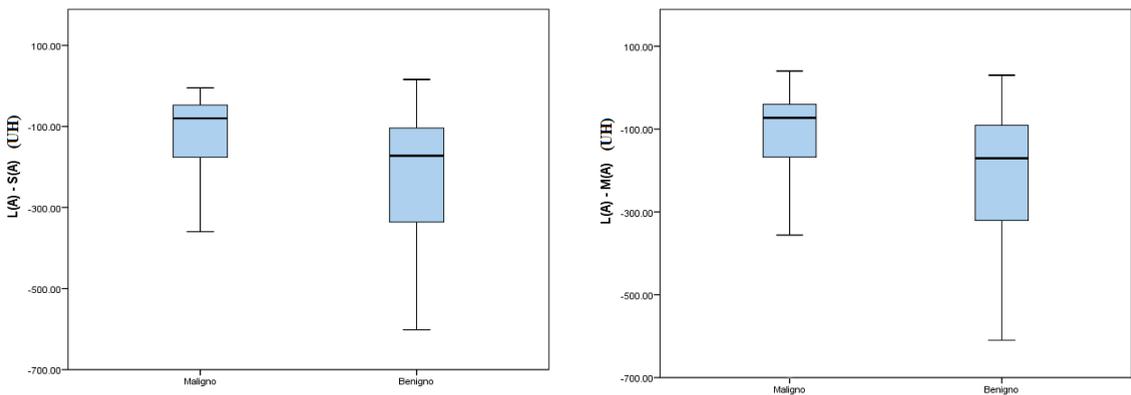


Figura 3.4. Diagramas de cajas de las variables de TCED referidas a la lesión normalizada que distinguen significativamente los casos benignos y malignos (continúa).

3. Resultados

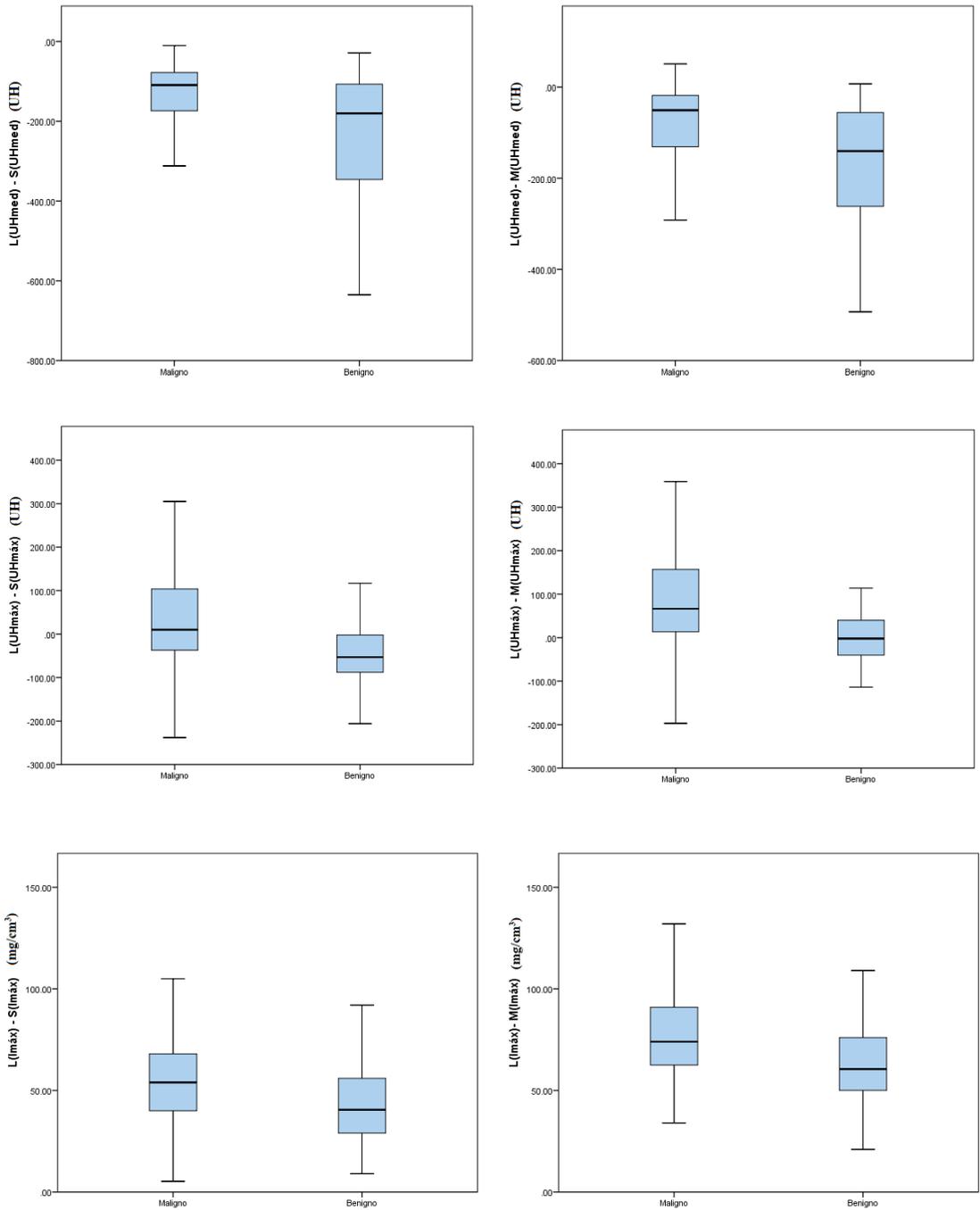


Figura 3.4. Diagramas de cajas de las variables de TCED referidas a la lesión normalizada que distinguen significativamente los casos benignos y malignos (continúa).

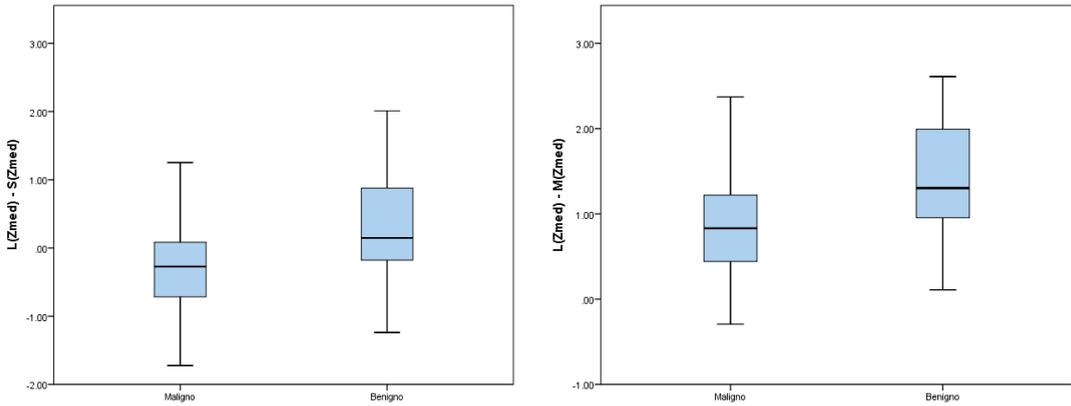


Figura 3.4. Diagramas de cajas de las variables de TCED referidas a la lesión normalizada que distinguen significativamente los casos benignos y malignos.

Variable	AUC $\pm \sigma$	N.C. 95%
L(A)	0,70 \pm 0,04	0,621 – 0,774
L(R ²)	0,68 \pm 0,04	0,608 – 0,759
L(UH _{med})	0,70 \pm 0,04	0,623 – 0,777
L(UH _{máx})	0,73 \pm 0,04	0,653 – 0,800
L(UH ₀)	0,67 \pm 0,04	0,589 – 0,745
L(diámetro)	0,72 \pm 0,04	0,647 – 0,797
L(volumen)	0,73 \pm 0,04	0,660 – 0,808
L(I _{máx})	0,68 \pm 0,04	0,595 – 0,761
L(Z _{mín})	0,68 \pm 0,04	0,592 – 0,762
L(Z _{med})	0,68 \pm 0,04	0,603 – 0,761
L(A) – S(A)	0,69 \pm 0,05	0,602 – 0,782
L(A) – M(A)	0,69 \pm 0,05	0,601 – 0,781
L(UH _{med}) – S(UH _{med})	0,69 \pm 0,05	0,595 – 0,774
L(UH _{med}) – M(UH _{med})	0,70 \pm 0,05	0,607 – 0,782
L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	0,72 \pm 0,04	0,631 – 0,799
L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	0,73 \pm 0,04	0,647 – 0,817
L(I _{máx}) – S(I _{máx})	0,67 \pm 0,04	0,583 – 0,758
L(I _{máx}) – M(I _{máx})	0,68 \pm 0,05	0,589 – 0,776
L(Z _{med}) – S(Z _{med})	0,70 \pm 0,05	0,612 – 0,790
L(Z _{med}) – M(Z _{med})	0,70 \pm 0,05	0,612 – 0,790

Tabla 3.4. AUC para las variables que distinguen significativamente tumores benignos y malignos

3. Resultados

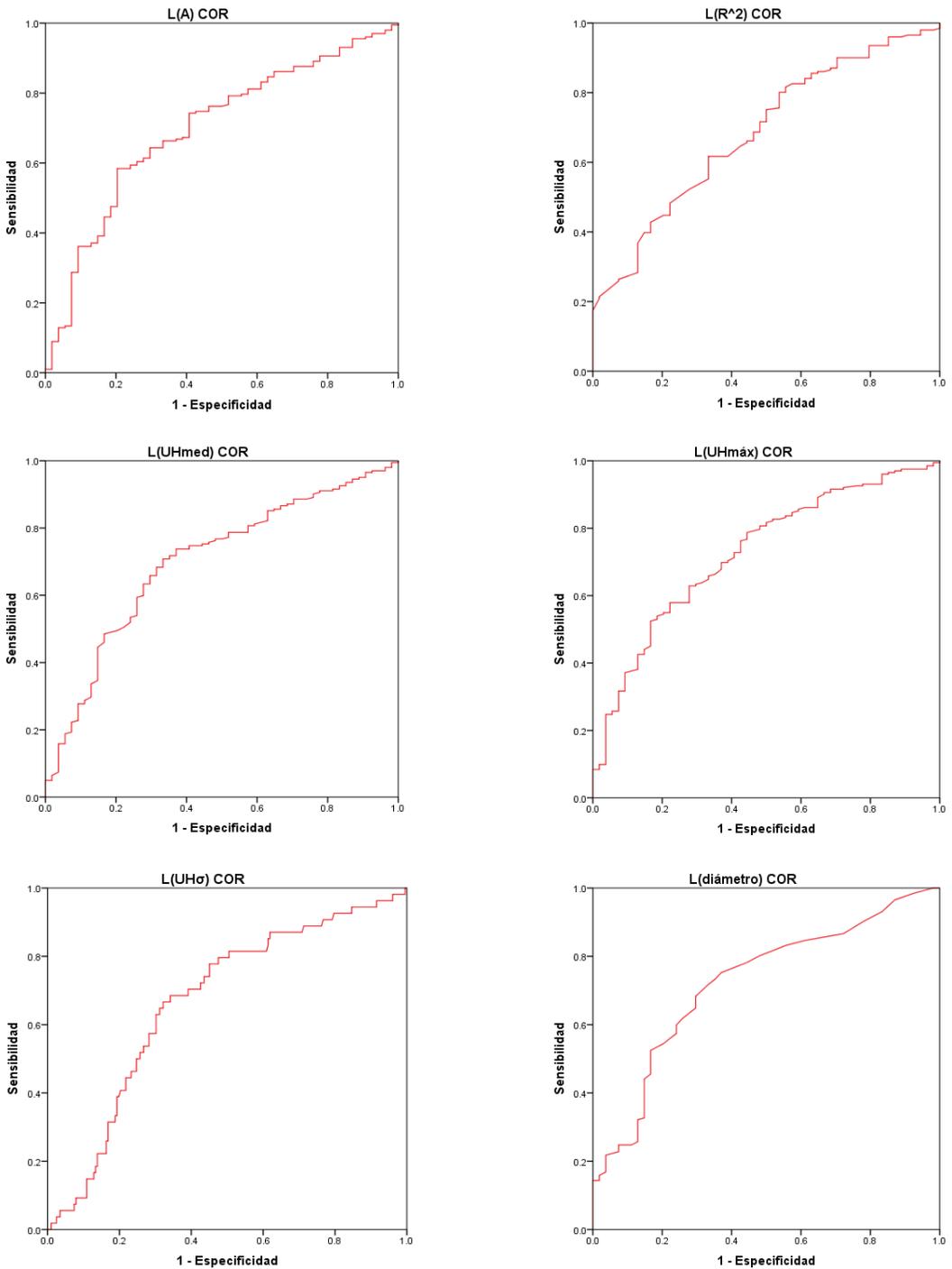


Figura 3.5. COR de las variables de TCED referidas a la lesión sin normalizar que distinguen significativamente los casos benignos y malignos (continúa).

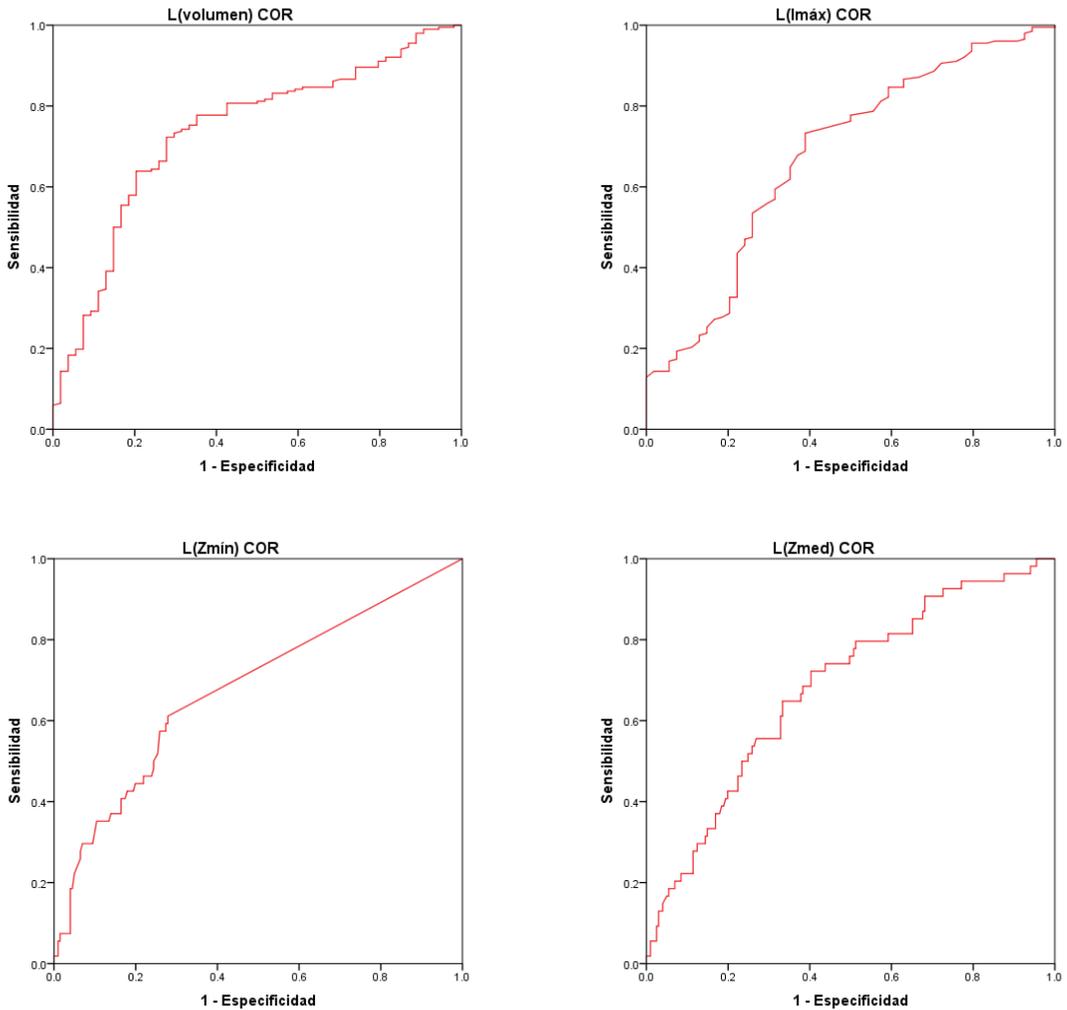


Figura 3.5. COR de las variables de TCED referidas a la lesión sin normalizar que distinguen significativamente los casos benignos y malignos.

Hemos calculado el valor umbral óptimo para cada una de estas variables para evaluar la sensibilidad y especificidad en la diferenciación de las masas benignas *vs.* malignas. En la tabla 3.5 se resumen dichos valores. Al evaluar la sensibilidad y especificidad, hemos definido los valores positivos como los casos malignos, y los valores negativos como los benignos.

3. Resultados

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
L(A)	74,3%	57,4%	> -114,60 UH
L(R ²)	61,2%	66,7%	> 0,9976
L(UH _{med})	70,8%	66,7%	> -39,50 UH
L(UH _{máx})	62,9%	72,8%	> 113,50 UH
L(UH _σ)	68,5%	65,8%	< 101 UH
L(diámetro)	68,3%	70,4%	> 17,50 mm
L(volumen)	72,3%	72,2%	> 1,39 cm ³
L(I _{máx})	61,9%	64,8%	> 86,5 mg/cm ³
L(Z _{mín})	61,1%	72,1%	< 1,66
L(Z _{med})	64,8%	66,7%	< 9,20

Tabla 3.5. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de tumores benignos y malignos

Así, los mejores valores de sensibilidad y especificidad se obtienen para el volumen de la lesión: 72,3% de sensibilidad y 72,2% de especificidad en el diagnóstico de la malignidad tumoral para un valor umbral por encima de 1,39 cm³.

De las variables de TCED que distinguen de manera estadísticamente significativa la malignidad-benignidad del tumor; las relacionadas con la absorción en términos de UH; y el volumen y diámetro de la lesión corresponden a variables convencionales que se pueden obtener mediante una TC estándar; mientras que las relacionadas con la captación de yodo y el número atómico efectivo son exclusivos de la técnica de TCED.

A la vista de estos resultados parece destacable que un estudio cuantitativo mediante TCED de las variables mencionadas no añade nuevas posibilidades en el diagnóstico de la malignidad de las masas respecto a la TC

convencional. A continuación, se presenta un análisis multivariable para valorar la posible mejora en la capacidad diagnóstica.

Análisis multivariable

En el análisis multivariable, introdujimos como covariables aquellos parámetros que poseen $p < 0,05$ en el análisis univariable. Así, en este caso las covariables iniciales fueron: $L(A)$, $L(B)$, $L(R^2)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{máx})$, $L(UH\sigma)$, $L(\text{volumen})$, $L(I_{mín})$, $L(I_{med})$, $L(I_{máx})$, $L(I\sigma)$, $L(Z_{mín})$ y $L(Z_{med})$. No utilizamos el diámetro debido a su fuerte correlación con el volumen.

Tras realizar una regresión logística lineal binaria con un método por pasos “hacia atrás” (*backwards*) mediante el criterio de razón de verosimilitud (*likelihood ratio*), el modelo para la predicción de benignidad concluyó que $I_{máx}$, $I\sigma$ y $Z_{mín}$ eran variables estadísticamente significativas con un valor R^2 de Nagelkerke: $R^2 = 0,239$. En la tabla 3.6 se resumen los valores de esta variable para el modelo.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
$L(I_{máx})$	-0,038	< 0,001	0,962	0,943 – 0,982
$L(I\sigma)$	0,149	< 0,001	1,160	1,071 – 1,257
$L(Z_{mín})$	0,122	0,026	1,130	1,015 – 1,259
Constante	-0,450	0,581	-	-

Tabla 3.6. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística

Así, la función logística construida que expresa la probabilidad de que una lesión pulmonar sea benigna ($Y = 1$) es:

3. Resultados

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + e^{-0,450 - 0,038 L(I_{m\acute{a}x}) + 0,149 L(I_o) + 0,122 L(Z_{m\acute{i}n})}}$$

Si situamos el valor de corte que predice la benignidad en $P = 0,25$ el modelo presenta una sensibilidad de 74% y una especificidad del 72,2% a la hora de clasificar correctamente la benignidad – malignidad de los hallazgos pulmonares en nuestra muestra. Estos valores apenas se diferencian de los obtenidos por el volumen de la lesión como única variable: 72,3% de sensibilidad y 72,2% de especificidad.

3.2.2 Subgrupo de pacientes con lesiones pequeñas

En este subgrupo, se han evaluado 139 hallazgos pulmonares: 94 malignas (67,6%) y 45 benignas (32,3%) correspondientes a 135 pacientes. La tabla 2.1 resume las características de la población y de las lesiones.

Las lesiones benignas fueron principalmente de tipo inflamatorio (28,9%), con 3 casos (6,7%) de granuloma, 3 (6,7%) de lesiones carcinoides, 1 tuberculoma (2,2%), 6 (13,3%) de otros tipos y 19(42,2%) que se revelaron benignas tras seguimiento por imagen. Las lesiones malignas fueron del tipo adenocarcinoma (63,8%), metástasis (24,5%) carcinoma epidermoide (8,5%) y carcinomas de células pequeñas (3,2%).

En las tablas 8.9 y 8.10 se recogen los valores (mediana \pm desviación estándar) de las variables (tablas 2.6 y 2.7) para las lesiones malignas y benignas por separado.

Se realizó la prueba U de Mann – Whitney para relacionar las 36 variables evaluadas con la benignidad o malignidad de la masa. De nuevo, modificamos el valor estadísticamente significativo $p = 0,05$ mediante la corrección de

Bonferroni, tomando como estadísticamente significativas el valor de $p < 0,0014$ ($0,05/36$). Los resultados se presentan en la tabla 3.7.

La única variable capaz de distinguir de manera estadísticamente significativa las masas benignas de las malignas ha sido $L(I_{med})$. Por ello analizaremos más específicamente su capacidad diagnóstica mediante la evaluación del AUC en las COR y de sus valores de sensibilidad y especificidad.

Variable (lesión)	p	Variable (normalizada)	p
L(A)	0,044	L(A) – S(A)	0,047
L(B)	0,515	L(A) – M(A)	0,062
L(C)	0,995	L(B) – S(B)	0,164
L(R ²)	0,142	L(B) – M(B)	0,595
L(UH _{min})	0,137	L(C) – S(C)	0,125
L(UH _{med})	0,020	L(C) – M(C)	0,127
L(UH _{máx})	0,008	L(UH _{med}) – S(UH _{med})	0,058
L(UH _σ)	0,048	L(UH _{med}) – M(UH _{med})	0,049
L(diámetro)	0,043	L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	0,041
L(volumen)	0,013	L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	0,011
L(I _{min})	0,256	L(I _{med}) – S(I _{med})	0,160
L(I _{med})	0,617	L(I _{med}) – M(I _{med})	0,555
L(I _{máx})	<0,001*	L(I _{máx}) – S(I _{máx})	0,012
L(I _σ)	0,440	L(I _{máx}) – M(I _{máx})	0,002
L(Z _{min})	0,036	L(Z _{med}) – S(Z _{med})	0,042
L(Z _{med})	0,232	L(Z _{med}) – M(Z _{med})	0,087
L(Z _{máx})	0,047	L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})	0,133
L(Z _σ)	0,813	L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})	0,061

*Estadísticamente significativo $p < 0,001$

Tabla 3.7. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de tumores benigno – maligno para lesiones de pequeño tamaño

3. Resultados

Análogamente al caso de la población general, añadir una estructura para normalizar el valor no aporta una mejora sustancial de los resultados. Por ejemplo, para la variable de $UH_{m\acute{a}x}$ los valores p obtenidos fueron ($p = 0,008$ sin normalizar frente a $p = 0,041$ y $p = 0,011$ al normalizar con el septo y la MPV; respectivamente). Debido a que no añaden precisión diagnóstica y a la falta de reproducibilidad en el contorno de dichas estructuras de control, consideramos que la normalización de estas variables no es eficaz y prescindiremos de ello en lo que resta del estudio.

Mostramos en la figura 3.6 el diagrama de cajas de la captación máxima de yodo de la lesión; así como sus COR. En la tabla 3.8 se muestran sus valores correspondientes. Para un valor umbral por encima de 82 mg/cm^3 ; la captación de yodo máxima en el volumen de lesiones menores de $3,9 \text{ cm}^3$ es predictiva de malignidad con un 66,0% de sensibilidad y un 71,1% de especificidad.

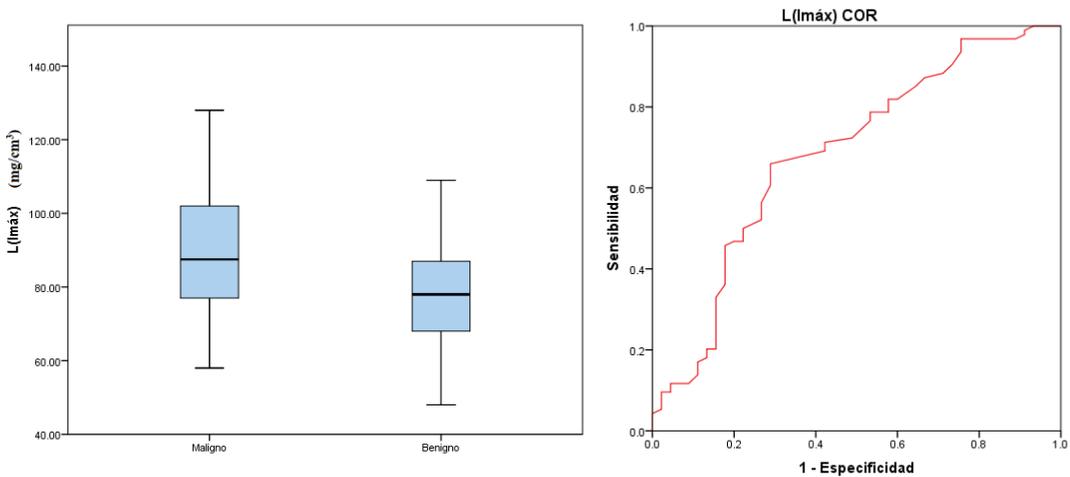


Figura 3.6. Diagrama de cajas (izquierda) y COR (derecha) de la variable de TCED $L(I_{m\acute{a}x})$ para la distinción de los casos benignos y malignos en lesiones $< 3,9 \text{ cm}^3$.

Variable	AUC \pm desviación estándar	N.C. 95%
$L(I_{\text{máx}})$	$0,68 \pm 0,05$	$0,585 - 0,781$

Tabla 3.8. Valor del AUC para la variable $L(I_{\text{máx}})$ en la distinción de tumores benignos – malignos $< 3,9 \text{ cm}^3$

Análisis multivariable

Para el cálculo de la regresión logística lineal, introdujimos como covariables los parámetros con $p < 0,05$ en el análisis univariable. Para las lesiones $< 3,9 \text{ cm}^3$ fueron: $L(A)$, $L(UH_{\text{med}})$, $L(UH_{\text{máx}})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(\text{volumen})$, $L(I_{\text{máx}})$, $L(Z_{\text{mín}})$ y $L(Z_{\text{máx}})$. Descartamos el diámetro de la masa pulmonar por ser colineal al volumen de la lesión.

El modelo de predicción de benignidad concluyó que $L(I_{\text{máx}})$, $L(I_{\sigma})$ y $L(Z_{\text{mín}})$ eran variables estadísticamente significativas con un valor $R^2 = 0,188$. En la tabla 3.9 se resumen los valores de esta variable para el modelo.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
$L(\text{volumen})$	-0,438	0,052	0,645	$0,415 - 1,004$
$L(I_{\text{máx}})$	-0,068	0,06	0,934	$0,889 - 0,980$
$L(Z_{\text{máx}})$	1,087	0,067	2,965	$0,928 - 9,469$
Constante	-7,559	0,163	-	-

Tabla 3.9. Variables estadísticamente significativas del modelo de regresión logística para lesiones $< 3,9 \text{ cm}^3$

Así, la función logística construida que expresa la probabilidad de que una lesión pulmonar sea benigna ($Y = 1$) es:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + e^{-7,559 - 0,438 \text{ volumen} - 0,068 L(I_{\text{máx}}) + 1,087 L(Z_{\text{máx}})}}$$

3. Resultados

Si establecemos el valor de corte en $P = 0,37$ obtenemos una sensibilidad y especificidad del 66,67% para ambos valores en la predicción de la benignidad de los tumores.

3.3 TCED en la caracterización del cáncer de pulmón

3.3.1. Relación de la TCED con la estadificación del cáncer de pulmón

En la tabla 2.5 se resumió los datos de los estadios T, N, M y TNMc de los 160 tumores malignos de la muestra de pacientes sobre los que disponemos información sobre su estadificación.

En la tabla 8.13 localizada en el anexo 8.5 se muestra la mediana y la desviación estándar de las distintas variables para la división por estadios TNMc. De acuerdo a lo citado anteriormente no se normaliza con estructuras de control.

En la estadificación del cáncer de pulmón, la división más importante estará entre los casos TNMc I y II frente a los TNMc III y IV; ya que de manera general dicha división separa también a los pacientes que se tratarán de manera exclusivamente quirúrgica frente a aquellos que requerirán otros tratamientos. Por ello, realizamos una prueba U de Mann - Whitney para evaluar si alguna de las 16 variables estudiadas (tabla 2.6) puede distinguir significativamente el estadio tumoral TNMc I y II frente a los estadios III y IV. No hemos incluido el volumen tumoral y el diámetro de la lesión máxima en el estudio; ya que sus valores determinan asimismo el valor del TNMc.

En la tabla 3.10 se muestran los resultados de la prueba U de Mann-Whitney para dicha comparación. Modificaremos el valor estadísticamente significativo $p = 0,05$ mediante la corrección de Bonferroni: $0,05 / 16 = 0,0031$.

Variable (lesión)	I, II vs. III, IV (83 vs. 77 casos)
	P
L(A)	< 0,001*
L(B)	< 0,001*
L(C)	0,004
L(R ²)	< 0,001*
L(UH _{min})	0,543
L(UH _{med})	< 0,001*
L(UH _{máx})	< 0,001*
L(UH _σ)	< 0,001*
L(I _{min})	0,004
L(I _{med})	< 0,001*
L(I _{máx})	0,689
L(I _σ)	< 0,001*
L(Z _{min})	0,002*
L(Z _{med})	< 0,001*
L(Z _{máx})	0,013
L(Z _σ)	< 0,001*

*Estadísticamente significativo $p < 0,0031$

Tabla 3.10. Capacidad de la TCED para la distinción de TNMc I, II vs. III, IV

En la figura 3.7 se representan los diagramas de cajas de las variables que distinguen significativamente los valores TNMc I y II vs. III y IV.

3. Resultados

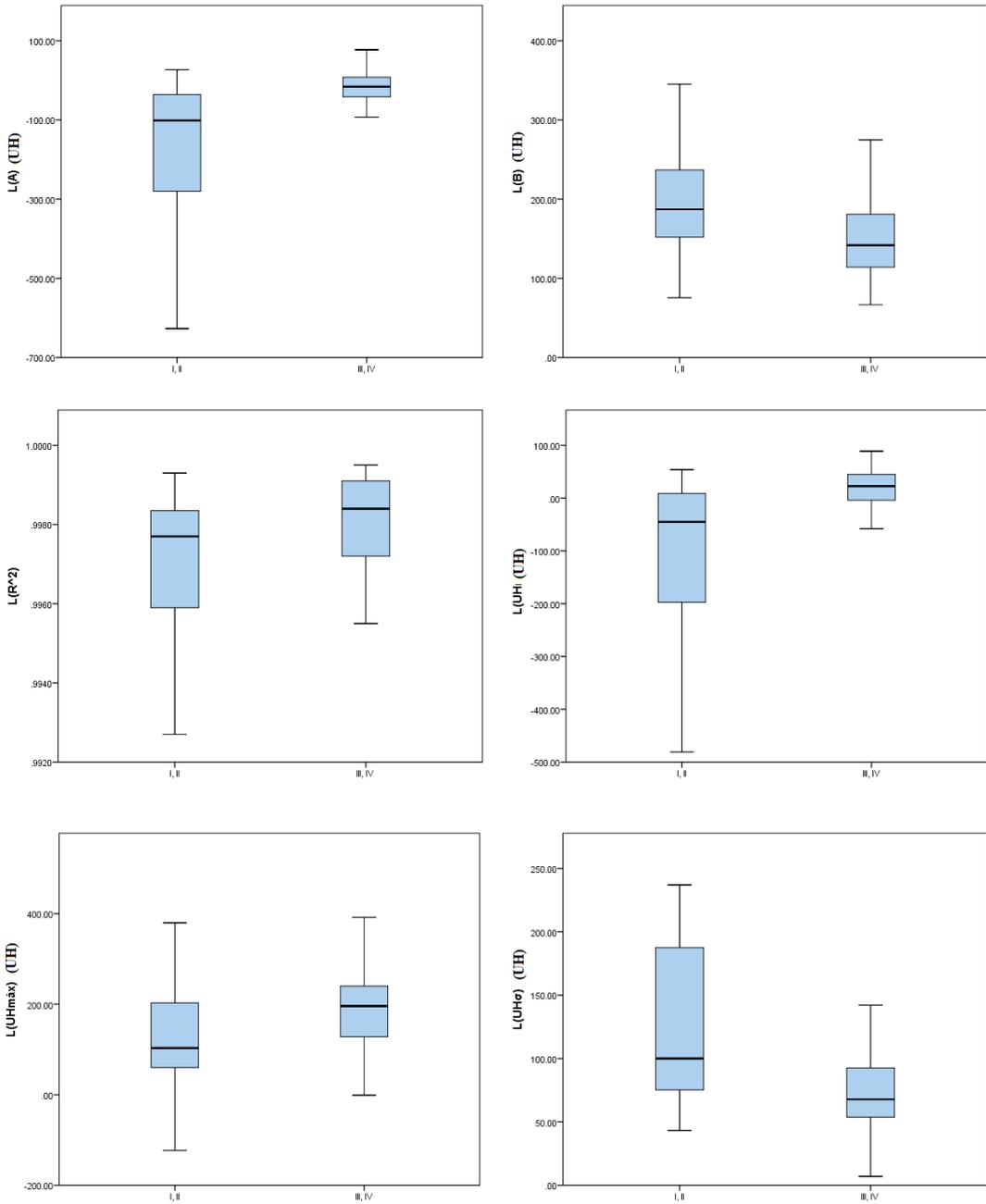


Figura 3.7. Diagrama de cajas de TNMc para las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV (continúa).

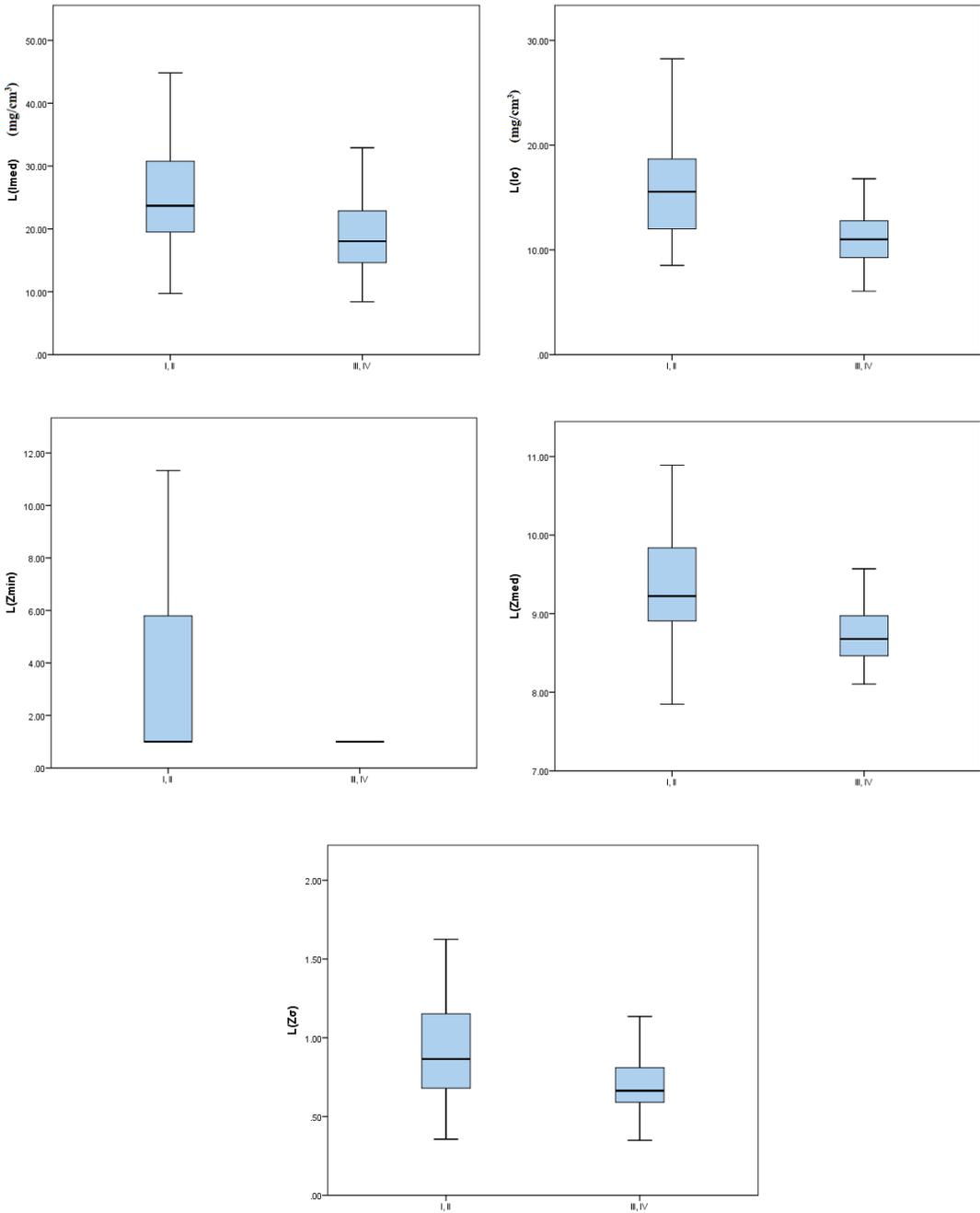


Figura 3.7. Diagrama de cajas de TNMc para las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV.

3. Resultados

Estudiaremos en mayor profundidad las variables que son capaces de distinguir significativamente entre ambos casos. Así, mostramos en las tablas 3.11 y 3.12 los valores de AUC, de sensibilidad – especificidad y del umbral óptimo para la predicción de estadios III y IV frente a I y II; respectivamente.

Variable	AUC $\pm \sigma$	N.C. 95%
L(A)	0,80 \pm 0,03	0,736 – 0,872
L(B)	0,72 \pm 0,04	0,639 – 0,796
L(R ²)	0,69 \pm 0,04	0,618 – 0,780
L(UH _{med})	0,79 \pm 0,03	0,727 – 0,863
L(UH _{máx})	0,70 \pm 0,04	0,621 – 0,782
L(UH _{σ})	0,72 \pm 0,04	0,648 – 0,804
L(I _{med})	0,72 \pm 0,04	0,642 – 0,798
L(I _{σ})	0,77 \pm 0,03	0,703 – 0,845
L(Z _{min})	0,61 \pm 0,04	0,523 – 0,696
L(Z _{med})	0,79 \pm 0,03	0,722 – 0,861
L(Z _{σ})	0,71 \pm 0,04	0,629 – 0,787

Tabla 3.11. Valor del AUC para las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
L(A)	81,8%	71,8%	> 47,4
L(B)	62,4%	70,1%	< 173,0
L(R ²)	68,8%	61,9%	> 0,9978
L(UH _{med})	80,5%	70,6%	> -10 UH
L(UH _{máx})	62,3%	68,2%	> 164,5 UH
L(UH _{σ})	68,2%	70,1%	< 83,15 UH
L(I _{med})	61,2%	71,4%	< 22,2 mg/cm ³
L(I _{σ})	61,2%	85,7%	< 14,3 mg/cm ³
L(Z _{min})	35,7%	85,7%	< 2,98
L(Z _{med})	66,7%	81,8%	< 9,05
L(Z _{σ})	60,7%	67,5%	< 0,77

Tabla 3.12. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de TNMc I y II frente a III y IV

En la figura 3.8 se muestran las curvas COR de las variables de la tabla 3.12.

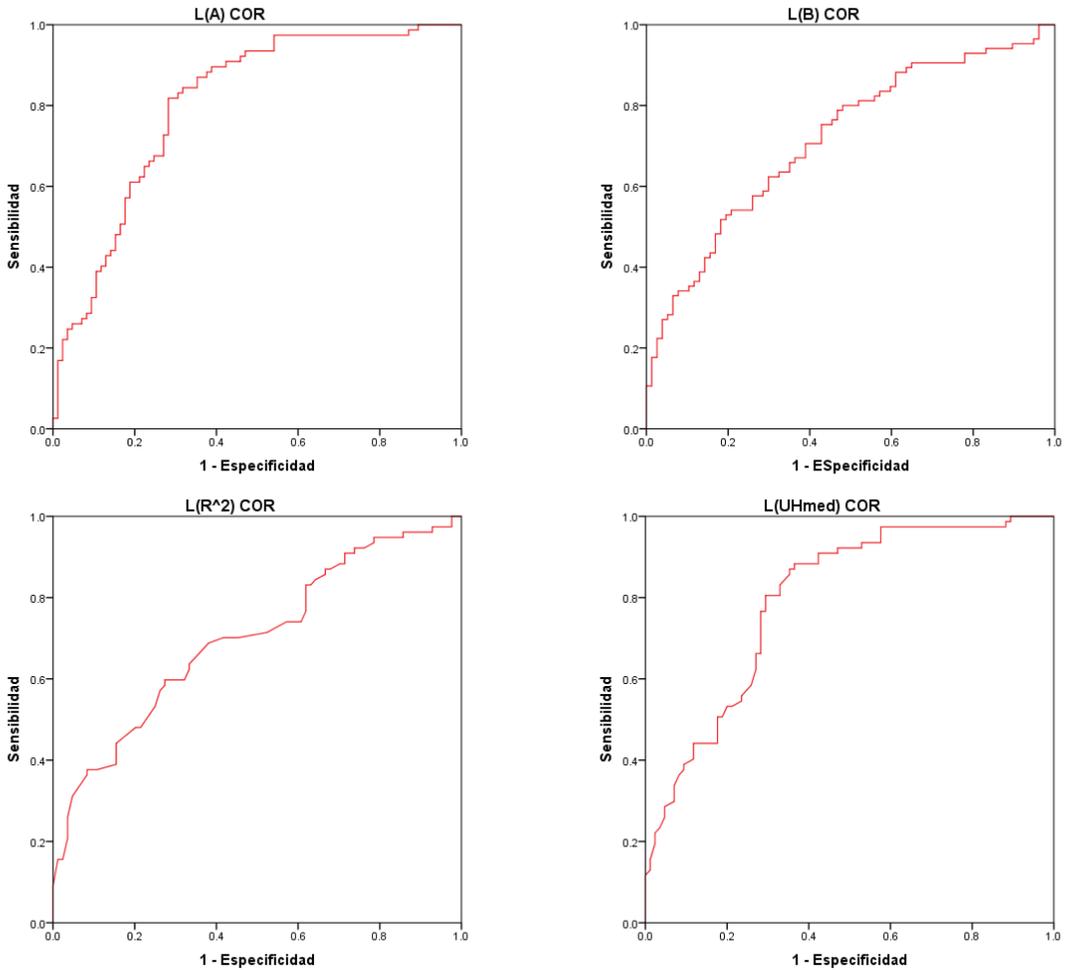


Figura 3.8. Curvas COR de las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV (continúa).

3. Resultados

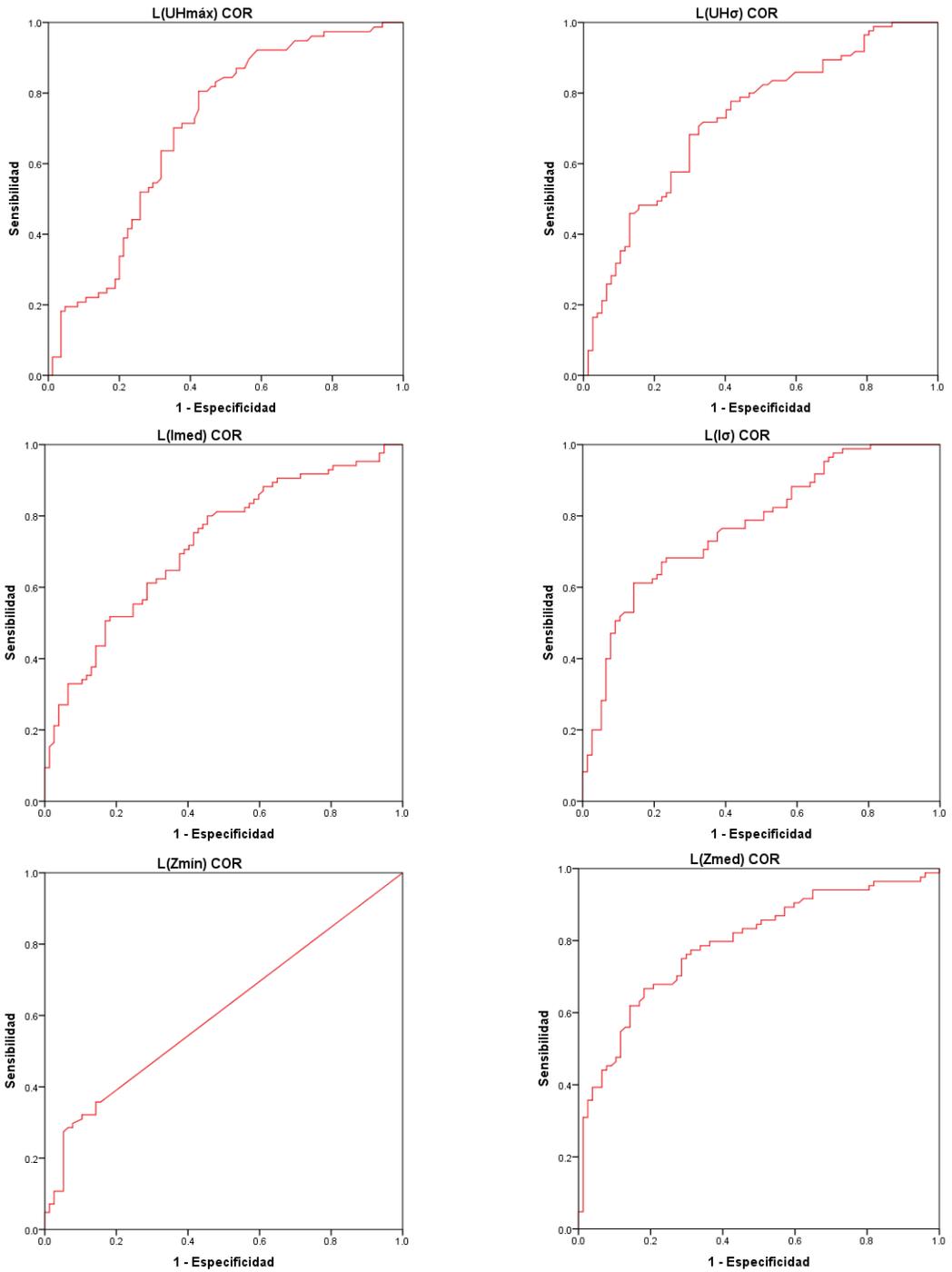


Figura 3.8. Curvas COR de las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV (continúa).

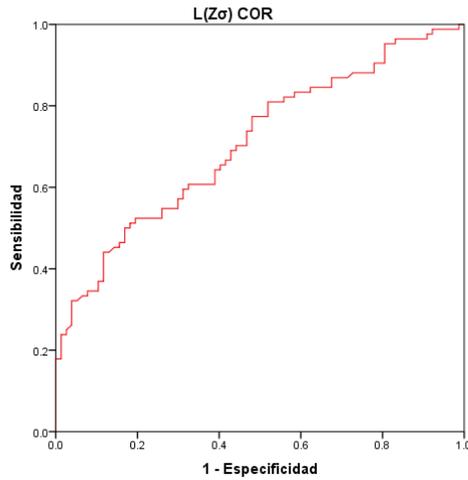


Figura 3.8. Curvas COR de las variables que distinguen significativamente entre TNMc I y II vs. III y IV.

$L(A)$ es la única variable que presenta un valor de $AUC \geq 0,8$. Por ello se muestran sus valores para todos los TNMc en el diagrama de cajas de la figura 3.9. Se observa que el valor de $L(A)$ crece con el estadio desde el intervalo IA hasta el IIA, tras el cual permanece prácticamente constante.

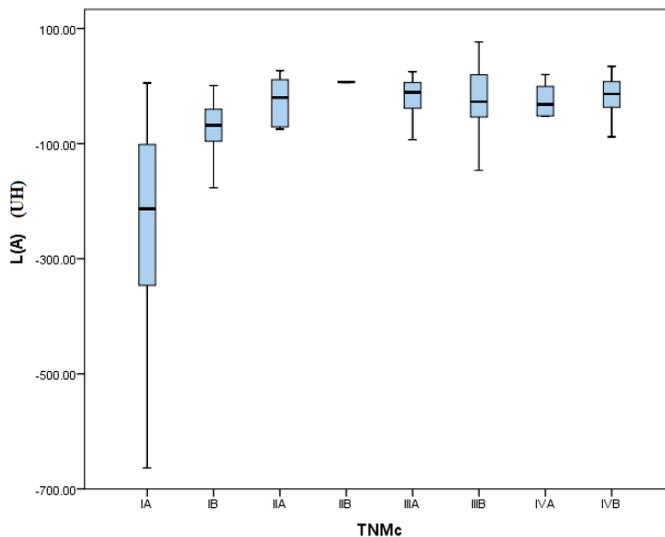


Figura 3.9. Diagrama de cajas de $L(A)$ según el TNMc de la lesión.

3. Resultados

En el análisis multivariable mediante la regresión logística lineal, se usaron las covariables con $p < 0,05$ en la distinción de ambos conjuntos de estadios: $L(A)$, $L(B)$, $L(C)$, $L(R^2)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{máx})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(I_{min})$, $L(I_{med})$, $L(I_{\sigma})$, $L(Z_{min})$, $L(Z_{med})$, $L(Z_{máx})$ y $L(Z_{\sigma})$. Descartamos el diámetro de la masa pulmonar por ser colineal al volumen de la lesión.

En el modelo resultante, $L(A)$, $L(I_{med})$ y $L(Z_{\sigma})$ demostraron ser significativas con valor $R^2 = 0,424$. En la tabla 3.13 se resumen los valores del modelo.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
$L(A)$	0,006	0,003	1,006	1,002 – 1,010
$L(I_{med})$	-0,097	0,001	0,908	0,856 – 0,962
$L(Z_{\sigma})$	-1,846	0,024	0,158	0,032 – 0,785
Constante	4,031	0,000	-	-

Tabla 3.13. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable TNMc III y IV vs. I y II.

Con esto, la probabilidad de que una lesión pulmonar posea un TNMc > IIB es:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + e^{-4,031 + 0,006 L(A) - 0,097 L(I_{med}) - 1,846 L(Z_{\sigma})}}$$

Si establecemos el valor de corte en $P = 0,50$ obtenemos una sensibilidad = 72,3% y una especificidad = 77,9% en la predicción de los estadios I y II frente a los estadios III y IV.

3.3.2. Relación de la TCED con la afectación metastásica

Se ha evaluado la capacidad diagnóstica de la TCED en la distinción de los casos que no poseen metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N0 vs. N1, N2 y N3); y de los casos que no poseen metástasis a distancia (M0 vs. M1).

La tabla 8.14 situada en el anexo 8.6 muestra la mediana y la desviación estándar de las variables de TCED según su N y M. Se ha estudiado mediante la prueba U de Mann - Whitney si alguna de estas 18 variables distingue entre N0 vs. N > 0 y entre M0 vs. M > 0.

La tabla 3.14 resume los resultados de la prueba U de Mann – Whitney. Para determinar el valor estadísticamente significativo se realiza la corrección de Bonferroni: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$.

Variable (lesión)	N0 vs N1,2,3	M0 vs M1
	P	P
L(A)	< 0,001*	< 0,001*
L(B)	< 0,001*	0,002*
L(C)	0,003	0,138
L(R ²)	< 0,001*	0,024
L(UH _{mín})	0,927	0,930
L(UH _{med})	< 0,001*	< 0,001*
L(UH _{máx})	< 0,001*	0,001*
L(UH _σ)	< 0,001*	0,001*
L(diámetro)	< 0,001*	< 0,001*
L(volumen)	< 0,001*	< 0,001*
L(I _{mín})	0,013	0,142
L(I _{med})	< 0,001*	0,003
L(I _{máx})	0,255	0,586
L(I _σ)	< 0,001*	0,002*
L(Z _{mín})	0,002*	0,059
L(Z _{med})	< 0,001*	< 0,001*
L(Z _{máx})	0,317	0,019
L(Z _σ)	< 0,001*	0,005

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.14. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de extensión metastásica N > 0 y M > 0

3. Resultados

Diversas variables diferencian significativamente los casos que presentan metástasis ganglionar o a distancia. Para dichas variables, se han recogido los valores del AUC en las tablas 3.15 y 3.16; respectivamente.

Variable	AUC \pm desviación estándar	N.C. 95%
L(A)	0,80 \pm 0,03	0,733 - 0,867
L(B)	0,66 \pm 0,04	0,579 - 0,746
L(R ²)	0,71 \pm 0,04	0,631 - 0,792
L(UH _{med})	0,78 \pm 0,04	0,709 - 0,849
L(UH _{máx})	0,70 \pm 0,04	0,622 - 0,785
L(UH _{σ})	0,72 \pm 0,04	0,636 - 0,795
L(diámetro)	0,75 \pm 0,04	0,675 - 0,823
L(volumen)	0,76 \pm 0,04	0,686 - 0,831
L(I _{med})	0,67 \pm 0,04	0,587 - 0,754
L(I _{σ})	0,73 \pm 0,04	0,655 - 0,808
L(Z _{med})	0,75 \pm 0,04	0,676 - 0,825
L(Z _{σ})	0,67 \pm 0,04	0,592 - 0,757

Tabla 3.15. Valor del AUC para las variables que distinguen significativamente entre N_0 y $N > 0$

Las figuras 3.10 y 3.11 muestran los diagramas de cajas y las COR para todos aquellos casos con $AUC > 0,75$ (definidas como “buenas” según [107]) en la distinción de $N > 0$ y $M > 0$; respectivamente. Como en la distinción M_0 vs. M_1 ninguna de las variables alcanza esa característica, representamos sólo el diagrama de cajas y las COR para la variable L(A), que posee la mejor suma de los valores sensibilidad-especificidad en el umbral óptimo de detección.

Variable	AUC \pm desviación estándar	N.C. 95%
L(A)	0,72 \pm 0,04	0,637 - 0,804
L(B)	0,67 \pm 0,05	0,570 - 0,765
L(UH _{med})	0,70 \pm 0,04	0,612 - 0,783
L(UH _{máx})	0,68 \pm 0,05	0,592 - 0,770
L(UH σ)	0,67 \pm 0,05	0,578 - 0,765
L(diámetro)	0,70 \pm 0,05	0,608 - 0,787
L(volumen)	0,71 \pm 0,05	0,621 - 0,798
L(I σ)	0,66 \pm 0,05	0,563 - 0,764
L(Z _{med})	0,72 \pm 0,05	0,621 - 0,803

Tabla 3.16. Valor del AUC para las variables que distinguen significativamente entre $M0$ y $M > 0$

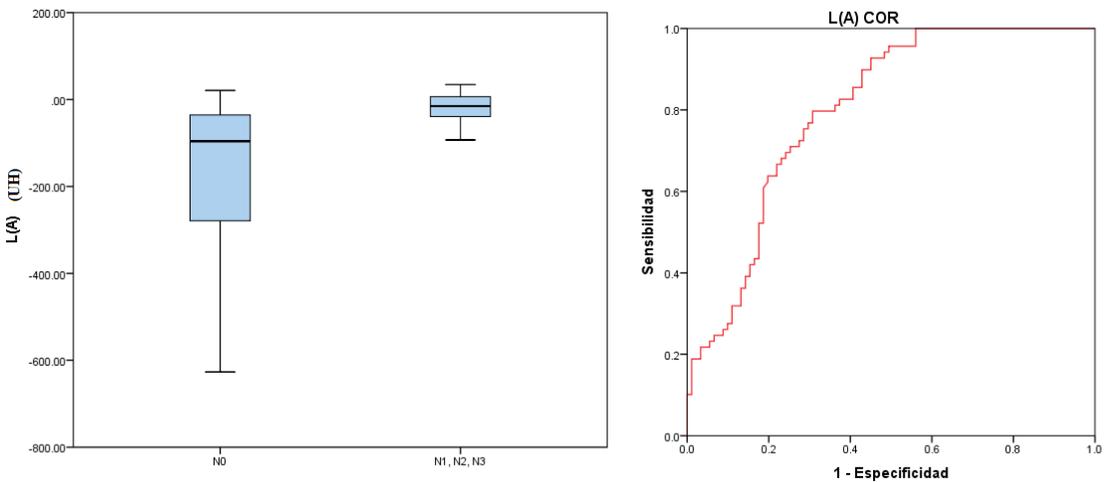


Figura 3.10. Diagrama de cajas y COR de para las variables con AUC $>$ 0,75 en la distinción de la invasión ganglionar regional (continúa).

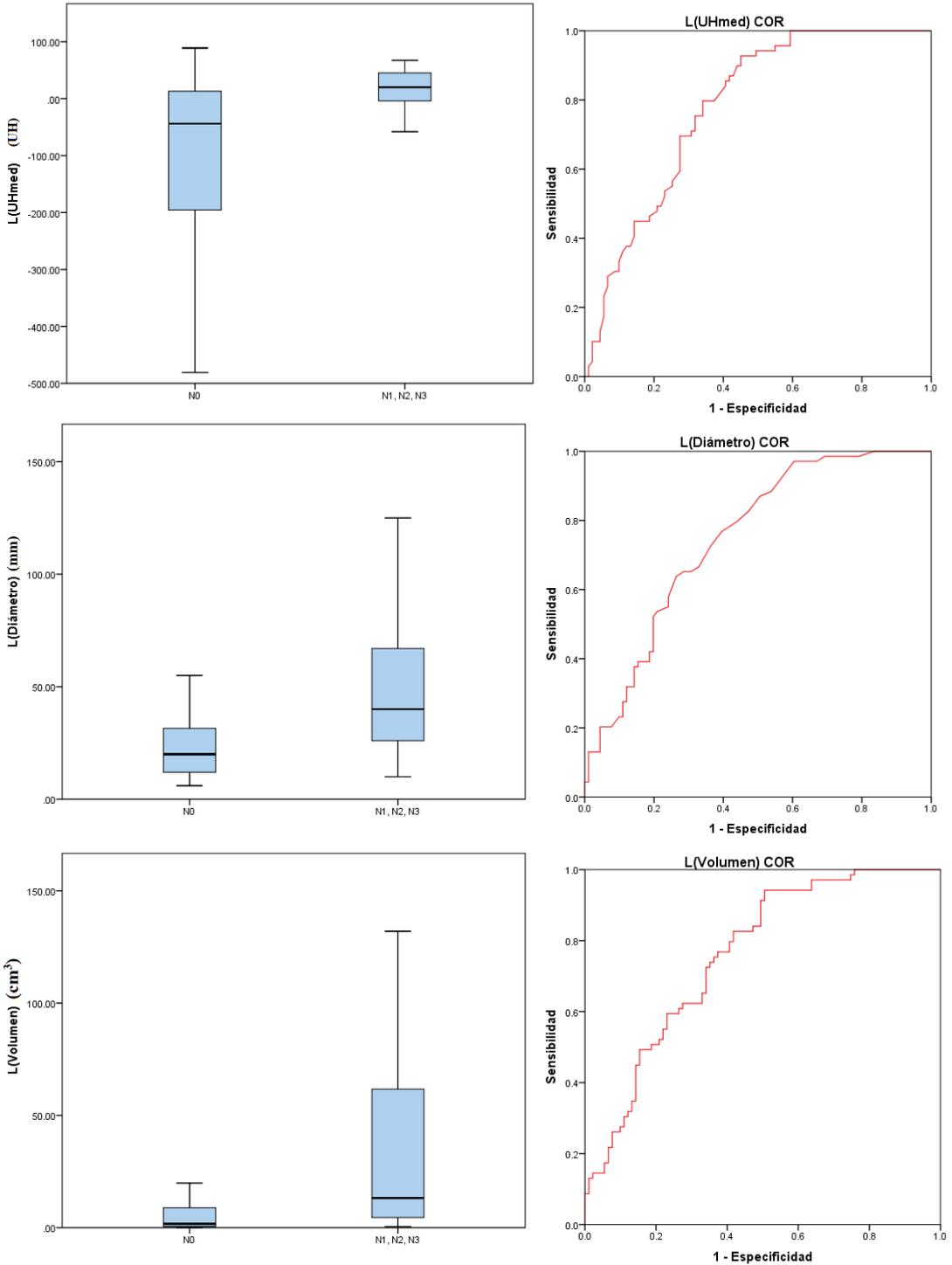


Figura 3.10. Diagrama de cajas y COR de para las variables con AUC > 0,75 en la distinción de la invasión ganglionar regional (continúa).

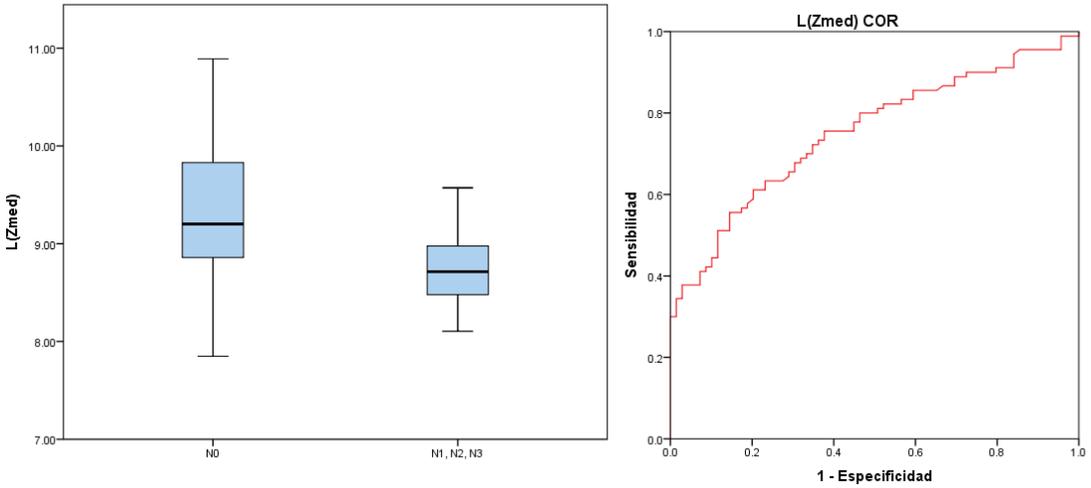


Figura 3.10. Diagrama de cajas y COR de para las variables con $AUC > 0,75$ en la distinción de la invasión ganglios regional.

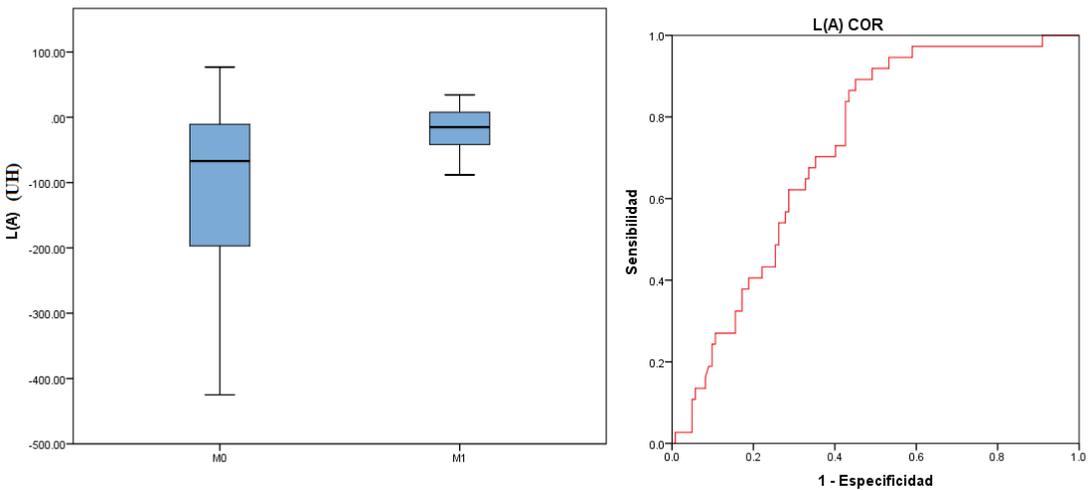


Figura 3.11. Diagrama de cajas y COR de para la variable $L(A)$ en la diferenciación M0 vs. M1.

En las tablas 3.17 y 3.18 se resumen los valores de sensibilidad-especificidad de las variables que distinguen significativamente entre N0 vs. N > 0 y entre M0 vs. M1 en el umbral óptimo de detección.

3. Resultados

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
L(A)	79,7%	69,5%	> -441,6 UH
L(B)	60,9%	65,2%	< 165,8 UH
L(R ²)	62,3%	73,0%	> 0,9981
L(UH _{med})	79,7%	65,2%	> -10 UH
L(UH _{máx})	78,3%	61,8%	> 132 UH
L(UH _σ)	66,6%	62,9%	< 82,45 UH
L(diámetro)	65,2%	70,8%	> 29,5 mm
L(volumen)	72,5%	65,2%	> 5,45 cm ³
L(I _{med})	62,3%	62,9%	< 21,2 mg/cm ³
L(I _σ)	60,9%	70,8%	< 11,9 mg/cm ³
L(Z _{med})	63,8%	73,0%	< 8,875
L(Z _σ)	60,9%	60,7%	< 0,737

Tabla 3.17. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de N0 frente a N1, N2 y N3.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
L(A)	89,2%	54,2%	> -51,7 UH
L(B)	56,8%	72,5%	< 142,5 UH
L(UH _{med})	70,3%	59,3%	> 0 UH
L(UH _{máx})	70,3%	60,8%	> 170 UH
L(UH _σ)	65,1%	65,0%	< 75 UH
L(diámetro)	81,1%	53,3%	> 25,5 mm
L(volumen)	78,4%	57,5%	> 5,72 cm ³
L(I _σ)	52,6%	70,0%	< 11,1 mg/cm ³
L(Z _{med})	75,7%	64,2%	< 8,89

Tabla 3.18. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de M0 frente a M1

En el análisis multivariable para la predicción de la metástasis regional N1, N2 o N3 mediante la regresión logística lineal, se introdujeron las covariables que presentaban $p < 0,05$ en su diferenciación: L(A), L(B), L(C), L(R²), L(volumen), L(UH_{med}), L(UH_{máx}), L(UH_σ), L(I_{min}), L(I_{med}), L(I_σ), L(Z_{min}), L(Z_{med})

y $L(Z_\sigma)$. No utilizamos el diámetro debido a su fuerte correlación con el volumen.

$L(A)$, $L(B)$, $L(R^2)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{m\acute{a}x})$, $L(UH_\sigma)$, $L(I_{med})$, $L(I_\sigma)$, $L(Z_{med})$ y $L(Z_\sigma)$ demostraron ser significativas en el modelo final con $R^2 = 0,584$. La tabla 3.19 muestra los valores de la función logística.

Se observa que el valor de $\exp(\beta)$ para $L(R^2)$ es muy elevado ($1,890 \times e^{293}$). Esto se debe al significado de $\exp(\beta)$, que nos informa sobre el riesgo relativo de un paciente con valor $L(R^2 = x + 1)$ respecto a otro con $L(R^2 = x)$. Al ser el valor de R^2 muy pr3ximo a uno, $\exp(\beta)$ tiene que hacer extrapolaciones muy grandes para dar el riesgo relativo de un paciente con $L(R^2 \sim 1)$ respecto a otro con $L(R^2 \sim 0)$.

	β	Sig.	$\text{Exp}(\beta)$	$\text{Exp}(\beta)$ N.C. 95%
L(A)	0,287	0,005	1,332	1,091 – 1,626
L(B)	0,410	0,015	1,507	1,083 – 2,096
$L(R^2)$	675,294	0,010	$1,890 e^{293}$	-
$L(UH_{med})$	-0,271	0,007	0,763	0,627 – 0,927
$L(UH_{m\acute{a}x})$	-0,003	0,022	0,997	0,994 – 1,000
$L(UH_\sigma)$	0,016	0,118	1,016	0,996 – 1,036
$L(I_{med})$	-2,258	0,058	0,105	0,010 – 1,084
$L(I_\sigma)$	0,542	0,040	1,719	1,025 – 2,884
$L(Z_{med})$	-9,030	0,142	0,000	0,000 – 20,414
$L(Z_\sigma)$	-7,560	0,040	0,001	0,000 – 0,715
Constante	-603,842	0,017	-	-

Tabla 3.19. Variables estadisticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable para la distinción N0 vs. N1, N2, N3.

Si establecemos el valor de corte de la función logística en $p = 0,49$, ésta presenta una sensibilidad = 87,0% y una especificidad = 83,1% para la predicción de la afectación ganglionar regional.

3. Resultados

Para un análisis multivariable que distinga los estadios M0 de M1a y M1b se introdujeron en la regresión logística las covariables que la distinguían con $p < 0,05$: L(A), L(B), L(R²), L(volumen), L(UH_{med}), L(UH_{máx}), L(UH_σ), L(I_{med}), L(I_σ), L(Z_{med}), L(Z_{máx}) y L(Z_σ). No utilizamos el diámetro debido a su fuerte correlación con el volumen.

Finalmente, L(A), L(I_{med}), L(I_σ), L(Z_{máx}) y L(Z_σ) demostraron ser significativas con valor $R^2 = 0,274$. La tabla 3.20 muestra los resultados del análisis.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(A)	0,013	0,013	1,013	1,003 – 1,024
L(I _{med})	-0,117	0,010	0,890	0,814 – 0,973
L(I _σ)	0,527	0,010	1,695	1,136 – 2,527
L(Z _{máx})	-0,724	0,065	0,485	0,225 – 1,046
L(Z _σ)	-5,542	0,012	0,004	0,000 – 0,296
Constante	8,383	0,057	-	-

Tabla 3.20. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable para la distinción M0 vs. M1

Si situamos el valor de corte en $P = 0,29$ la sensibilidad = 73,0% y la especificidad = 73,6% para la predicción de la existencia de metástasis a distancia.

Es importante destacar que estos valores diagnósticos se basan sólo en la cuantificación de valores de la lesión principal. Es decir, que a partir de sólo el análisis del tumor macroscópico se evalúa además la presencia de metástasis a distancia o en los ganglios linfáticos regionales. El autor considera que los valores de TCED identifican los fenotipos particulares del tumor pulmonar que tienden a provocar metástasis.

3.3.3. Relación de la TCED con el tipo histológico del cáncer de pulmón

En la tabla 8.15 (anexo 8.7) se resume la mediana de las variables medidas dependiendo del tipo histológico. Se ha analizado específicamente la capacidad de la TCED para distinguir entre los dos tipos primarios de carcinoma de pulmón más habituales en nuestra muestra: el ADC y el carcinoma epidermoide. La tabla 3.21 resume los resultados de la prueba U de Mann – Whitney. Para determinar el valor estadísticamente significativo se realiza la corrección de Bonferroni: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$.

Variable (lesión)	p
L(A)	0,002*
L(B)	0,162
L(C)	0,084
L(R ²)	0,003
L(UH _{mín})	0,083
L(UH _{med})	0,003
L(UH _{máx})	0,213
L(UH σ)	0,300
L(diámetro)	0,025
L(volumen)	0,024
L(I _{mín})	0,098
L(I _{med})	0,224
L(I _{máx})	0,244
L(I σ)	0,016
L(Z _{mín})	0,226
L(Z _{med})	0,031
L(Z _{máx})	0,018
L(Z σ)	0,025

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.21. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de ADC frente a carcinoma epidermoide.

3. Resultados

L(A) distingue de manera estadísticamente significativa entre ADC y carcinoma epidermoide. Este parámetro posee un valor de $AUC = 0,80 \pm 0,03$ (N.C 95%: 0,733 – 0,867).

En la figura 3.12 se recoge el diagrama de cajas y las COR para dicha variable L(A).

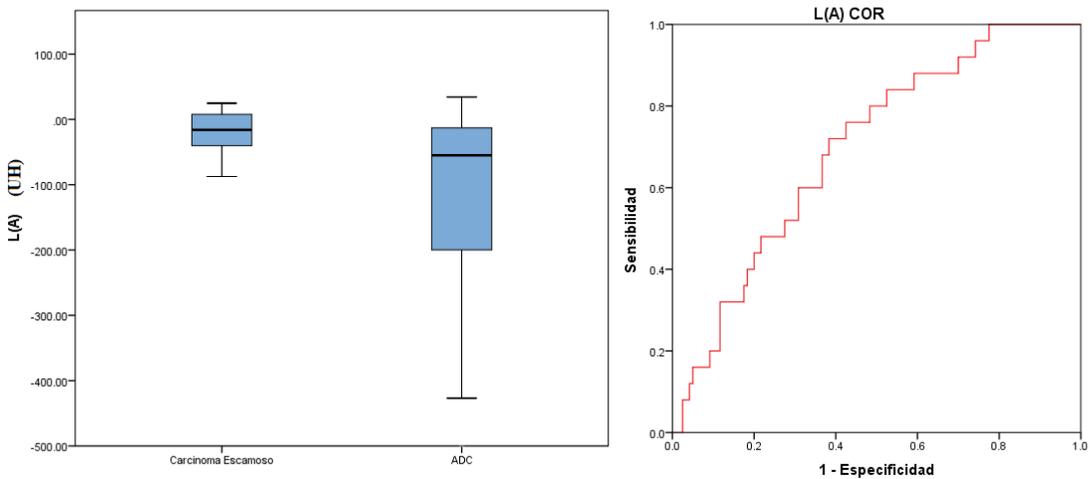


Figura 3.12. Diagrama de cajas y COR de L(A) en la distinción de la ADC vs. carcinoma epidermoide.

En el umbral óptimo de detección, L(A) presenta una sensibilidad de 72,0% y una especificidad de 61,7% (si definimos al estado de carcinoma epidermoide como positivo), para un umbral de detección $> 35,35$ UH.

La figura 3.13 representas el valor de L(A) para todos los tipos de carcinoma de pulmón presentes en la muestra poblacional.

Se ha realizado un análisis U de Mann – Whitney entre los distintos pares de tipos de carcinoma de pulmón. Además del significativo $p = 0,002$ para ADC

vs. epidermoide; se ha encontrado otro valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para la distinción entre ADC y SCLC, con valor de significación $p = 0,023$ como se observa en el gráfico.

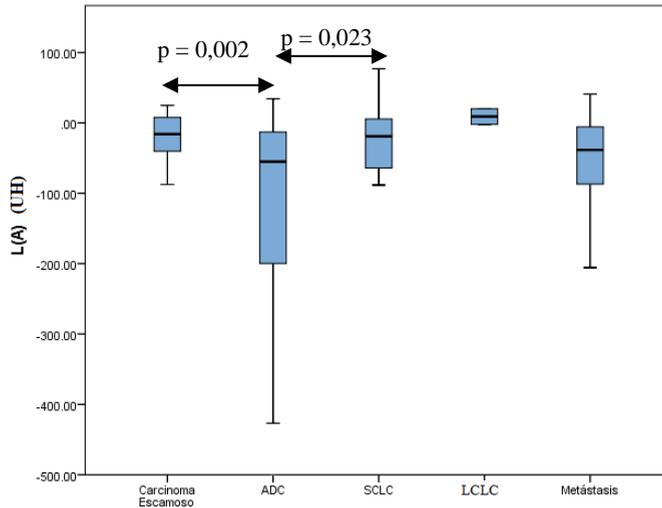


Figura 3.13. Diagrama de cajas de $L(A)$ para los distintos tipos de carcinoma pulmonar.

En el análisis multivariable para la predicción de ADC frente a carcinoma epidermoide mediante la regresión logística lineal, se introdujeron las covariables con $p < 0,05$ en la distinción: $L(A)$, $L(R^2)$, $L(UH_{med})$, $L(volumen)$, $L(I\sigma)$, $L(Z_{med})$, $L(Z_{m\acute{a}x})$, y $L(Z\sigma)$. No introdujimos el diámetro como covariable por ser colineal con el volumen.

$L(R^2)$ y $L(Z_{m\acute{a}x})$ resultaron significativos en el modelo final con $R^2 = 0,170$. La tabla 3.22 muestra los valores de la función logística.

3. Resultados

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(R^2)	-419,661	0,019	-	-
L($Z_{\text{máx}}$)	1,096	0,007	2,991	1,357 – 6,592
Constante	406,927	0,022	-	-

Tabla 3.22. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable para la distinción ADC vs. carcinoma epidermoide.

Se observan valores de $\exp(\beta)$ no convergentes. Esto se debe al significado de $\exp(\beta)$, que nos informa sobre el riesgo relativo de un paciente con valor $L(R^2 = x + 1)$ respecto a otro con $L(R^2 = x)$. Al ser el valor de R^2 muy próximo a uno, $\exp(\beta)$ tiene que hacer extrapolaciones muy grandes para dar el riesgo relativo de un paciente con $L(R^2 \sim 1)$ respecto a otro con $L(R^2 \sim 0)$.

Si establecemos el valor de corte de la función logística en $p = 0,80$, ésta presenta una sensibilidad = 76,0% y una especificidad = 70,3% para la distinción ADC vs. carcinoma epidermoide.

3.3.4. Relación de la TCED con el grado de diferenciación tumoral

En la tabla 8.16 (anexo 8.8) se resume la mediana de las variables estudiadas en función del grado de diferenciación que presentan.

El grado de diferenciación tumoral se relaciona con la agresividad tumoral; por lo que también influye en el pronóstico y el tratamiento del paciente. Por ello se ha evaluado especialmente en este estudio qué variables pueden distinguir entre tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados (G1 y G2; respectivamente) frente a los pobremente diferenciados y a los indiferenciados (G3 y G4; respectivamente).

La tabla 3.23 resume los resultados de la prueba U de Mann – Whitney en dicha distinción. Para determinar el valor estadísticamente significativo se realiza la corrección de Bonferroni: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$.

Las variables $L(A)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{m\acute{a}x})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(\text{diámetro})$, $L(\text{volumen})$, $L(I_{\sigma})$, $L(Z_{med})$ y $L(Z_{\sigma})$ distinguen de manera significativa entre los grados bien y moderadamente diferenciados frente a los pobremente diferenciados y a los indiferenciados. La tabla 3.24 resume los valores del AUC para estas variables:

Variable (lesión)	p
$L(A)$	< 0,001*
$L(B)$	0,003
$L(C)$	0,248
$L(R^2)$	0,049
$L(UH_{min})$	0,561
$L(UH_{med})$	< 0,001*
$L(UH_{m\acute{a}x})$	< 0,001*
$L(UH_{\sigma})$	0,001*
$L(\text{diámetro})$	< 0,001*
$L(\text{volumen})$	< 0,001*
$L(I_{min})$	0,148
$L(I_{med})$	0,006
$L(I_{m\acute{a}x})$	0,508
$L(I_{\sigma})$	< 0,001*
$L(Z_{min})$	0,113
$L(Z_{med})$	< 0,001*
$L(Z_{m\acute{a}x})$	0,253
$L(Z_{\sigma})$	< 0,001*

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.23. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de G1 y G2 vs. G3 y G4

3. Resultados

Variable	AUC $\pm \sigma$	N.C. 95%
L(A)	0,77 \pm 0,05	0,685 - 0,860
L(UH _{med})	0,76 \pm 0,05	0,670 - 0,848
L(UH _{máx})	0,73 \pm 0,05	0,631 - 0,835
L(UH σ)	0,71 \pm 0,05	0,607 - 0,810
L(diámetro)	0,72 \pm 0,06	0,607 - 0,827
L(volumen)	0,72 \pm 0,06	0,608 - 0,833
L(I σ)	0,78 \pm 0,05	0,693 - 0,876
L(Z _{med})	0,77 \pm 0,05	0,672 - 0,865
L(Z σ)	0,72 \pm 0,05	0,616 - 0,825

Tabla 3.24. Valor del AUC para en la distinción de la diferenciación tumoral de los grados G1 y G2 frente a G3 y G4

En la figura 3.14 se muestran los diagramas de cajas y las COR para las variables que presentan un valor de AUC > 0,75 (“buenas” según la definición de Zweig [107]).

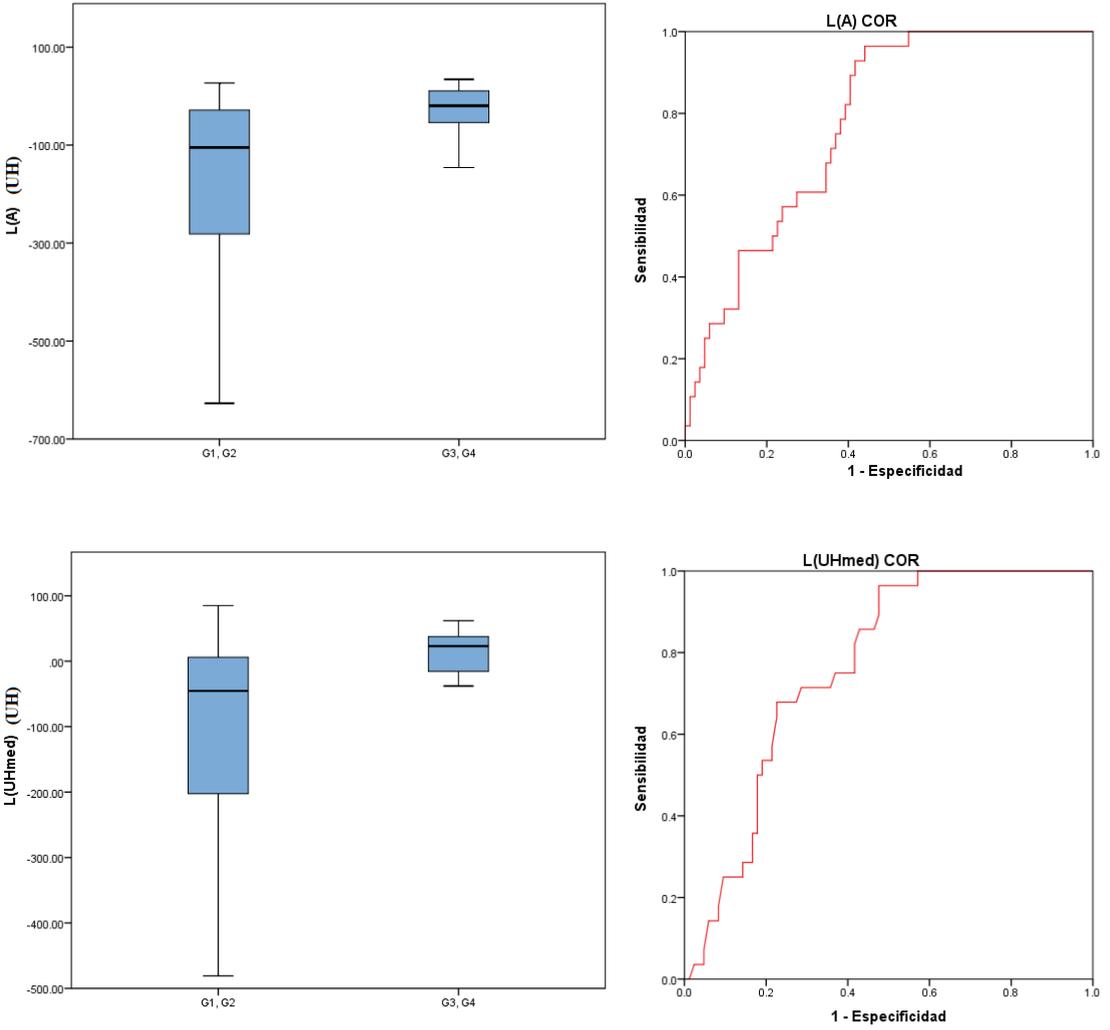


Figura 3.14. Diagrama de cajas y COR de variables con $AUC > 0,75$ en la distinción de grado de diferenciación tumoral G1, G2 vs. G3, G4 (continúa).

3. Resultados

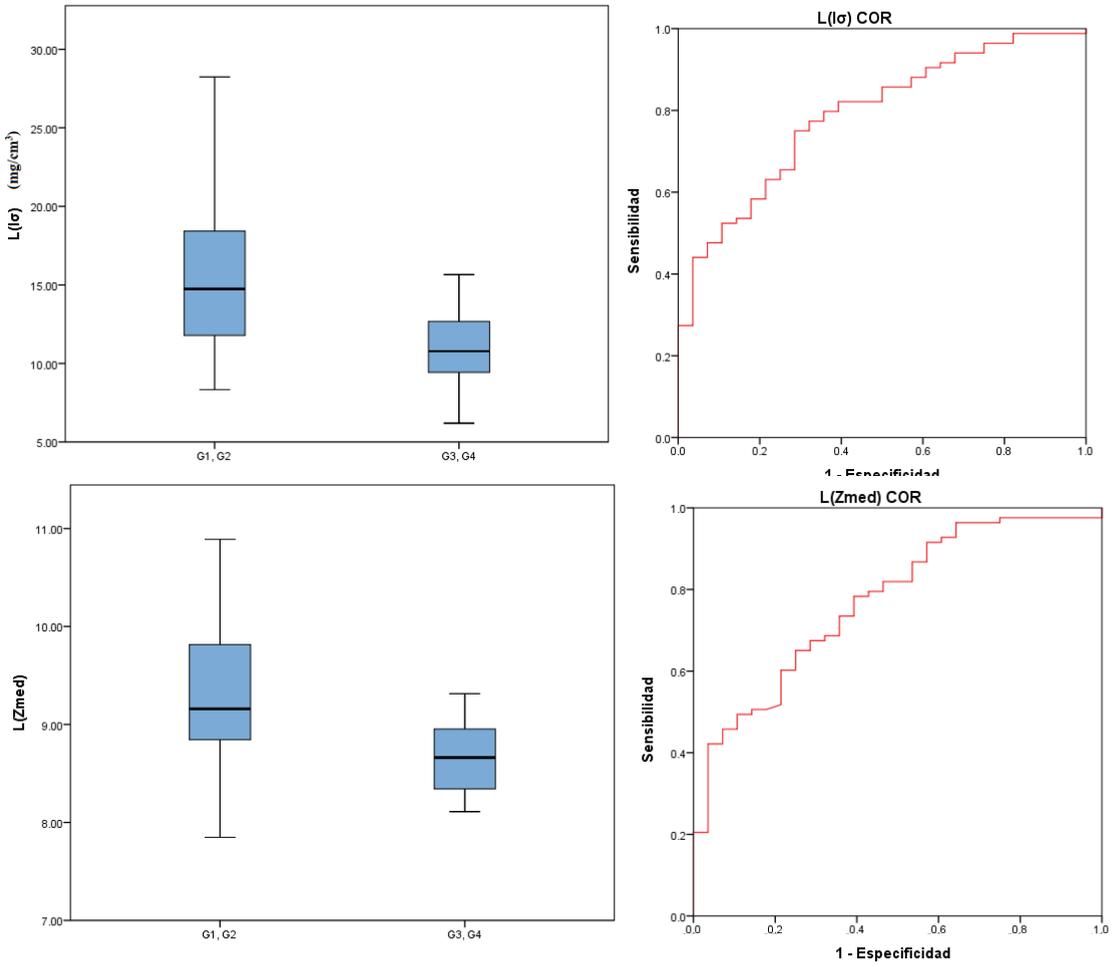


Figura 3.14. Diagrama de cajas y COR de variables con $AUC > 0,75$ en la distinción de grado de diferenciación tumoral G1, G2 vs. G3, G4.

La tabla 3.25 muestra los valores de sensibilidad y especificidad de estas variables calificadas como buenas en la distinción de G1 y G2 frente a G3 y G4.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
L(A)	96,4%	56,0%	> -79,49 UH
L(UH _{med})	71,4%	71,4%	> 4,5 UH
L(I σ)	71,4%	75,0%	< 11,84 mg/cm ³
L(Z _{med})	75,0%	65,1%	< 8,942

Tabla 3.25. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de G1, G2 frente a G3, G4.

En el análisis multivariable para la predicción de los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados mediante la regresión logística lineal, se introdujeron las covariables con $p < 0,05$ en dicha distinción: L(A), L(B), L(R²), L(UH_{med}), L(UH_{máx}), L(UH σ), L(diámetro), L(volumen), L(I_{med}), L(I σ), L(Z_{med}) y L(Z σ).

Los parámetros L(diámetro), L(volumen), L(I_{med}), L(Z_{med}) y L(Z σ) fueron significativas en el modelo final de la regresión logística con $R^2 = 0,431$. En la tabla 3.26 se muestran los valores de la función logística.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(diámetro)	-0,043	0,073	0,958	0,914 – 1,004
L(volumen)	0,026	0,056	1,027	0,999 – 1,055
L(I _{med})	0,307	0,071	1,359	0,974 – 1,895
L(Z _{med})	-6,793	0,025	0,001	0,000 – 0,425
L(Z σ)	-2,691	0,029	0,068	0,006 – 0,759
Constante	55,961	0,019	-	-

Tabla 3.26. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable para la distinción de G1 y G2 vs. G3 y G4

Si establecemos el valor de corte de la función logística en $p = 0,30$; ésta presenta una sensibilidad = 67,9% y una especificidad = 78,0% para la distinción de los tumores bien y moderadamente diferenciados frente a los pobremente diferenciados y a los indiferenciados.

3.3.5. Relación de la TCED con la presencia de necrosis

En la tabla 8.17 (anexo 8.9) se resume la mediana de las variables estudiadas en función de si el tumor presenta o no una región necrótica.

La tabla 3.27 resume los resultados de la prueba U de Mann – Whitney para la diferenciación del estado necrótico del tumor. Para determinar el valor estadísticamente significativo se realiza la corrección de Bonferroni: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$.

Variable (lesión)	p
L(A)	< 0,001*
L(B)	0,003
L(C)	0,110
L(R ²)	0,003
L(UH _{min})	0,470
L(UH _{med})	< 0,001*
L(UH _{máx})	0,001*
L(UH σ)	< 0,001*
L(diámetro)	< 0,001*
L(volumen)	< 0,001*
L(I _{min})	0,127
L(I _{med})	0,001*
L(I _{máx})	0,900
L(I σ)	< 0,001*
L(Z _{min})	0,003
L(Z _{med})	< 0,001*
L(Z _{máx})	0,184
L(Z σ)	0,028

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.27. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de tumores necróticos

Las variables $L(A)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{m\acute{a}x})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(\text{diámetro})$, $L(\text{volumen})$, $L(I_{med})$, $L(I_{\sigma})$ y $L(Z_{med})$ distinguen de manera significativa los tumores necróticos. La tabla 3.28 resume los valores del AUC para estas variables:

Variable	AUC $\pm \sigma$	N.C. 95%
$L(A)$	$0,75 \pm 0,05$	0,664 - 0,839
$L(UH_{med})$	$0,73 \pm 0,05$	0,635 - 0,817
$L(UH_{m\acute{a}x})$	$0,68 \pm 0,05$	0,582 - 0,778
$L(UH_{\sigma})$	$0,70 \pm 0,05$	0,604 - 0,796
$L(\text{diámetro})$	$0,70 \pm 0,05$	0,598 - 0,793
$L(\text{volumen})$	$0,70 \pm 0,05$	0,611 - 0,803
$L(I_{med})$	$0,69 \pm 0,05$	0,596 - 0,788
$L(I_{\sigma})$	$0,74 \pm 0,05$	0,649 - 0,834
$L(Z_{med})$	$0,78 \pm 0,04$	0,699 - 0,865

Tabla 3.28. Valor del AUC para en la distinción de la necrosis tumoral

En la figura 3.15 se muestran los diagramas de cajas y las COR para las variables que presentan un valor de AUC $> 0,75$ (definidas como “buenas” [107]).

La tabla 3.29 muestra los valores de sensibilidad y especificidad de estas variables calificadas como buenas en la distinción de los casos necróticos (definidos como positivos para la sensibilidad – especificidad) en nuestra población con carcinoma de pulmón.

Variable	Sensibilidad	Especificidad	Umbral
$L(A)$	84,8%	60,9%	$> -79,49$ UH
$L(Z_{med})$	89,1%	58,8%	$< 9,20$

Tabla 3.29. Sensibilidad y especificidad de los parámetros de TCED en la distinción de casos necróticos.

3. Resultados

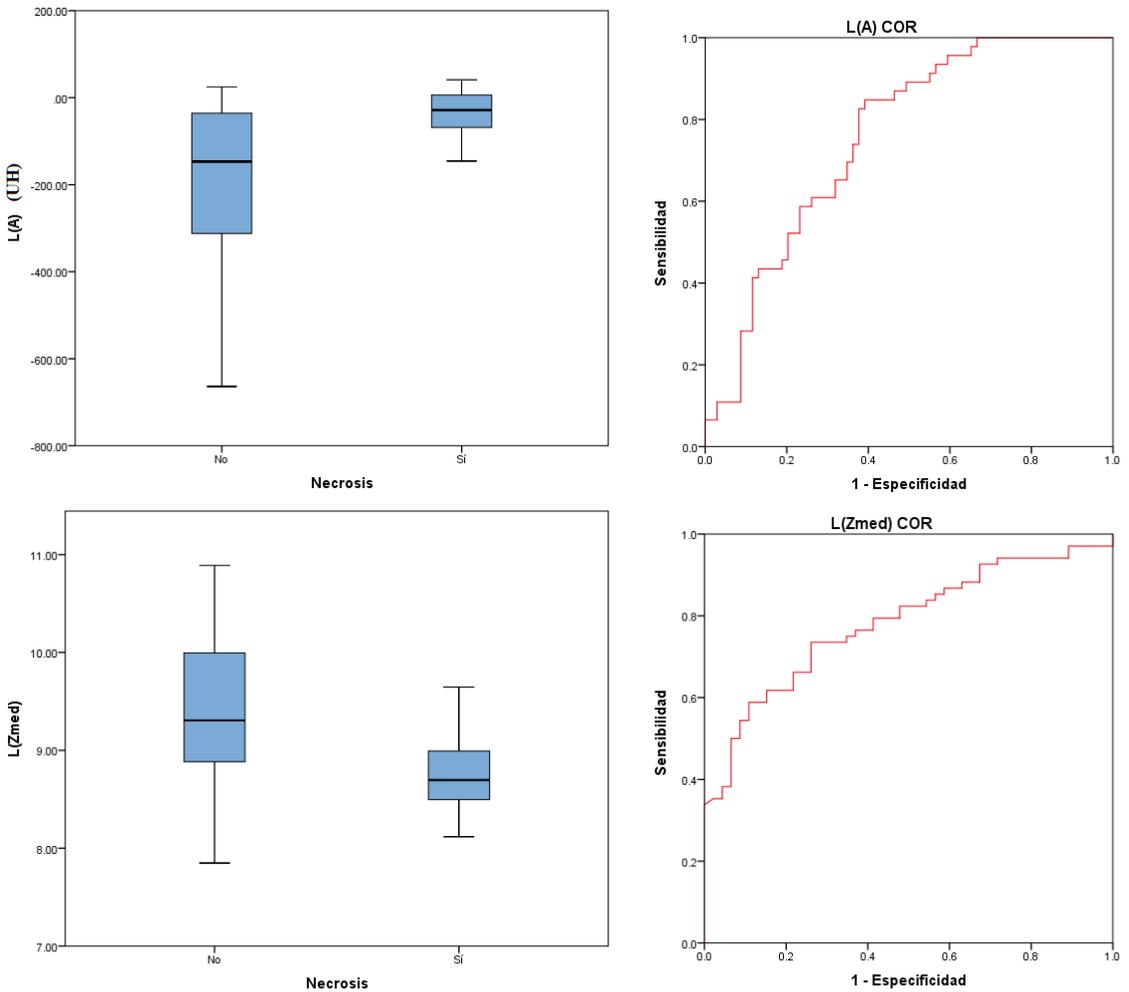


Figura 3.15. Diagrama de cajas y COR de $L(A)$ y $L(Z_{med})$ para la diferenciación de la necrosis tumoral.

En el análisis multivariable para la predicción de mediante la regresión logística lineal, se introdujeron las covariables con $p < 0,05$ en la distinción: $L(A)$, $L(B)$, $L(R^2)$, $L(UH_{med})$, $L(UH_{m\acute{a}x})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(\text{diámetro})$, $L(\text{volumen})$, $L(I_{med})$, $L(I_{\sigma})$, $L(Z_{m\acute{i}n})$, $L(Z_{med})$ y $L(Z_{\sigma})$.

L(A), L(B), L(R²), L(diámetro) y L(I_{med}) resultaron significativos en el modelo final con R² = 0,431. La tabla 3.30 muestra los valores de la función logística.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(A)	0,008	0,003	1,008	0,1003 – 1,013
L(B)	0,134	0,161	1,144	0,948 – 1,380
L(R ²)	301,509	0,055	8,728 e ¹³⁰	-
L(diámetro)	-0,014	0,145	0,986	0,968 – 1,005
L(I _{med})	-1,092	0,138	0,335	0,079 – 1,421
Constante	-298,902	0,057	-	-

Tabla 3.30. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión logística bivariable para la distinción de tumores necróticos

Si establecemos el valor de corte de la función logística en P = 0,50, ésta presenta una sensibilidad = 71,7% y una especificidad = 74,6% para la distinción de necrosis.

3.3.6. Relación de la TCED con los biomarcadores tumorales EFGR y KRAS

La tabla 8.18 (anexo 8.10) muestra la mediana de las variables estudiadas dependiendo del estado positivo o negativo de las mutaciones de los marcadores biomoleculares EFGR y KRAS.

La tabla 3.31 resume los resultados de la prueba U de Mann – Whitney para la diferenciación del estado hipóxico del tumor. Para determinar el valor estadísticamente significativo se realiza la corrección de Bonferroni: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$.

Ninguna de las variables de TCED estudiadas es capaz de distinguir las mutaciones positivas y negativas de los biomarcadores moleculares EFGR y

3. Resultados

KRAS. Es de destacar el bajo número de pacientes que forman nuestra muestra, de la que sólo disponemos datos del EFGR para 68 pacientes (pero sólo 9 EFGR-positivos) y del KRAS para 32 casos.

Variable (lesión)	EFGR	KRAS
	p	p
L(A)	0,453	0,431
L(B)	0,258	0,833
L(C)	0,606	0,116
L(R ²)	0,479	0,774
L(UH _{min})	0,621	0,526
L(UH _{med})	0,786	0,522
L(UH _{máx})	0,878	0,136
L(UH σ)	0,793	0,604
L(diámetro)	0,166	0,366
L(volumen)	0,161	0,632
L(I _{min})	0,651	0,526
L(I _{med})	0,324	0,803
L(I _{máx})	0,503	0,307
L(I σ)	0,431	0,501
L(Z _{min})	0,377	0,863
L(Z _{med})	0,410	0,272
L(Z _{máx})	0,631	0,659
L(Z σ)	0,765	0,659

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.31. Capacidad diagnóstica de las variables de TCED para la distinción de marcadores EFGR y KRAS.

3.3.7. Relación de la TCED con el biomarcador tumoral Ki-67

Se ha estudiado la relación del valor de las variables de TCED con el valor cuantitativo del porcentaje de células con resultado positivo en análisis inmunohistoquímico de Ki-67. Para ello se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson, modificándose el valor significativo p mediante la

corrección de Bonferroni, de tal manera que se ha situado en: $p = 0,05 / 18 = 0,0028$. En la tabla 3.32 se muestran los resultados de la significación y del coeficiente de Pearson.

Variable (lesión)	p	Coficiente Pearson
L(A)	< 0,001*	0,417
L(B)	0,026	-0,230
L(C)	0,958	-0,06
L(R ²)	0,943	0,008
L(UH _{min})	0,103	0,169
L(UH _{med})	< 0,001*	0,403
L(UH _{máx})	0,105	0,168
L(UH σ)	< 0,001*	-0,364
L(diámetro)	0,490	0,072
L(volumen)	0,614	0,053
L(I _{min})	0,416	-0,085
L(I _{med})	0,015	-0,249
L(I _{máx})	0,802	0,026
L(I σ)	0,002*	-0,315
L(Z _{min})	0,005	-0,291
L(Z _{med})	< 0,001*	-0,426
L(Z _{máx})	0,589	-0,057
L(Z σ)	0,201	-0,134

*Estadísticamente significativo $p < 0,0028$

Tabla 3.32. Valor de la correlación de Pearson para los valores de las variables de TCED frente al del Ki-67

En la figura 3.17 se muestra el diagrama de los valores del porcentaje de células positivas en el análisis inmunohistoquímico frente al de las variables que se han correlacionado de manera estadísticamente significativa en el análisis de correlación de Pearson: L(A), L(UH_{med}), L(UH σ), L(I σ) y L(Z_{med}).

3. Resultados

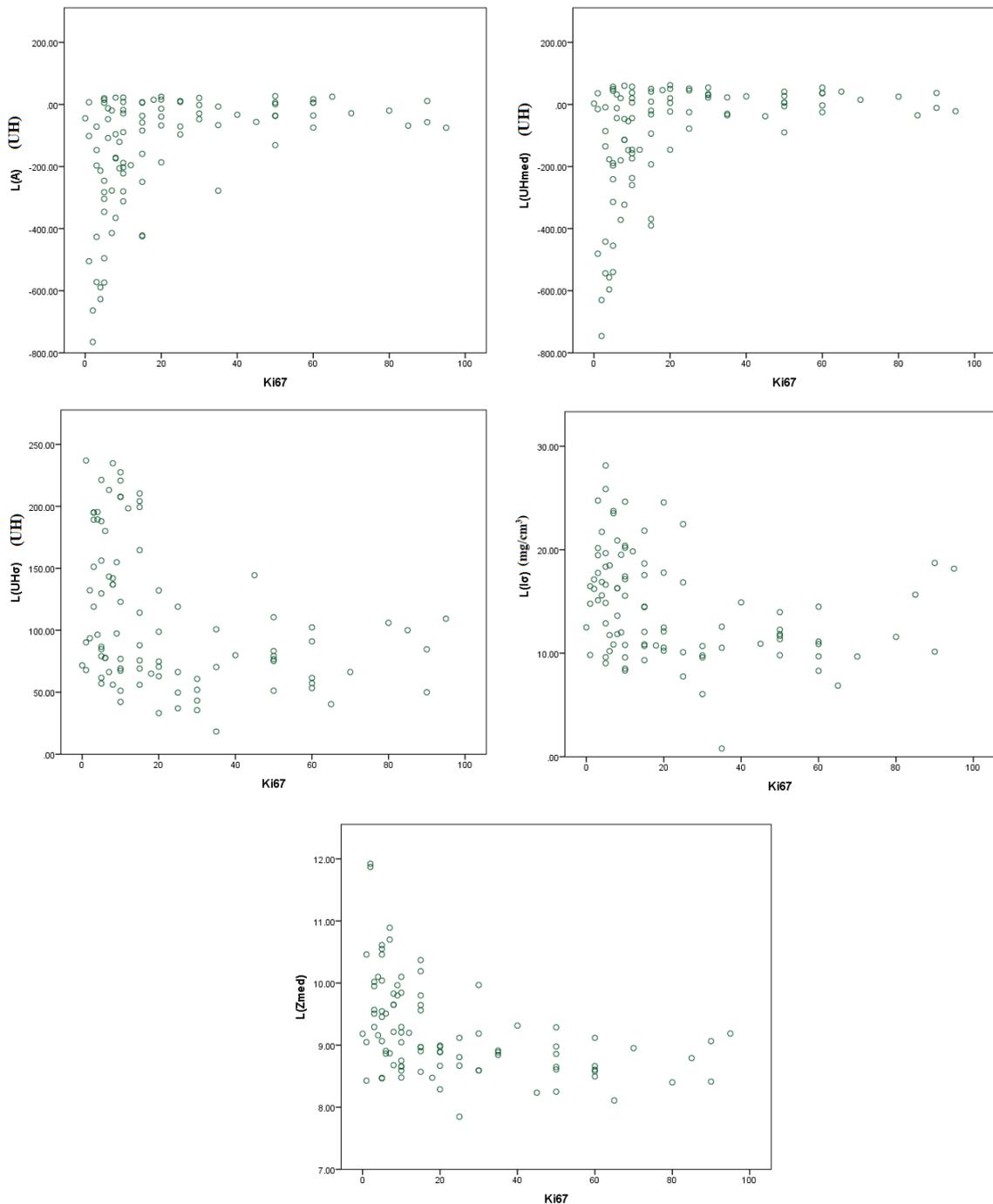


Figura 3.16. Valores de Ki-67 frente al de las variables de TCED con las que se correlacionan.

Se observa que un valor elevado de Ki-67 está relacionado con valores más altos de las variables $L(A)$ y $L(UH_{med})$ y con valores más bajos para $L(UH_{\sigma})$, $L(I_{\sigma})$ y $L(Z_{med})$.

3.4 TCED como factor pronóstico de supervivencia en cáncer de pulmón

Las variables de TCED pueden revelar distintos aspectos de la enfermedad en grupos de pacientes con características diferentes, por lo que se ha evaluado por separado diferentes subconjuntos de la muestra global. Así, evaluaremos la capacidad de la TCED como factor pronóstico en los siguientes grupos:

- Muestra general de pacientes con cáncer de pulmón.
- Pacientes con estadios tempranos de enfermedad ($TNMc \leq IIIA$) que han sido tratados exclusivamente con cirugía.
- Pacientes con estadios avanzados de la enfermedad ($TNMc$ IIIB y IV).
- Pacientes que han recibido radioterapia a lo largo de su tratamiento.

3.4.1. Grupo general de pacientes con tumor maligno

Para el grupo general de pacientes con lesiones malignas, se han descrito las características de la población en el apartado 2.1. En la figura 3.17 se muestran las curvas de supervivencia global y de supervivencia sin progresión de enfermedad. El tiempo (media \pm desviación estándar) de supervivencia global es

3. Resultados

de 830 ± 40 días (N.C. 95% 750 – 900 días); mientras que la supervivencia libre de enfermedad es de 670 ± 70 días (N.C. 95%: 590 – 740 días).

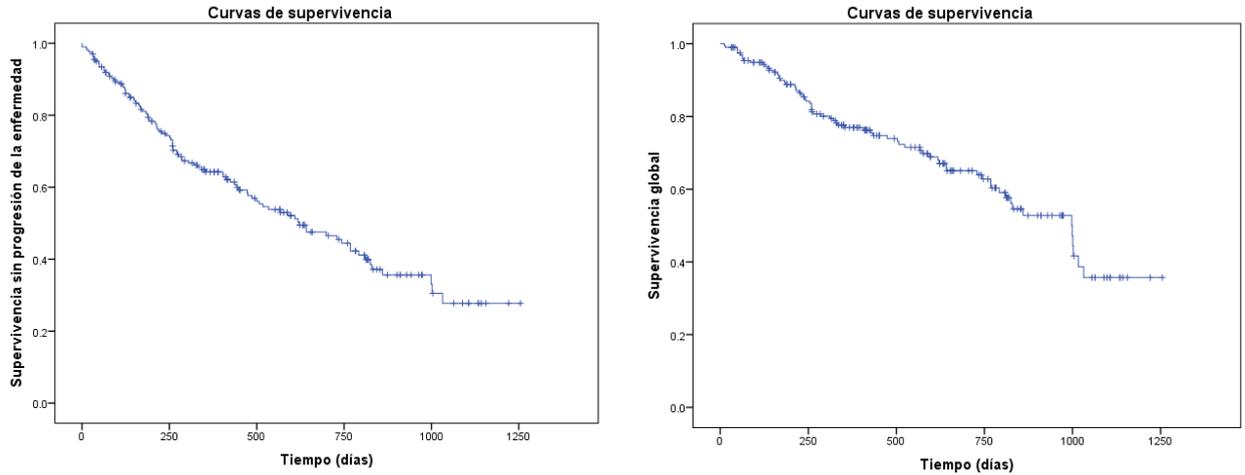


Figura 3.17. *Supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y global (derecha) correspondiente al grupo general de pacientes con cáncer de pulmón.*

Se ha evaluado la influencia con el modelo Mantel – Cox de las características del paciente (sexo y hábito tabáquico) y de la lesión (tipo, patrón, grado, necrosis, TNMc, y marcadores biomoleculares KRAS, EGFR y Ki67). Como el Ki67 es una variable cuantitativa, se ha analizado su capacidad en la distinción del riesgo de las poblaciones situando valores umbrales en el primer, segundo y tercer cuartil de su distribución. En la tabla 3.33 se muestra el resultado de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de estas variables en la distinción de poblaciones con distinta supervivencia global y de tiempo libre de progresión de enfermedad.

Variable (lesión)	P endpoint: progresión	P endpoint: muerte
Sexo	0,464	0,111
Hábito tabáquico	0,796	0,985
Tipo	0,002*	0,014*
Patrón	0,008*	0,451
Grado	0,005*	< 0,001*
Necrosis	< 0,001*	0,016*
EGFR	0,443	0,333
KRAS	0,060	0,197
Ki67 (1er cuartil)	0,202	0,398
Ki67 (mediana)	0,267	0,763
Ki67 (3er cuartil)	0,644	0,891
TNMc	< 0,001*	< 0,001*

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Tabla 3.33. Valor de significación en la prueba de Mantel – Cox para los parámetros clínicos en la distinción de la supervivencia de las poblaciones.

En las tablas 3.34 y 3.35 se muestran los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango con N.C. 95% de las poblaciones en la supervivencia global y el ILP; respectivamente, según el valor de las variables anteriores que resultaron estadísticamente significativas. No se pueden calcular tiempos medios de supervivencias en casos donde no se han producido eventos (muerte o progresión de enfermedad).

3. Resultados

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Tipo		
Epidermoide	640 \pm 80	470 - 800
ADC	790 \pm 50	690 - 890
SCLC	420 \pm 120	190 - 650
LCLC	330 \pm 110	110 - 540
Metástasis	490 \pm 60	360 - 610
Patrón		
Lepídico	-	-
Papilar	768	-
Micropapilar	-	-
Sólido	980 \pm 120	740 - 1200
Acinar	970 \pm 90	810 - 1140
Mucosecretor	540 \pm 130	290 - 800
Grado		
1	1000 \pm 80	850 - 1160
2	910 \pm 80	760 - 1060
3	600 \pm 100	370 - 750
4	630 \pm 160	310 - 940
Necrosis		
No	990 \pm 60	880 - 1110
Sí	590 \pm 70	450 - 730
TNMc		
IA	1200 \pm 40	1120 - 1270
IB	780 \pm 90	600 - 950
IIA	630 \pm 110	410 - 850
IIB	510 \pm 30	460 - 570
IIIA	590 \pm 80	440 - 740
IIIB	340 \pm 60	220 - 460
IVA	450 \pm 180	90 - 800
IVB	260 \pm 50	170 - 350

Tabla 3.34. Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características clínicas que la distinguen significativamente.

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Tipo		
Epidermoide	750 \pm 80	590 - 920
ADC	920 \pm 50	830 - 1010
SCLC	620 \pm 130	350 - 880
LCLC	400 \pm 190	110 - 540
Metástasis	700 \pm 70	360 - 610
Grado		
1	1150 \pm 50	1060 - 1240
2	1030 \pm 60	900 - 1160
3	710 \pm 100	520 - 910
4	630 \pm 160	310 - 940
Necrosis		
No	1110 \pm 50	1020 - 1200
Sí	830 \pm 70	690 - 970
TNMc		
IA	1220 \pm 30	1160 - 1280
IB	970 \pm 70	830 - 1110
IIA	750 \pm 100	560 - 940
IIB	-	-
IIIA	780 \pm 70	640 - 920
IIIB	560 \pm 50	460 - 660
IVA	600 \pm 190	230 - 970
IVB	350 \pm 50	240 - 460

Tabla 3.35. Supervivencia global de la enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características clínicas que la distinguen significativamente.

En la figura 3.18 y 3.19 se muestran las curvas de supervivencia (sin progresión de enfermedad y global; respectivamente) de estas variables características, estadísticamente significativas, estratificadas en los distintos grupos en que clasifican a la población.

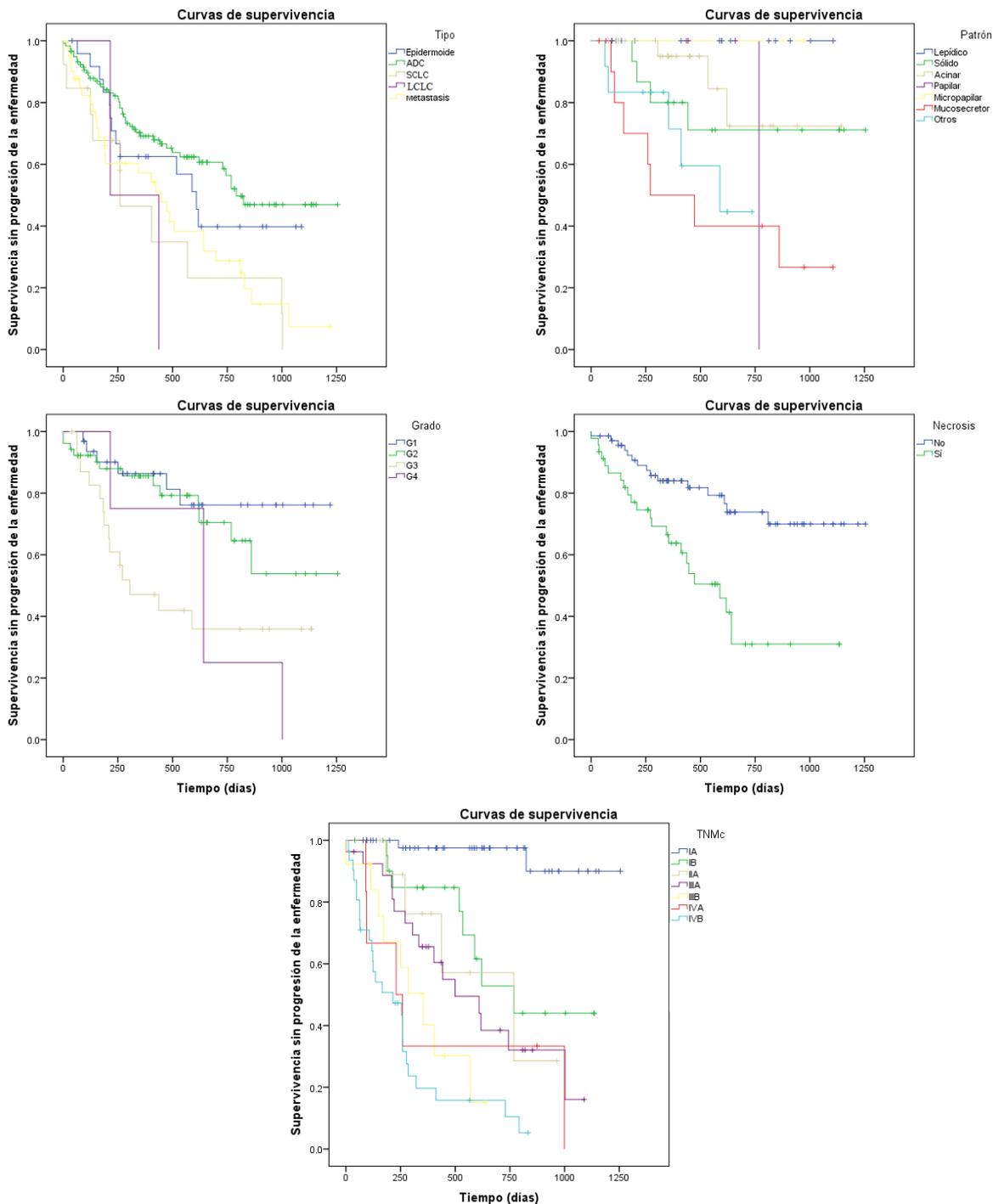


Figura 3.18. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

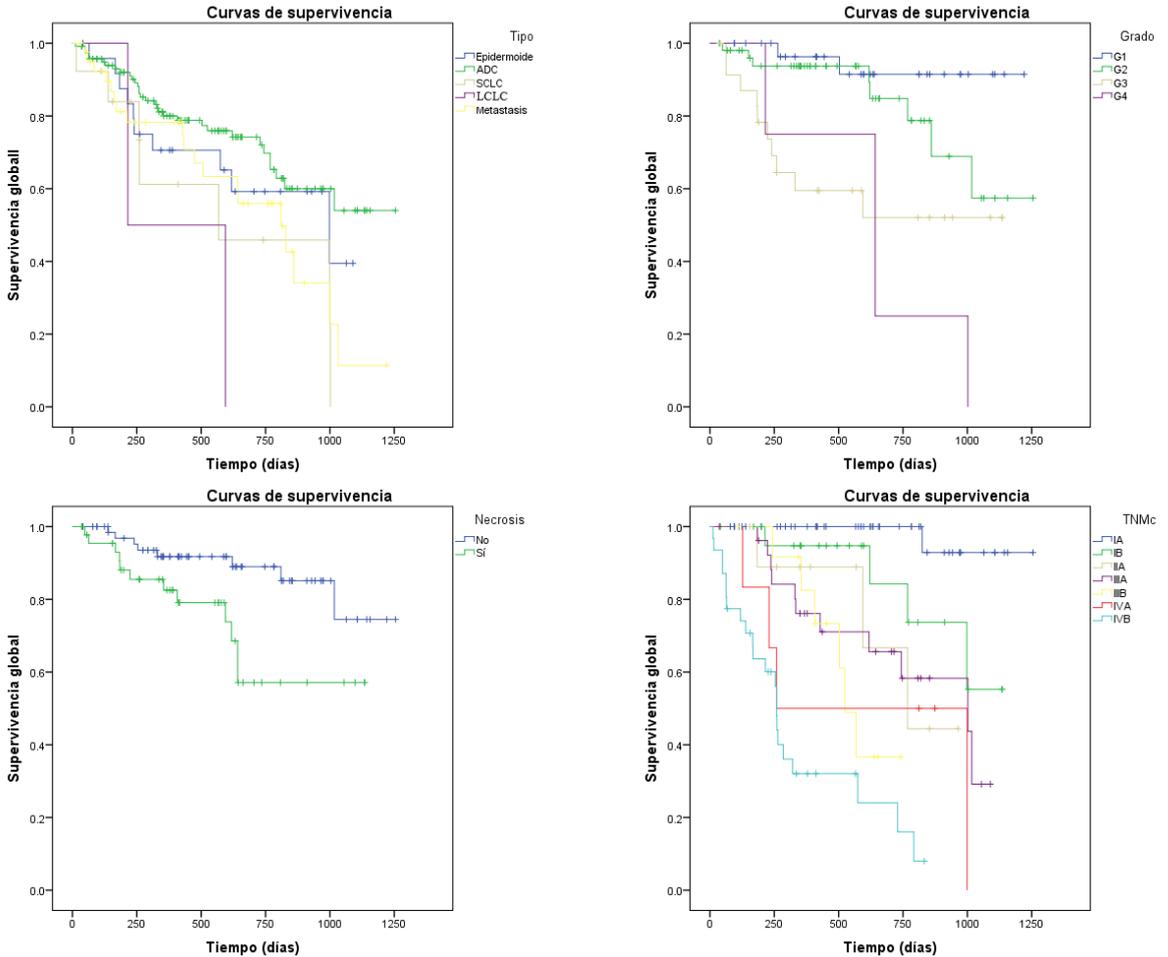


Figura 3.19. Curvas de supervivencia global de la enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

En la tabla 3.36 se resumen los resultados de la prueba de Mantel – Cox en el estudio de las variables de TCED referidas a la lesión para distinguir grupos con distinta supervivencia global e ILP. Al estudiar 3 valores umbrales para cada una de las 18 variables, la corrección de Bonferroni proporciona un valor estadísticamente significativo de $p = 0,05 / (3 \times 18) = 0,00092$. Así, tomaremos como estadísticamente significativos aquellos casos con $p < 0,001$.

3. Resultados

Variable (lesión)	P Endpoint: Progresión de enfermedad			P Endpoint: muerte		
	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil
L(A)	< 0,001*	< 0,001*	0,003	< 0,001*	< 0,001*	0,082
L(B)	0,006	0,028	0,133	0,010	0,017	0,055
L(C)	0,048	0,007	0,266	0,476	0,131	0,550
L(R ²)	0,057	0,039	0,039	0,026	0,068	0,068
L(UH _{min})	0,231	0,468	0,847	0,905	0,843	0,530
L(UH _{med})	< 0,001*	< 0,001*	0,086	< 0,001*	0,003	0,407
L(UH _{máx})	< 0,001*	0,012	0,041	< 0,001*	0,045	0,058
L(UH _σ)	< 0,001*	0,009	< 0,001*	0,022	0,111	< 0,001*
L(diámetro)	< 0,001*	0,002	0,005	< 0,001*	0,009	0,007
L(volumen)	0,004	< 0,001*	0,002	0,014	0,005	0,006
L(I _{min})	0,626	0,034	0,948	0,696	0,025	0,487
L(I _{med})	0,007	0,020	0,184	0,022	0,032	0,050
L(I _{máx})	0,734	0,533	0,114	0,310	0,332	0,089
L(I _σ)	0,054	< 0,001*	< 0,001*	0,064	0,006	< 0,001*
L(Z _{min})	0,116	0,116	0,080	0,181	0,181	0,039
L(Z _{med})	< 0,001*	< 0,001*	0,002	< 0,001*	< 0,001*	0,005
L(Z _{máx})	0,063	0,426	0,484	0,066	0,062	0,340
L(Z _σ)	0,573	0,013	0,006	0,680	0,016	0,076

*Estadísticamente significativo $p < 0,0001$

Tabla 3.36. Valor de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de separar las poblaciones entre grupos con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad para diversos valores umbrales de los parámetros de TCED referidos a la lesión.

En las tablas 3.37 y 3.38 se muestran los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango (N.C. 95%) de las poblaciones en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; respectivamente, según el valor de las variables anteriores que distinguen de manera significativa la supervivencia de la muestra de pacientes. Cuando una variable es

estadísticamente significativa para varios umbrales de detección, mostraremos sólo el que mejor distinga las subpoblaciones según su tiempo de supervivencia.

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
L(A)		
< 1er cuartil	1050 \pm 50	950 - 1150
\geq 1er cuartil	560 \pm 40	490 - 640
L(UH _{med})		
< 1er cuartil	1020 \pm 50	920 - 1130
\geq 1er cuartil	570 \pm 40	490 - 640
L(UH _{máx})		
< 1er cuartil	980 \pm 80	830 - 1130
\geq 1er cuartil	590 \pm 40	510 - 670
L(UH $_{\sigma}$)		
< 3er cuartil	590 \pm 40	510 - 80
\geq 3er cuartil	900 \pm 70	770 - 1030
L(diámetro)		
< 1er cuartil	940 \pm 70	800 - 1090
\geq 1er cuartil	600 \pm 40	520 - 580
L(volumen)		
< mediana	810 \pm 60	700 - 920
\geq mediana	560 \pm 50	470 - 650
L(I $_{\sigma}$)		
< 3er cuartil	600 \pm 40	520 - 680
\geq 3er cuartil	880 \pm 70	760 - 1010
L(Z _{med})		
< 1er cuartil	450 \pm 60	340 - 560
\geq 1er cuartil	750 \pm 50	670 - 840

Tabla 3.37. Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

3. Resultados

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
L(A)		
< 1er cuartil	1130 \pm 20	1080 - 1180
\geq 1er cuartil	740 \pm 40	660 - 820
L(UH _{med})		
< 1er cuartil	1100 \pm 40	1030 - 1170
\geq 1er cuartil	740 \pm 40	660 - 820
L(UH _{máx})		
< 1er cuartil	1070 \pm 60	950 - 1200
\geq 1er cuartil	760 \pm 40	680 - 840
L(UH σ)		
< 3er cuartil	750 \pm 40	670 - 830
\geq 3er cuartil	1010 \pm 50	910 - 1110
L(diámetro)		
< 1er cuartil	1080 \pm 60	970 - 1190
\geq 1er cuartil	760 \pm 40	680 - 840
L(I σ)		
< 3er cuartil	760 \pm 40	680 - 840
\geq 3er cuartil	1030 \pm 50	930 - 1120
L(Z _{med})		
< 1er cuartil	620 \pm 60	500 - 740
\geq 1er cuartil	900 \pm 40	820 - 980

Tabla 3.38. Supervivencia global de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

En las figuras 3.20 y 3.21 se muestran las curvas de supervivencia global y sin progresión de enfermedad de las variables de TCED que distinguen significativamente en la supervivencia de la población. Cuando distintos umbrales de una variable son estadísticamente significativos, sólo se mostrará la curva de supervivencia para el umbral que separe mejor las dos poblaciones.

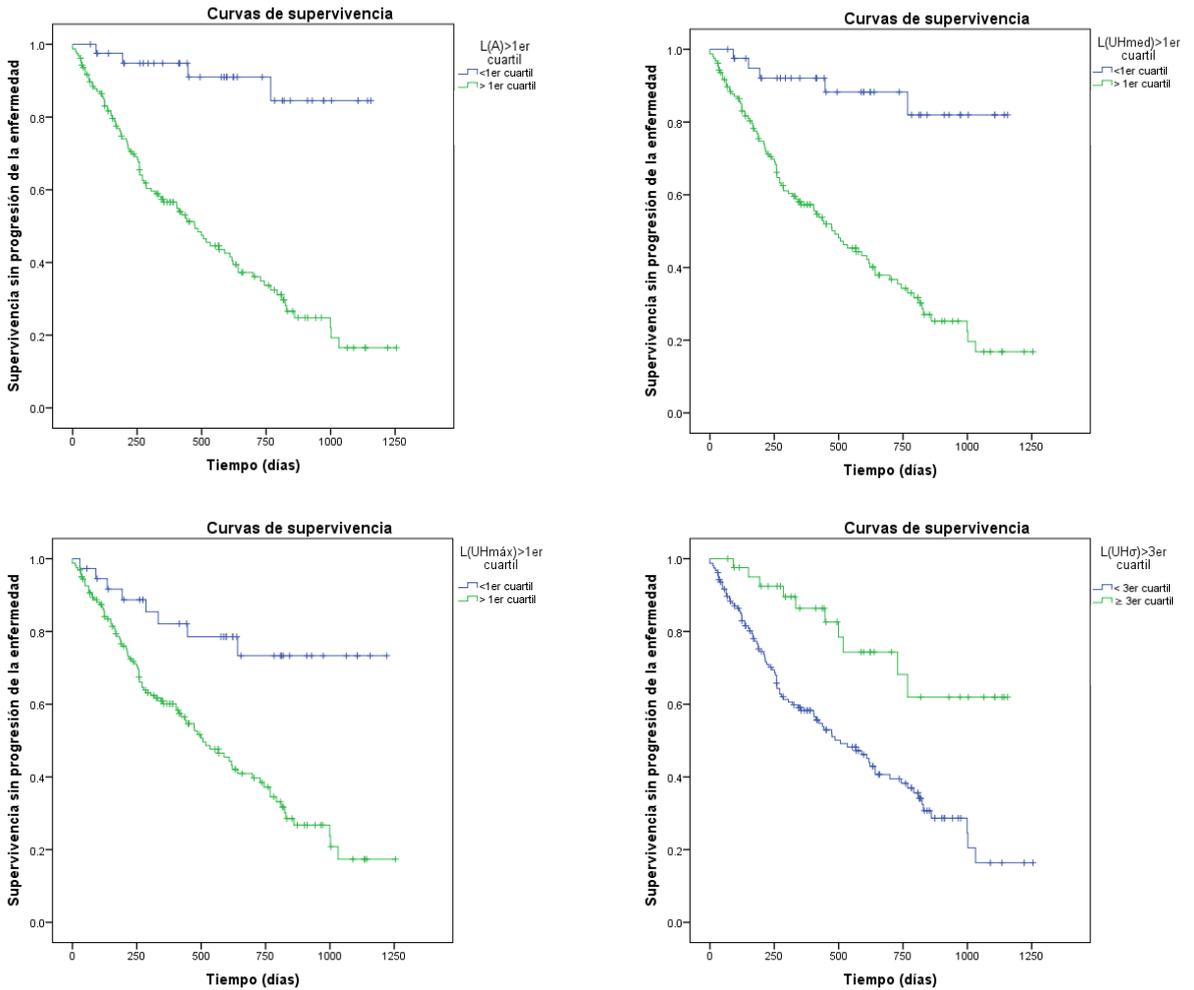


Figura 3.20. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED. Se ha utilizado como valor umbral para distinguir los dos grupos el cuartil (primero, segundo o tercero) de los parámetros que mejor separaban los tiempos medios de supervivencia (continúa)

3. Resultados

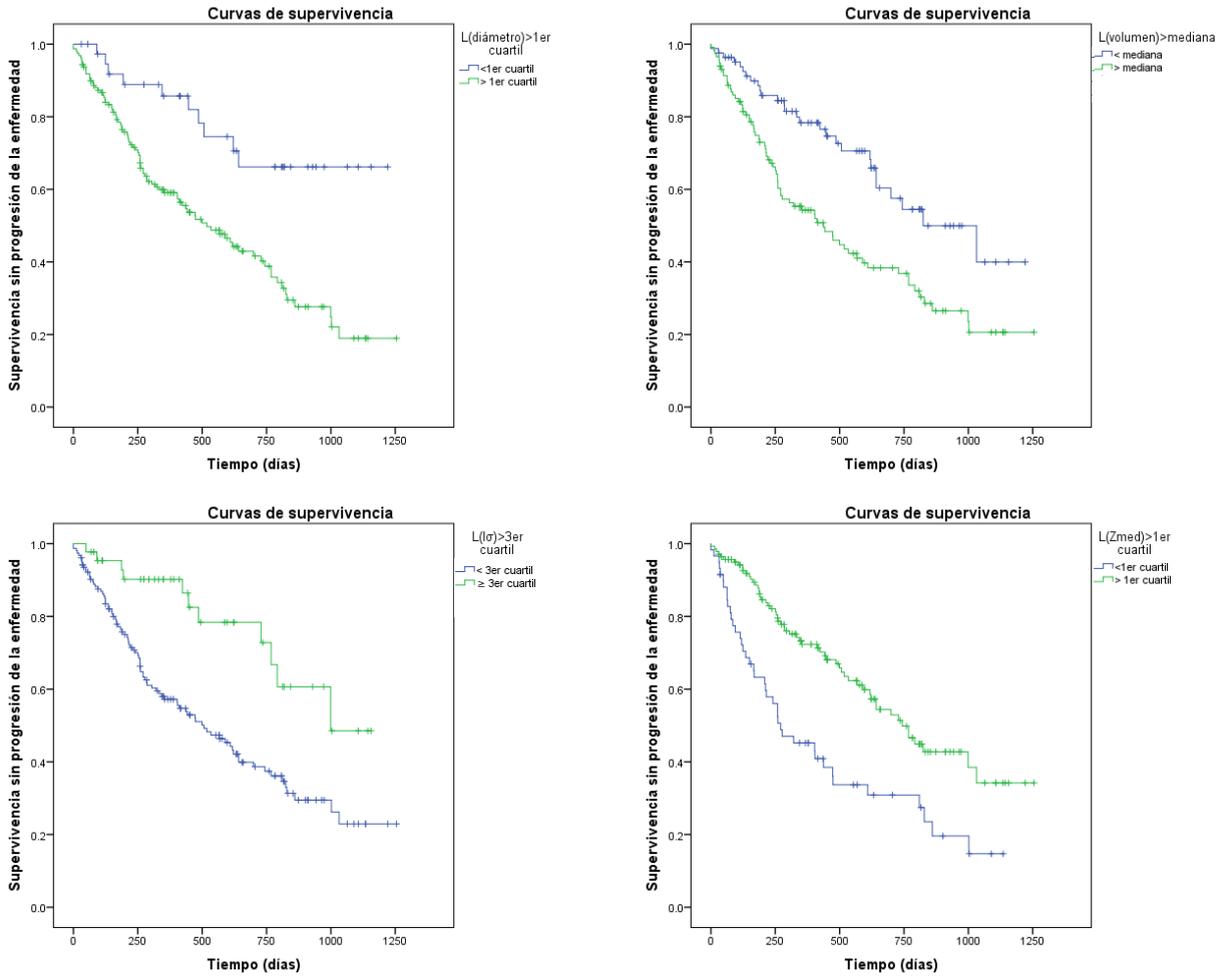


Figura 3.20. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED. Se ha utilizado como valor umbral para distinguir los dos grupos el cuartil (primero, segundo o tercero) de los parámetros que mejor separaban los tiempos medios de supervivencia

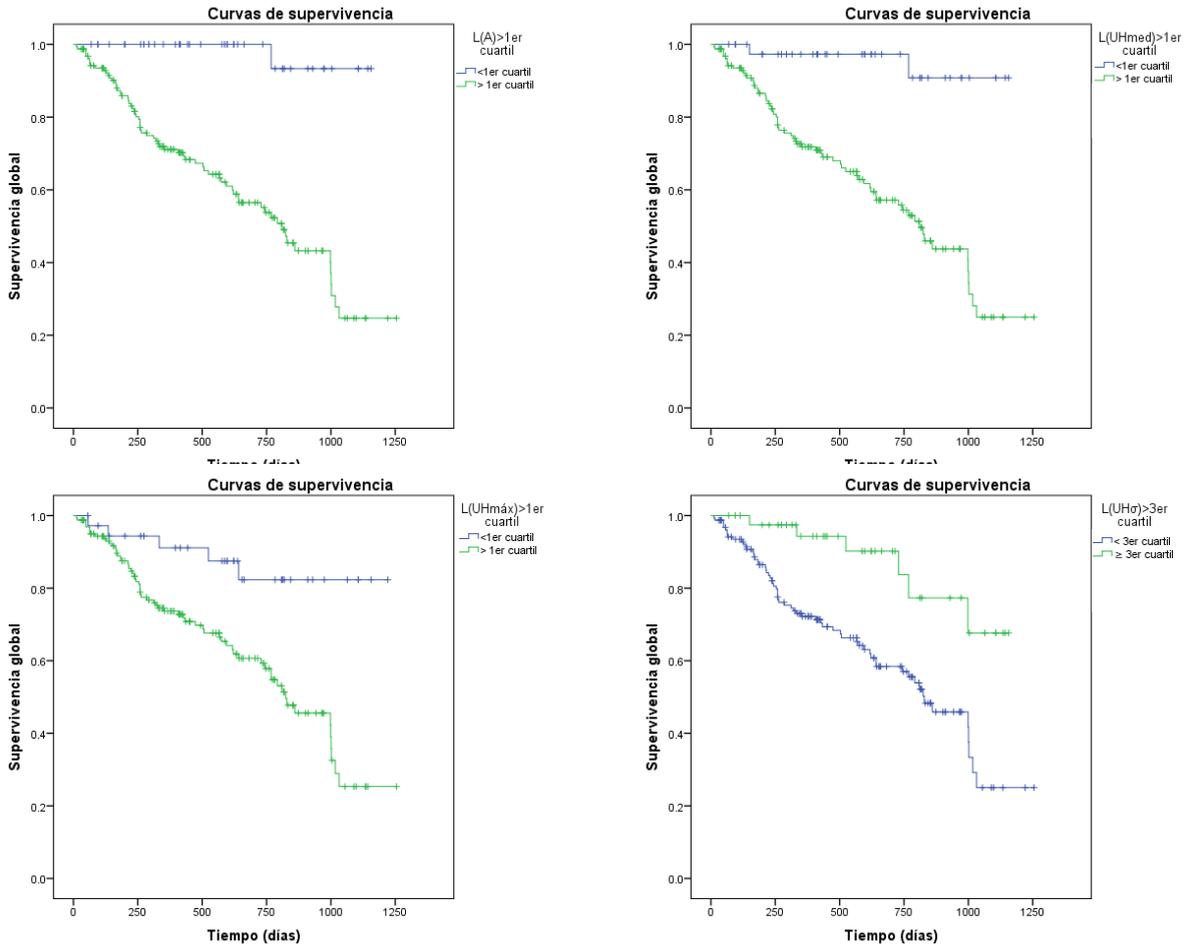


Figura 3.21. Curvas de supervivencia global de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED. Se ha utilizado como valor umbral para distinguir los dos grupos el cuartil (primero, segundo o tercero) de los parámetros que mejor separaban los tiempos medios de supervivencia (continúa).

3. Resultados

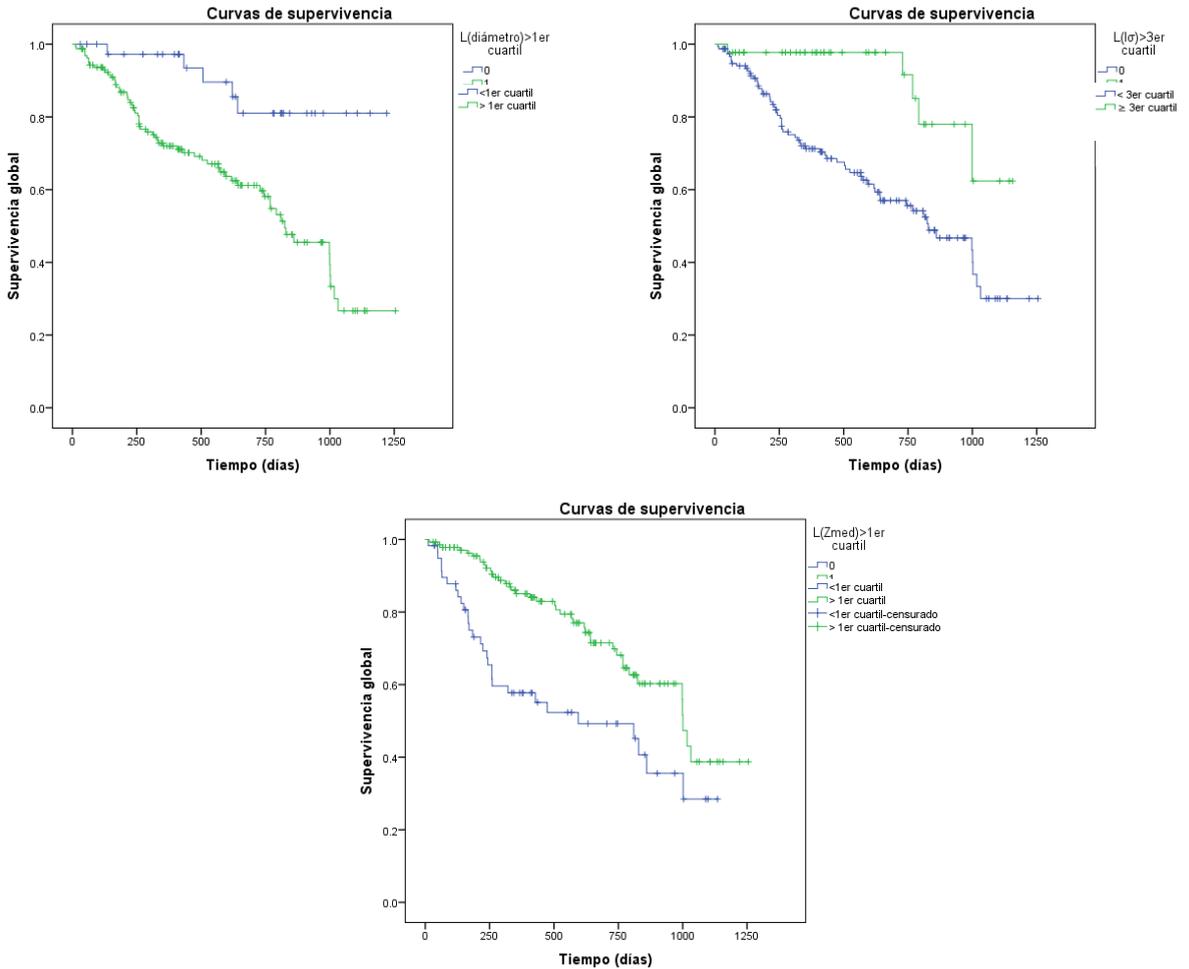


Figura 3.21. Curvas de supervivencia global de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED. Se ha utilizado como valor umbral para distinguir los dos grupos el cuartil (primero, segundo o tercero) de los parámetros que mejor separaban los tiempos medios de supervivencia.

Para el análisis multivariable mediante la regresión de Cox de la supervivencia global y sin progresión de enfermedad, se han introducido como covariables candidatas aquellas que poseían $p < 0,05$ en la prueba univariable de Mantel – Cox para alguno de los umbrales estudiados. Éstas incluyen tanto características anatomopatológicas del tumor que lo distinguen entre diversos grupos (tipo, TNMc, grado...) (tabla 3.33) como variables cuantitativas de

TCED (tablas 3.36). En las variables que las distinguen entre grupos, sólo se han incluido aquellas que presentaban al menos 10 casos en cada rama. Para la evaluación de la influencia del tipo de tumor y del TNMc, se han creado 4 variables *dummy* (con valor binario 0 – 1). Dichas variables han sido introducidas para identificar los casos particulares de tipo adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y metástasis; y de TNMc de bajo riesgo (hasta IIIA incluido) vs. alto riesgo (por encima de IIIA).

La tabla 3.39 resume las variables candidatas que se han introducido inicialmente en el modelo para realizar la regresión de Cox.

Covariables iniciales supervivencia global	Covariables iniciales supervivencia ILP
L(A)	L(A)
L(B)	L(B)
L(C)	L(R ²)
L(R ²)	L(Z _{min})
L(Z _{med})	L(Z _{med})
L(Z _σ)	L(Z _σ)
L(UH _{med})	L(UH _{med})
L(UH _{máx})	L(UH _{máx})
L(UH _σ)	L(UH _σ)
L(volumen)	L(I _{min})
Grado	L(I _{med})
Necrosis	L(I _σ)
Dummy tipo epidermoide	L(volumen) Grado
Dummy tipo ADC	Necrosis
Dummy tipo metástasis	Dummy tipo SCC
Dummy TNMc	Dummy tipo ADC Dummy tipo metástasis Dummy TNMc

Tabla 3.39. Covariables iniciales en el modelo de regresión de Cox para la supervivencia global y sin progresión de enfermedad.

3. Resultados

El resultado de la regresión de Cox revela que las variables que afectan de manera significativa a la supervivencia sin progresión de enfermedad son: L(A) y la variable *dummy* TNMc \leq IIIA *vs.* $>$ IIIA; y las que afectan a la supervivencia global: L(A), L(Z_σ), L(UH_{máx}), grado tumoral y la variable *dummy* TNMc \leq IIIA *vs.* $>$ IIIA.

En las tablas 3.40 y 3.41 se recogen los parámetros de la regresión de Cox para la supervivencia sin progresión de enfermedad y global.

	β	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(A)	0,009	0,002	1,009	1,003 – 1,015
Dummy TNMc	2,021	< 0,001	7,543	2,708 – 21,008

Tabla 3.40. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión de Cox de la supervivencia sin progresión de enfermedad.

	B	Sig.	Exp(β)	Exp(β) N.C. 95%
L(A)	0,050	0,009	1,051	1,012 - 1,096
L(Z_σ)	3,756	0,023	42,770	1,685 – 1092,36
L(UH _{máx})	-0,015	0,068	0,985	0,970 – 1,001
Grado	2,193	0,006	8,963	1,885 – 42,618
Dummy TNMc	1,967	0,056	7,148	0,951 – 53,709

Tabla 3.41. Variables estadísticamente significativas para el modelo de regresión de Cox de la supervivencia global.

3.4.2. Grupo de pacientes con TNMc \leq IIIA tratados exclusivamente con cirugía

En los apartados 3.4.2 y 3.4.3 se analizan por separado los grupos con TNMc \leq IIIA y TNMc \geq IIIB. La razón de esta división de la población

responde al objetivo del tratamiento (con intención curativa el primer grupo y paliativa el segundo). La figura 3.22 muestra el distinto comportamiento de estos grupos, a través de sus curvas de supervivencia libre de progresión de la enfermedad y global.

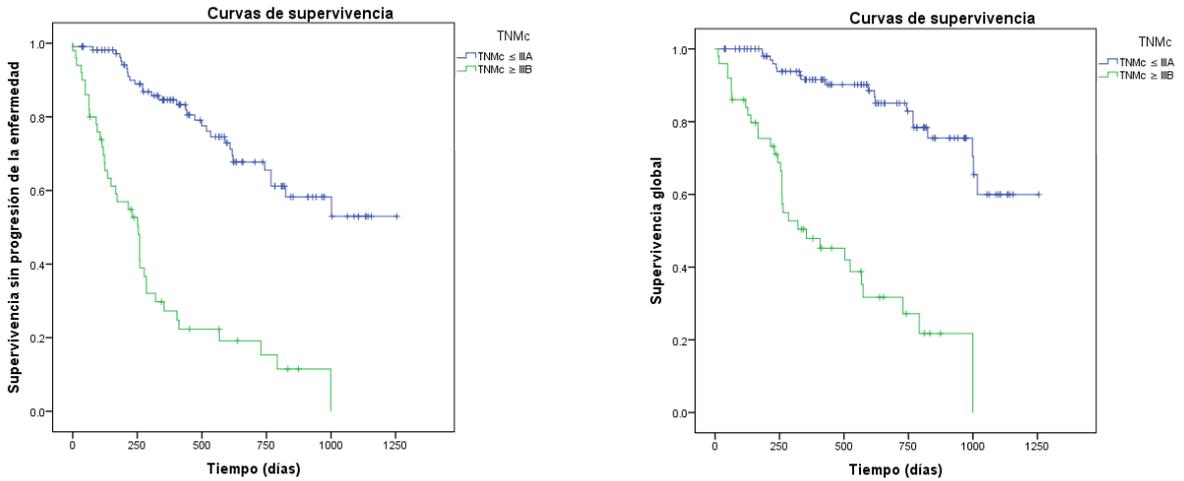


Figura 3.22. Supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y global (derecha) de los grupos de pacientes con $TNMc \leq IIIA$ y $TNMc \geq IIIB$.

El tiempo (media \pm desviación estándar) del ILP para el grupo con $TNMc \leq IIIA$ es de 910 ± 50 días (N.C. 95%: 820 – 1010 días); mientras que para los pacientes con $TNMc \geq IIIB$ es de 330 ± 50 días (N.C. 95%: 240 – 420 días). En lo que respecta a la supervivencia global, la población con $TNMc \leq IIIA$ presenta un tiempo (media \pm desviación estándar) de 1040 ± 40 días (N.C. 95% 960 – 1120 días); y el grupo con $TNMc \geq IIIB$ de 470 ± 50 días (N.C. 95% 120 – 590 días).

En las tablas 8.1, 8.2, 8.3 y 8.4 situadas en el anexo 8.5 se detalla la descripción, los hallazgos histopatológicos, los biomarcadores moleculares y estadificación tumoral de la población del subgrupo de pacientes con $TNMc \leq IIIA$ tratados exclusivamente con cirugía.

3. Resultados

La figura 3.23 resume las curvas de supervivencia global y sin progresión de enfermedad para este subgrupo de pacientes. El tiempo (media \pm desviación estándar) para la supervivencia libre de enfermedad es de 1150 ± 40 días (N.C. 95%: 1070 – 1240 días); mientras que para la supervivencia global es de 1230 ± 20 días (N.C. 95% 1190 – 1280 días).

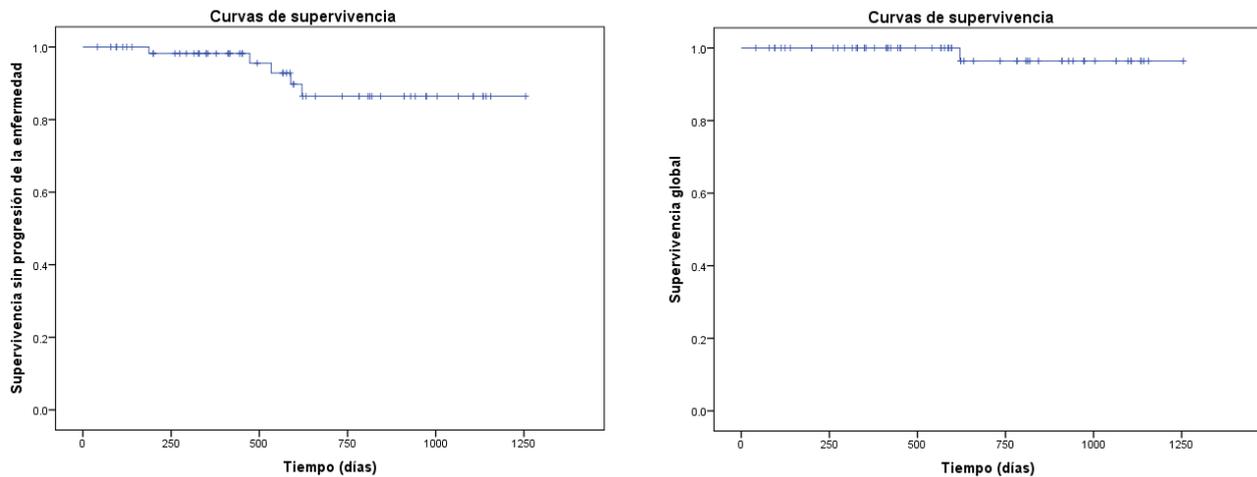


Figura 3.23. Supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y global (derecha) en el grupo de pacientes con TNMc \leq IIIA.

Se ha evaluado la influencia con el modelo Mantel – Cox de las características del paciente (sexo y hábito tabáquico) y de la lesión (tipo, patrón, grado, necrosis, TNMc, y marcadores biomoleculares KRAS, EFGR y Ki67). La tabla 3.42 recoge el resultado de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de estas variables de distinguir pacientes según su supervivencia global y sin progresión de enfermedad.

No se ha podido calcular el tiempo medio de supervivencia sin progresión de enfermedad para los distintos estadios de TNMc (única variable que ha resultado estadísticamente significativa), debido a que no se han producido sucesos (progresión de enfermedad) para los pacientes con estadios

IA y IIA. En la figura 3.24 se muestra las curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad para esta variable TNMc.

Variable (lesión)	p endpoint: progresión	p endpoint: muerte
Sexo	0,107	0,491
Hábito tabáquico	0,726	0,513
Tipo	0,852	0,641
Patrón	0,864	0,731
Grado	0,352	0,535
Necrosis	0,466	0,564
EFGR	0,709	†
KRAS	0,070	0,273
Ki67 (1er cuartil)	0,643	0,423
Ki67 (mediana)	0,292	0,296
Ki67 (3er cuartil)	0,852	0,646
TNMc	< 0,001*	†

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

†No se puede calcular por falta de suficientes eventos (progresión de enfermedad o muerte) en alguna de las ramas.

Tabla 3.42. Valor de significación en la prueba de Mantel – Cox para los parámetros clínicos en la distinción de la supervivencia de las poblaciones.

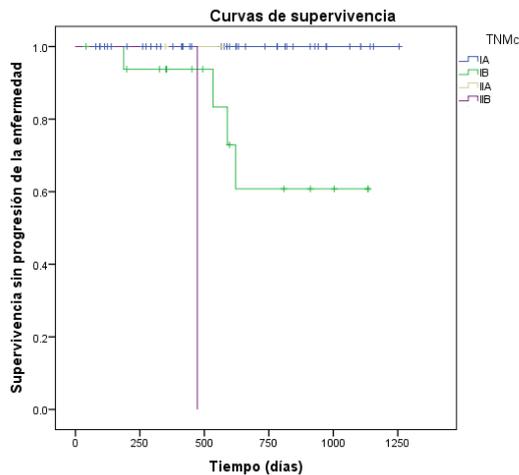


Figura 3.24. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según su TNMc.

3. Resultados

En la tabla 3.43 se resume el valor de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de las variables de TCED en la distinción de grupos según su supervivencia global y sin progresión de enfermedad. Al estudiar 3 valores umbrales para cada una de las 18 variables, la corrección de Bonferroni proporciona un valor estadísticamente significativo para $p = 0,05 / (3 \times 18) = 0,0092$. Así, tomaremos como estadísticamente significativos aquellos casos con $p < 0,001$.

Variable (lesión)	P Endpoint: Progresión de enfermedad			P Endpoint: muerte		
	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil
L(A)	0,008	0,070	0,519	0,248	0,564	0,683
L(B)	0,826	0,765	0,810	0,641	0,352	0,180
L(C)	0,027	0,161	0,419	0,729	0,491	0,214
L(R ²)	0,950	0,163	0,950	0,248	0,641	0,248
L(UH _{min})	0,200	0,140	0,499	0,602	0,283	0,114
L(UH _{med})	0,011	0,075	0,519	0,248	0,564	0,683
L(UH _{máx})	0,027	0,103	0,709	0,317	0,527	0,641
L(UH σ)	0,368	0,025	0,054	0,782	0,146	0,386
L(diámetro)	0,211	0,039	0,354	0,352	0,456	0,729
L(volumen)	0,266	0,055	0,160	0,317	0,421	0,782
L(I _{min})	0,041	0,235	0,211	0,564	0,491	0,564
L(I _{med})	0,826	0,765	0,767	0,641	0,352	0,180
L(I _{máx})	0,669	0,895	0,824	0,146	0,456	0,641
L(I σ)	0,609	0,441	0,285	0,683	0,564	0,386
L(Z _{min})	0,328	0,328	0,104	0,407	0,407	0,443
L(Z _{med})	0,563	0,181	0,230	0,677	0,480	0,335
L(Z _{máx})	0,935	0,768	0,531	0,036	0,264	0,554
L(Z σ)	0,250	0,989	0,904	0,593	0,371	0,228

Tabla 3.43. Valor de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de separar las poblaciones entre grupos con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad para diversos valores umbrales de los parámetros de TCED de la lesión.

Ninguna de las variables de TCED resultó estadísticamente significativa, probablemente debido a la menor muestra de pacientes (63 pacientes en este subgrupo). Sin embargo, hay varias variables que muestran una cierta tendencia a separar las poblaciones según su riesgo; y es posible que, con un mayor tiempo de seguimiento y una muestra más completa, éstas alcancen un valor de significancia estadística. Por ello, se muestra en las tablas 3.44 y 3.45 los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango (N.C. 95%) en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; de las variables de TCED que las distinguen con valor $p < 0,05$.

3. Resultados

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media $\pm \sigma$ (días))	N.C. 95% (días)
L(A)		
< 1er cuartil	†	†
\geq 1er cuartil	1040 \pm 100	830 – 1250
L(C)		
< 1er cuartil	770 \pm 120	530 – 1000
\geq 1er cuartil	1190 \pm 40	1110 – 1260
L(UH _{med})		
< 1er cuartil	†	†
\geq 1er cuartil	1040 \pm 80	870 – 1200
L(UH _{máx})		
< 1er cuartil	†	†
\geq 1er cuartil	1060 \pm 80	920 – 1210
L(UH _{σ})		
< mediana	1000 \pm 100	840 – 1210
\geq mediana	1130 \pm 20	1080 – 1180
L(diámetro)		
< mediana	1130 \pm 30	1070 – 1180
\geq mediana	1040 \pm 90	870 – 1220
L(I _{mín})		
< 1er cuartil	930 \pm 100	720 – 1130
\geq 1er cuartil	1200 \pm 40	1120 – 1240

†No se ha podido calcular tiempos medios de supervivencia porque en dicha rama no se han producido sucesos (progresión de enfermedad)

Tabla 3.44. Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
$L_i(Z_{\text{máx}})$		
< 1er cuartil	†	†
\geq 1er cuartil	880 \pm 60	770 - 990

†No se ha podido calcular tiempos medios de supervivencia porque en dicha rama no se han producido sucesos (muerte)

Tabla 3.45. Supervivencia global de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

En las figuras 3.25 y 3.26 se muestran las curvas de supervivencia global y sin progresión de enfermedad de las variables anteriores.

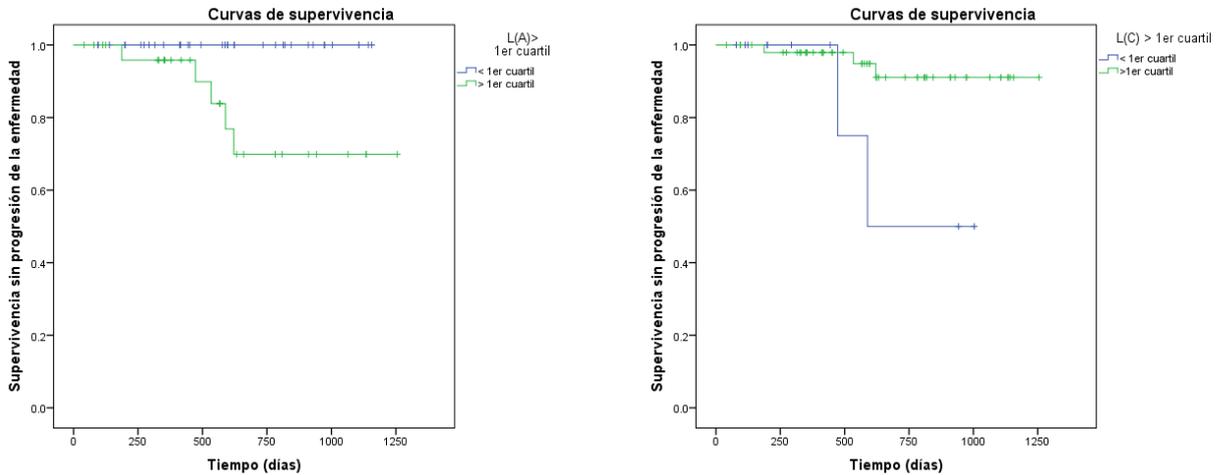


Figura 3.25. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED (continúa).

3. Resultados

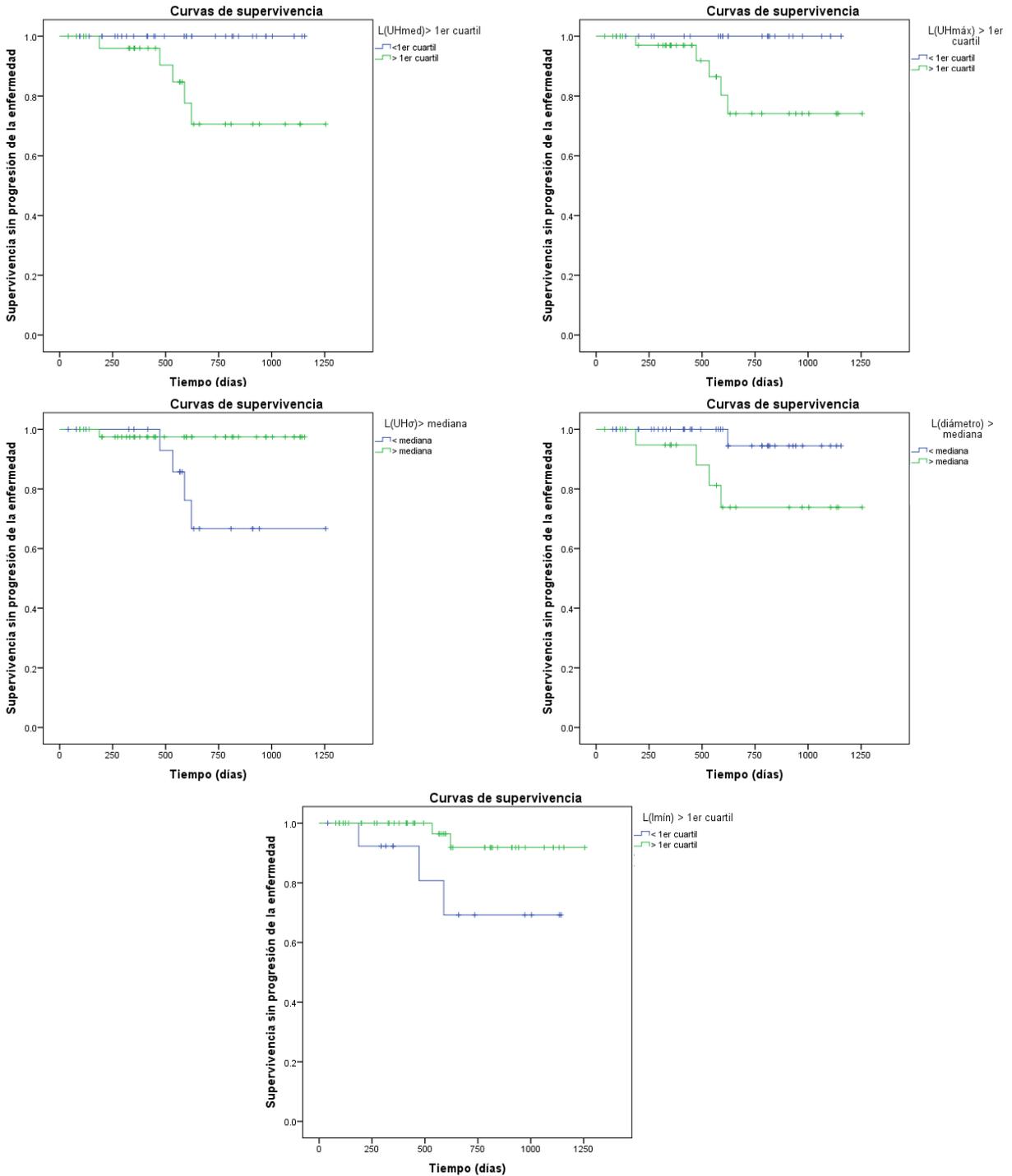


Figura 3.25. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

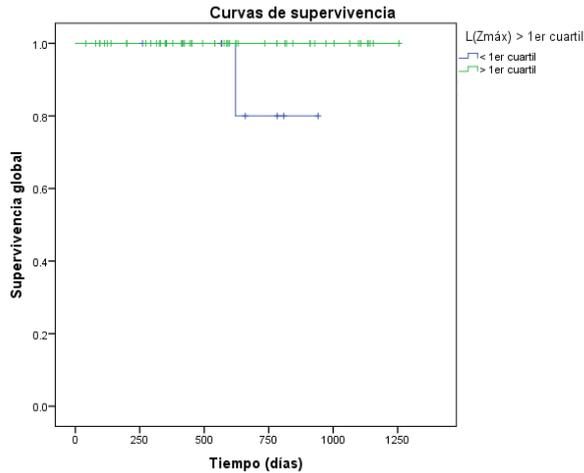


Figura 3.26. Curvas de supervivencia global de las poblaciones separadas por los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

Como la muestra de pacientes con estadio \leq IIIA tratados exclusivamente con cirugía en nuestra población es sólo de 63 pacientes, no se ha procedido a la realización de un estudio multivariable.

3.4.3. Grupo de pacientes con TNMc > IIIA

En las tablas 8.1, 8.2, 8.3 y 8.4 situadas en el anexo 8.5 se detalla la descripción, los hallazgos histopatológicos, los biomarcadores moleculares y estadificación tumoral de la población del subgrupo de pacientes con TNMc > IIIA.

La figura 3.27 resume las curvas de supervivencia global y de supervivencia sin progresión de enfermedad para el grupo general de pacientes con estadio TNMc \geq IIIB. El tiempo (media \pm desviación estándar) para la supervivencia sin progresión de enfermedad es de 330 ± 50 días (N.C. 95%: 240

3. Resultados

– 420 días); y para la supervivencia global es de 470 ± 50 días (N.C. 95% 370 – 580 días).

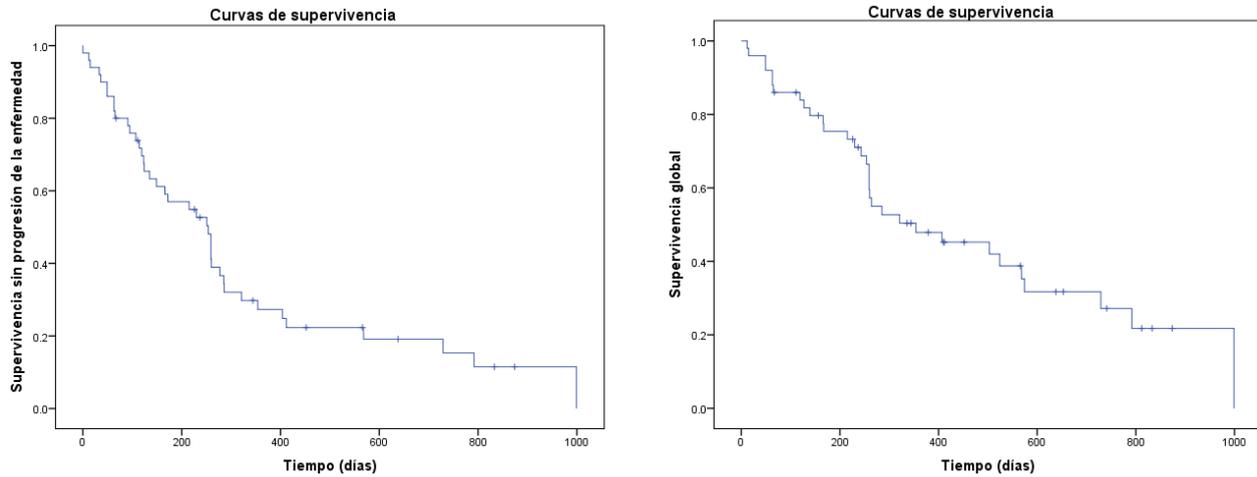


Figura 3.27. *Supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y global (derecha) correspondiente al grupo con TNMc IIIb y IV.*

Se ha evaluado la influencia con el modelo Mantel – Cox de las características del paciente (sexo y hábito tabáquico) y de la lesión (tipo, patrón, grado, necrosis, TNMc, y marcadores biomoleculares KRAS, EFGR y Ki67). La tabla 3.46 recoge el resultado de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de estas variables en la distinción de poblaciones con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad.

Variable (lesión)	p endpoint: progresión	P endpoint: muerte
Sexo	0,261	0,316
Hábito tabáquico	0,324	0,423
Tipo	0,905	0,520
Patrón	0,036*	0,373
Grado	0,552	0,006*
Necrosis	0,519	0,733
EFGR	0,048*	0,105
KRAS	0,791	0,542
Ki67 (1er cuartil)	0,202	0,344
Ki67 (mediana)	0,018*	0,185
Ki67 (3er cuartil)	0,098	0,794
TNMc	0,262	0,040*

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Tabla 3.46. Valor de significación en la prueba de Mantel – Cox para los parámetros clínicos en la distinción de la supervivencia de las poblaciones.

En las tablas 3.47 y 3.48 se muestran los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango con N.C. 95% de las poblaciones en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; respectivamente, de las variables anteriores que resultaron estadísticamente significativas.

3. Resultados

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Patrón		
Lepídico	†	†
Acina	†	†
Mucosecretor	150 \pm 40	80 - 230
Otros	300 \pm 90	130 - 470
EFGR		
Positivo	280 \pm 70	150 - 410
Negativo	700 \pm 90	520 - 890
Ki67		
< mediana	420 \pm 80	260 - 580
> mediana	130 \pm 40	60 - 210

†No se ha podido calcular tiempos medios de supervivencia porque en dicha rama no se han producido sucesos (progresión de enfermedad)

Tabla 3.47. *Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características.*

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia (media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Grado		
1	600 \pm 120	370 – 820
2	660 \pm 110	450 – 870
3	130 \pm 50	40 – 220
4	220	–
TNMc		
IIIB	560 \pm 50	460 - 660
IVA	600 \pm 190	230 - 970
IVB	350 \pm 50	240 - 460

Tabla 3.48. Supervivencia global de la enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características.

En las figuras 3.28 y 3.29 se muestran las curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad y global; respectivamente, para las variables estadísticamente significativas.

3. Resultados

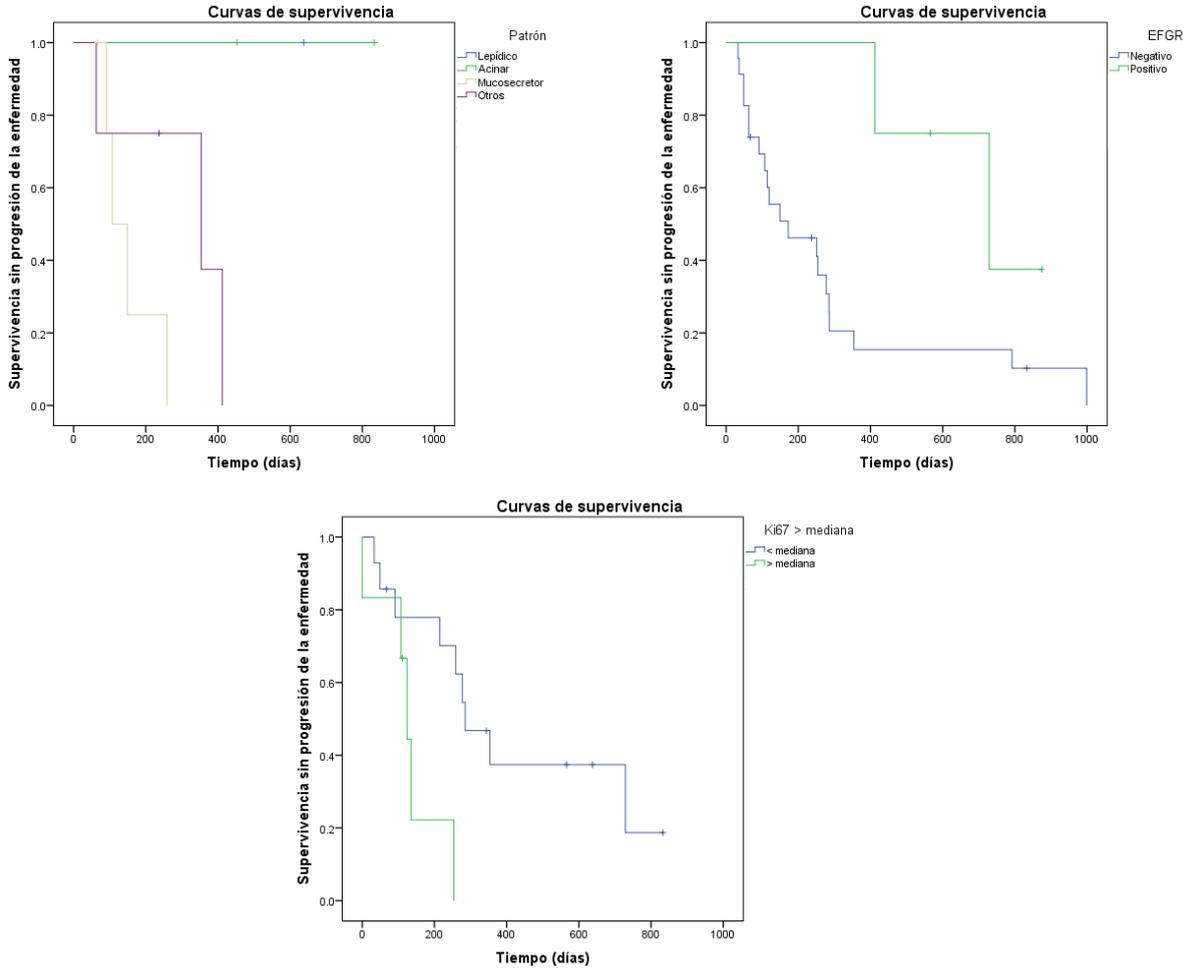


Figura 3.28. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

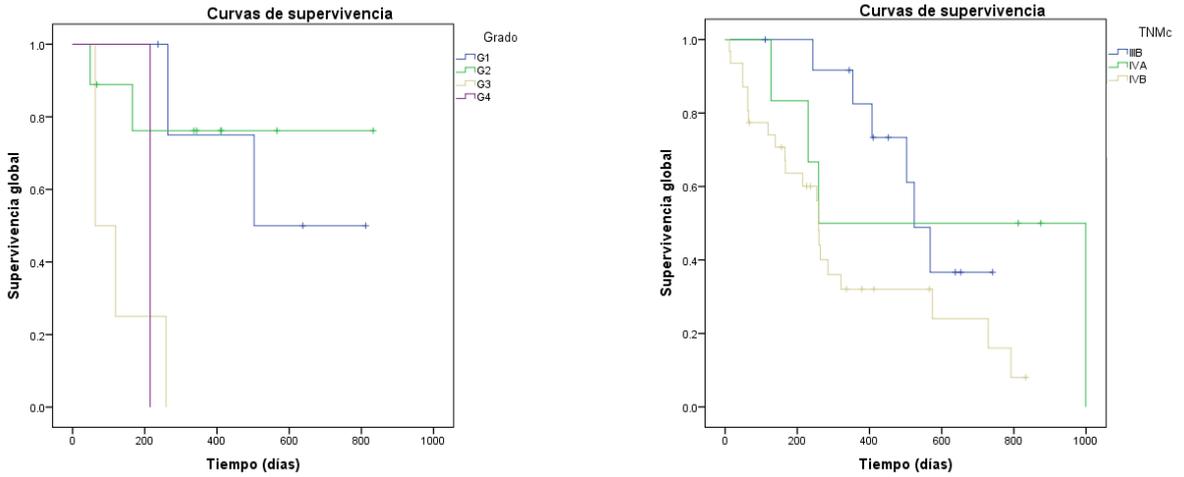


Figura 3.29. Curvas de supervivencia global de enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

En la tabla 3.49 se resume el resultado de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de las variables de TCED referidas a la lesión en la distinción de grupos según su supervivencia global y sin progresión de enfermedad. Al estudiar 3 valores umbrales para cada una de las 18 variables, la corrección de Bonferroni proporciona un valor estadísticamente significativo de $p = 0,05 / (3 \times 18) = 0,00092$. Así, tomaremos como estadísticamente significativos aquellos casos con $p < 0,001$.

$L(Z_{med})$ discrimina de manera estadísticamente significativa las poblaciones con distinta supervivencia sin progresión de enfermedad ($p < 0,001$); mientras que para la supervivencia global se queda en $p = 0,003$. Sin embargo, la tendencia de $L(Z_{med})$ para distinguir distintos grupos de riesgo es clara, y probablemente no llega al valor significativo en la diferenciación de la supervivencia global por el pequeño tamaño de la muestra (50 pacientes) y al escaso tiempo relativo de seguimiento. Por ello, se muestra en las tablas 3.50 y 3.51 los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el

3. Resultados

rango (N.C. 95%) de las poblaciones en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; respectivamente.

Variable (lesión)	P Endpoint: Progresión de enfermedad			P Endpoint: muerte		
	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil
L(A)	0,521	0,365	0,483	0,088	0,255	0,955
L(B)	0,009	0,143	0,679	0,015	0,161	0,481
L(C)	0,337	0,972	0,650	0,550	0,882	0,707
L(R ²)	0,636	0,327	0,636	0,508	0,944	0,508
L(UH _{min})	0,131	0,134	0,989	0,689	0,903	0,629
L(UH _{med})	0,521	0,800	0,262	0,088	0,971	0,401
L(UH _{máx})	0,562	0,621	0,325	0,150	0,415	0,631
L(UH σ)	0,322	0,699	0,271	0,210	0,877	0,130
L(diámetro)	0,122	0,805	0,715	0,207	0,798	0,496
L(volumen)	0,122	0,739	0,591	0,207	0,693	0,561
L(I _{min})	0,180	0,396	0,456	0,629	0,196	0,189
L(I _{med})	0,021	0,143	0,679	0,005	0,161	0,481
L(I _{máx})	0,876	0,487	0,639	0,852	0,652	0,519
L(I σ)	0,564	0,204	0,246	0,338	0,177	0,163
L(Z _{min})	0,048	0,048	0,202	0,028	0,028	0,512
L(Z _{med})	<0,001*	0,054	0,078	0,003	0,064	0,297
L(Z _{máx})	0,962	0,220	0,974	0,801	0,315	0,614
L(Z σ)	0,469	0,955	0,419	0,499	0,755	0,894

Tabla 3.49. Valor de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de separar las poblaciones entre grupos con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad para diversos valores umbrales de los parámetros de TCED referidos a la lesión.

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media $\pm \sigma$) (días)	N.C. 95% (días)
$L(Z_{med})$		
< 1er cuartil	160 \pm 30	110 – 210
\geq 1er cuartil	460 \pm 70	320 – 600

Tabla 3.50. Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia (media $\pm \sigma$) (días)	N.C. 95% (días)
$L(Z_{med})$		
< 1er cuartil	300 \pm 60	190 – 410
\geq 1er cuartil	590 \pm 70	460 - 730

Tabla 3.51. Supervivencia global de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED.

En la figura 3.30 se muestran las curvas de supervivencia global y sin progresión de enfermedad separadas según el valor del parámetro de $L(Z_{med})$.

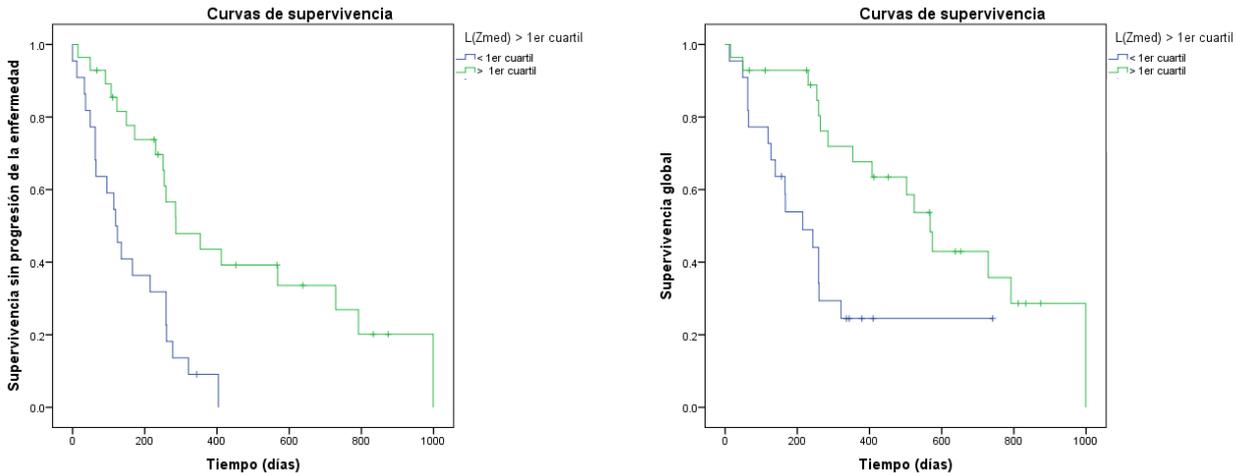


Figura 3.30. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y de supervivencia global (derecha) de las poblaciones separadas según el valor del parámetro $L(Z_{med})$ tomando como umbral el del primer cuartil de la muestra.

3. Resultados

3.4.4. Grupo de pacientes que han recibido radioterapia con intención curativa

En las tablas 8.1, 8.2, 8.3 y 8.4 situadas en el anexo 8.5 se detalla la descripción, los hallazgos histopatológicos, los biomarcadores moleculares y estadificación tumoral de la población del subgrupo de pacientes sometidos a tratamiento de radioterapia con intención curativa. En la tabla 8.6 se resumen las características del tratamiento de radioterapia.

La figura 3.31 muestra las curvas de supervivencia global y sin progresión de enfermedad para este subgrupo. El tiempo (media \pm desviación estándar) para la supervivencia libre de enfermedad es de 580 ± 60 días (N.C. 95%: 460 – 690 días); y para la supervivencia global es de 760 ± 50 días (N.C. 95%: 650 – 860 días).

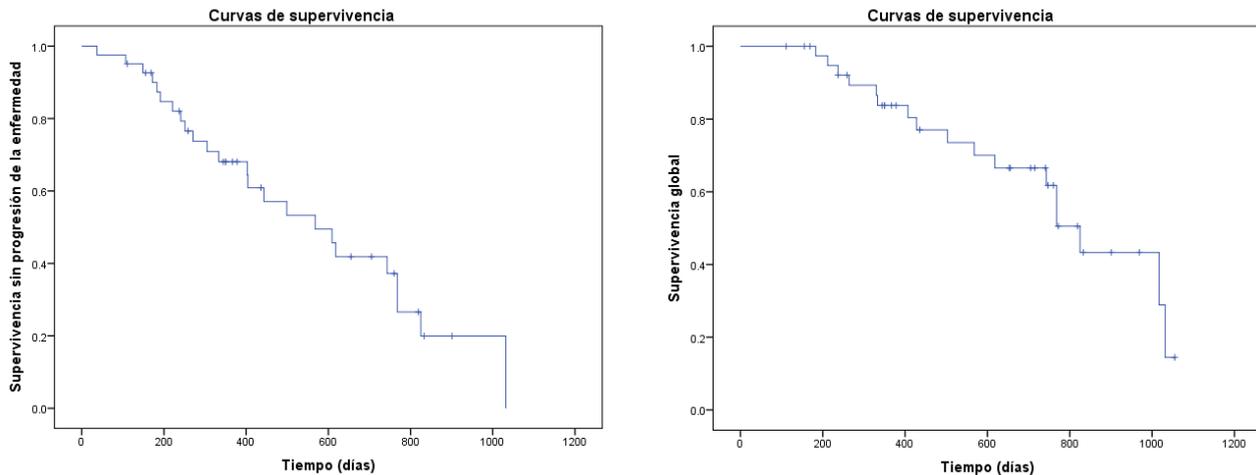


Figura 3.31. *Supervivencia sin progresión de enfermedad (izquierda) y global (derecha) correspondiente al grupo tratados con radioterapia.*

Se ha evaluado la influencia de las características del individuo (sexo y hábito tabáquico) y de la lesión (tipo, patrón, grado, necrosis, TNMc, y

marcadores biomoleculares KRAS, EGFR y Ki67) en la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento radioterápico. También se evaluó si el tipo de irradiación (estereotáctica o convencional) influyó en la supervivencia. La tabla 3.52 recoge el resultado de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de estas variables en la distinción de poblaciones con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad.

Variable (lesión)	p endpoint: progresión	P endpoint: muerte
Sexo	0,435	0,309
Hábito tabáquico	0,628	0,808
Tipo	0,747	0,950
Patrón	0,016*	0,982
Grado	0,007*	0,001*
Necrosis	0,735	0,748
EGFR	0,688	0,484
KRAS	0,083	0,083
Ki67 (1er cuartil)	0,202	0,424
Ki67 (mediana)	0,329	0,302
Ki67 (3er cuartil)	0,701	0,320
TNMc	0,321	0,630
Estereotaxia o RT convencional	0,470	974

*Estadísticamente significativo $p < 0,05$

Tabla 3.52. Valor de significación en la prueba de Mantel – Cox para los parámetros clínicos en la distinción de la supervivencia de las poblaciones.

En las tablas 3.53 y 3.54 se muestran los tiempos medios de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango con N.C. 95% de las poblaciones en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; respectivamente, según el valor de las variables anteriores que resultaron estadísticamente significativas.

3. Resultados

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia	
	(media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Patrón		
Sólido	440	-
Acinar	660 \pm 140	380 - 940
Papilar	770	-
Mucosecretor	180 \pm 50	80 - 270
Otros	†	†
Grado		
G1	200 \pm 60	90 - 310
G2	640 \pm 80	490 - 780
G3	260 \pm 50	170 - 360

†No se ha podido calcular tiempos medios de supervivencia porque en dicha rama no se han producido sucesos (progresión de enfermedad)

Tabla 3.53. Supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características clínicas que la distinguen significativamente.

Variable (lesión)	Tiempo supervivencia	
	(media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
Grado		
1	380 \pm 120	150 - 620
2	910 \pm 70	770 - 1050
3	280 \pm 60	170 - 390

Tabla 3.54. Supervivencia global de la enfermedad de las poblaciones separadas según el valor de las características clínicas que la distinguen significativamente.

En las figuras 3.32 y 3.33 se muestra las curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad y de supervivencia global; respectivamente, para las variables estadísticamente significativas.

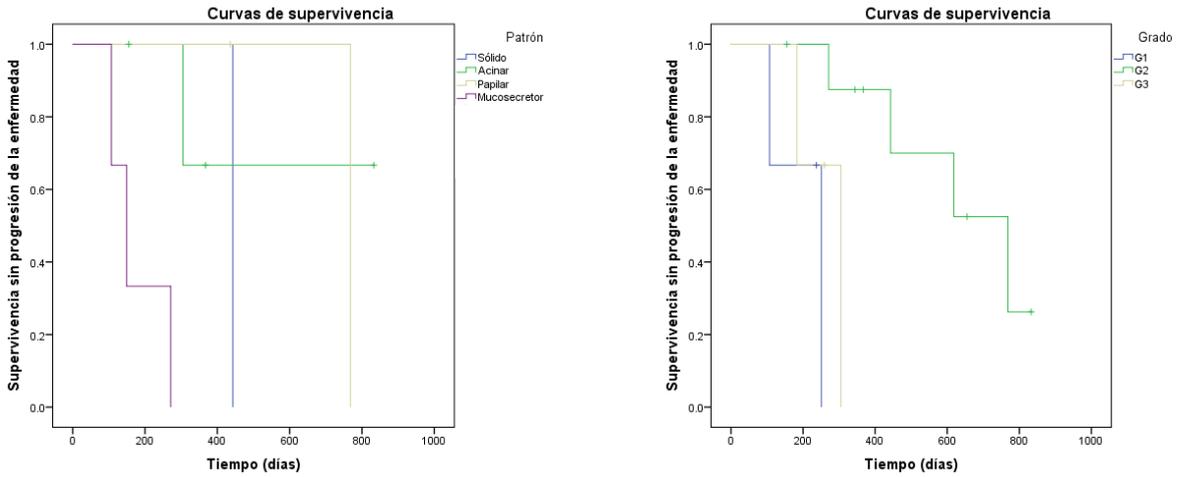


Figura 3.32. Curvas de supervivencia sin progresión de enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

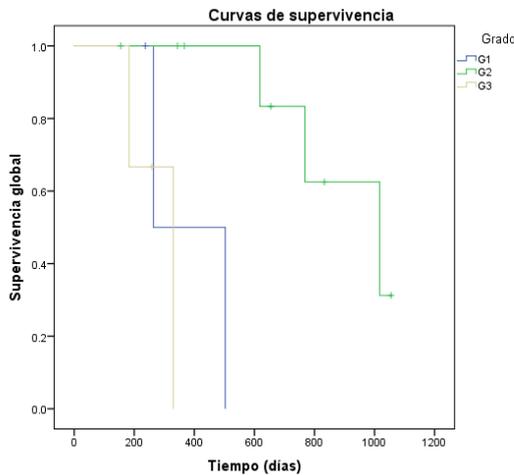


Figura 3.33. Curvas de supervivencia global de la enfermedad de las poblaciones separadas según las características tumorales.

En la tabla 3.55 se resume el resultado de la prueba de Mantel – Cox para las variables de TCED referidas a la lesión en la distinción de grupos con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad. Al estudiar 3 valores umbrales para cada una de las 18 variables, la corrección de Bonferroni

3. Resultados

proporciona un valor estadísticamente significativo de $p = 0,05 / (3 \times 18) = 0,00092$. Así, tomaremos como estadísticamente significativos aquellos casos con $p < 0,001$.

Variable (lesión)	P Endpoint: Progresión de enfermedad			P Endpoint: muerte		
	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil	Umbral 1er cuartil	Umbral mediana	Umbral 3er cuartil
L(A)	0,816	0,971	0,448	0,654	0,357	0,498
L(B)	0,458	0,410	0,137	0,100	0,881	0,525
L(C)	0,789	0,270	0,354	0,713	0,924	0,759
L(R ²)	0,288	0,768	†	0,677	0,729	†
L(UH _{min})	0,590	0,701	0,648	0,343	0,862	0,474
L(UH _{med})	0,816	0,465	0,957	0,654	0,688	0,280
L(UH _{máx})	0,833	0,847	0,907	0,564	0,883	0,827
L(UH _σ)	0,828	0,956	0,738	0,552	0,226	0,927
L(diámetro)	0,237	0,372	0,592	0,399	0,766	0,562
L(volumen)	0,315	0,313	0,699	0,828	0,776	0,552
L(I _{min})	0,598	0,929	0,944	0,795	0,502	0,230
L(I _{med})	0,407	0,257	0,137	0,027	0,341	0,525
L(I _{máx})	0,312	0,605	0,114	0,542	0,177	0,007
L(I _σ)	0,920	0,800	0,784	0,304	0,807	0,654
L(Z _{min})	0,809	0,809	0,448	0,396	0,396	0,363
L(Z _{med})	0,344	0,052	†	0,085	0,331	†
L(Z _{máx})	0,331	0,373	0,086	0,907	0,556	0,455
L(Z _σ)	0,896	0,224	0,974	0,989	0,561	0,449

† En esta población de 41 pacientes ninguno de ellos posee un parámetro de L(R²) ni de L(Z_{med}) con un valor superior a los respectivos del tercer cuartil de la población global.

Tabla 3.55. Valor de la prueba de Mantel – Cox para la capacidad de separar las poblaciones entre grupos con distinta supervivencia global y sin progresión de enfermedad para diversos valores umbrales de los parámetros de TCED referidos a la lesión.

Ninguna de las variables analizadas discrimina de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$) las poblaciones con distinta supervivencia sin progresión de enfermedad o global, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra (41 pacientes) y al escaso tiempo de seguimiento. La variable $L(I_{\text{máx}})$ parece estar próxima al valor de significancia estadística al distinguir la supervivencia global ($p = 0,007$). Por ello, se muestra en la tabla 3.56 el tiempo medio de supervivencia (media \pm desviación estándar) y el rango (N.C. 95%) de las poblaciones separadas por el valor del tercer cuartil de $L(I_{\text{máx}})$ para la supervivencia global.

Variable (lesión) y umbral	Tiempo supervivencia	
	(media \pm desviación estándar) (días)	N.C. 95% (días)
$L(I_{\text{máx}})$		
< 3er cuartil	840 \pm 60	720 – 950
\geq 3er cuartil	570 \pm 90	360 – 780

Tabla 3.56. Supervivencia global de las poblaciones separadas según el valor de los parámetros estadísticamente significativos de TCED

En la figura 3.34 se muestran las curvas de supervivencia para la supervivencia global de $L(I_{\text{máx}})$ separando los grupos en el valor del tercer cuartil de la población.

3. Resultados

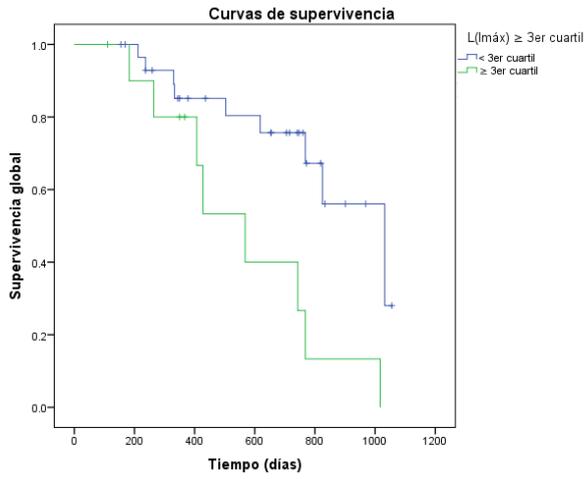


Figura 3.34. Curvas de supervivencia global de las poblaciones separadas por el valor del parámetro de TCED $L(máx)$.

Capítulo 4

4. Discusión

En el presente trabajo, hemos investigado la relación de parámetros cuantitativos obtenidos de forma reproducible y robusta mediante TCED en el diagnóstico y caracterización del cáncer de pulmón.

Los tumores forman en el proceso de crecimiento nuevas conexiones vasculares que le suministra los nutrientes necesarios. Estas redes vasculares tumorales poseen características diferentes a la normal, siendo más irregulares [110, 111]. Como hipótesis de partida hemos considerado que la TCED podría caracterizar dicha angiogénesis evaluando una serie de parámetros cuantitativos en la tumoración. Así, estudiando la lesión en los estudios de atenuación, captación de yodo, número atómico efectivo y curvas espectrales, se podrían obtener detalles de la angiogénesis; que asimismo podría estar relacionada con el fenotipo tumoral. Esta relación con el fenotipo es la que nos indicaría características tumorales como las que relacionamos en nuestro estudio.

En este apartado se compararán nuestros resultados con los de otros estudios similares cuantitativos que se han realizado con TC y TCED (incluyendo perfusión y análisis de texturas). Sólo en los casos en que la técnica primaria de elección sea la RM o la PET, se comparará con ellas para poder evaluar la bondad de la TCED. Sobre la capacidad de la TCED para sustituir a estudios de PET, Schmid-Bindert *et al* han propuesto [112] que la TCED podría

4. Discusión

servir como una técnica valiosa de imagen funcional similar a la PET, pues el contenido en yodo que absorbe la lesión se correlacionaba con el valor del SUV de ^{18}F FDG-PET-CT.

A continuación, se realizan las consideraciones oportunas sobre los métodos empleados y sobre los resultados obtenidos.

4.1 Consideraciones sobre los métodos empleados

4.1.1 Respecto a la población incluida en el estudio

El presente estudio analiza una población que incluye un gran espectro de lesiones, tanto de naturaleza benigna como tumoral. En nuestra muestra de pacientes, las lesiones benignas incluyen lesiones inflamatorias, carcinoides, granulomas, y otros tumores benignos; y las malignas adenocarcinoma, metástasis, carcinoma epidermoide, LCLC y SCLC. Otros estudios similares como los de Hou et al [3], Wang et al [5] o Zhang et al [113] simplemente tratan con casos de neumonía *vs.* carcinoma epidermoide y adenocarcinoma de pulmón.

En nuestra población también varía más ampliamente el tamaño y volumen de las lesiones pulmonares frente a otros estudios [3, 4], mientras que en otros ni siquiera ha sido reportado [5]. Asimismo, tampoco se ha excluido ningún caso de la muestra debido a la geometría o localización anatómica del tumor como el contacto mediastínico; mientras que otros análisis trataban sólo con lesiones periféricas [4, 113].

También es destacable que la muestra evaluada pertenece a un grupo con alta sospecha de presentar cáncer de pulmón, lo que puede considerarse un sesgo en el análisis.

4.1.2 Respecto al protocolo de TCED

Se ha realizado el estudio GSI correspondiente a la fase arterial tras la inyección de contraste, pues refleja la vascularización de la misma y el flujo de sangre que la recorre [5]. Otros estudios han evaluado la fase venosa [113], o incluso un cociente entre los resultados obtenidos en la fase arterial y venosa [114].

El protocolo de adquisición ha sido fijo con un CTDI_{vol} de 12,72 mGy por motivos de consistencia del estudio. En un futuro sería deseable la modulación de la dosis para adaptarse a las características de cada paciente.

4.1.3 Respecto al contorno de la lesión pulmonar

La reproducibilidad en la investigación biomédica es un tema que preocupa a la comunidad científica [115]. Una ventaja de nuestro estudio es el contorno semiautomático de la lesión, lo que presenta una excelente reproducibilidad como señalamos en el estudio de González-Pérez *et al* [109]. Hou *et al* [3], tomaron ROIs centrales y periféricas dentro de cada lesión, y 25 casos de un total de 117 tuvieron que ser excluidos debido a que las lesiones presentaban formas no redondas u ovaladas. El método seguido en este trabajo supera esta limitación. La reproducibilidad de algunos estudios es incierta, ya que requiere que se tomen ROIs esféricas tan grandes como sea posible dentro de la lesión [4, 5], o una ROI seleccionada en un área homogénea del nódulo [3]. En el estudio de Lin *et al* [116], la ROI abarcaba aproximadamente 1/3 – 2/3 del área de la tumoración. Nuestras medidas de TCED se obtuvieron a partir del volumen completo de la lesión contorneada en todas las imágenes axiales. Otros trabajos que analizaron la TCED utilizaron ROIs en un solo plano axial [3, 9,

4. Discusión

115]. En nuestro conocimiento, sólo el presente estudio se ha planteado la reproducibilidad inter- e intra- observador.

Se ha relacionado la TCED con el cáncer de pulmón a partir de la cuantificación de los parámetros en la lesión principal en el pulmón, como por ejemplo en el estudio de la invasión ganglionar regional. Esta ha sido también la metodología seguida en el trabajo de Ito *et al* [114]. Otras aproximaciones, como la seguida por Tawkik *et al* [8] han relacionado la metástasis regional con TCED mediante la captación de yodo en los propios ganglios, en ese caso en la localización de cabeza y cuello. Así, postulamos que con nuestro método se están identificando los fenotipos tumorales que tienden a provocar metástasis; mientras que otros trabajos analizan la patología en los mismos ganglios [8].

4.1.4 Respecto a la metodología para la obtención de los parámetros

Este estudio ha tenido un carácter general, por lo que se han evaluado todas las variables cuantitativas de TCED posibles. Así, se han analizado las curvas espectrales, el estudio de atenuación convencional de UH, la captación de yodo y el número atómico efectivo. La parametrización de las curvas espectrales ha sido completa a lo largo de todo el rango de energía, mientras que en otros estudios se ha evaluado sólo la pendiente de la curva espectral entre ciertos valores de energía [3, 116]. Del resto de parámetros, hemos analizado los valores mínimos, medio, máximo y desviación típica de la estructura. Sólo la desviación típica tiene en cuenta la distribución espacial de estos parámetros. Para un análisis cuantitativo más sofisticado debería utilizarse un método como el de análisis de texturas, que queda como una línea futura de trabajo de esta Tesis Doctoral.

Es destacable que el algoritmo de reconstrucción para cuantificar la captación de yodo o el número atómico efectivo de las estructuras nos ha proporcionado algunos resultados incoherentes. Así, los valores de $L(I_{\min})$ en mg

/ cm^3 han sido < 0 para numerosos pacientes; y los de la mediana de $L(Z_{\min}) = 1$, cuando está bien establecido que el número atómico efectivo en el pulmón normal es aproximadamente $Z = 7,59$ [117]. Entendemos que este hecho parte de los algoritmos utilizados por el sistema en la reconstrucción, que en el caso del estudio de la captación de yodo se basa en la separación del par de materiales yodo – agua. El valor mínimo, al ser el valor extremo de una distribución, es muy dependiente los límites de cuantificación de los algoritmos y del diámetro de las lesiones [100, 118].

El estudio en término de las UH no es exclusivo de la TCED y es posible su realización mediante un escáner de TC convencional. Sin embargo, las imágenes de TCED poseen mejores características de ruido y contraste-detalle que un escáner de TC convencional. Por ello, debería verificarse si las relaciones de las UH, que se han encontrado significativas usando la técnica de TCED, seguirían siéndolo con un escáner de TC convencional.

En la primera parte del estudio (distinción benignidad-malignidad de las lesiones), se ha considerado además la utilidad de normalizar los resultados de los parámetros de la lesión con los obtenidos en la aorta y la MPV. Otros estudios de TCED han evaluado asimismo estas estructuras de normalización para la aorta [3, 116] y para la MPV [6]. En el presente estudio, tomado con un protocolo fijo de adquisición basado en un CTDI constante, se ha comprobado que normalizar o no los valores de la lesión es prácticamente irrelevante en la distinción benignidad-malignidad de las tumoraciones; por lo que se ha desechado la normalización en el resto de apartados. Además, el contorno de estas estructuras no es reproducible, como se ha descrito en el apartado 3.1.

4.1.5 Respecto a la metodología utilizada en el análisis estadístico

La distribución de los valores de los parámetros en la mayoría de las variables investigadas sigue una distribución no gaussiana, como se resume en el anexo 8.3. Por ello, se ha realizado una prueba U de Mann – Whitney a la hora de relacionarlas con pruebas dicotómicas como la benignidad-malignidad de la lesión. Algunos estudios [109, 119] han realizado transformaciones de estas variables para realizar el análisis estadístico con variables que se ajustan a una distribución más similar a la distribución gaussiana.

Dado el carácter exploratorio de la investigación y del gran número de parámetros estudiados, se ha realizado en todos los análisis pertinentes la corrección de Bonferroni para corregir el valor p que debe ser considerado como estadísticamente significativo.

4.1.6 Resumen de metodologías seguidas en los estudios publicados sobre la TCED en cáncer de pulmón

A lo largo de este apartado 4.1 se han analizado las distintas metodologías seguidas en otros estudios de TCED en cáncer de pulmón. Se observa que hay diferencias significativas en la muestra de lesiones, el protocolo de adquisición, la toma de contornos de la lesión, los casos excluidos, los parámetros analizados y en el uso de estructuras de normalización.

En las páginas siguientes resumimos el método seguido en los estudios de TCED con los que compararemos nuestros resultados en los siguientes apartados. Sólo incluiremos estudios cuantitativos de TCED centrados en la localización de pulmón. La tabla 4.1 resume los estudios que evalúan la distinción de lesiones benignas *vs.* malignas, la tabla 4.2 compara los estudios que han

caracterizado el cáncer de pulmón y la tabla 4.3 incluye a los estudios que han analizado la respuesta al tratamiento.

4. Discusión

Estudio	Muestra población	Tamaño Media (rango)	Caracterís- ticas lesión	Fase adquisi- ción	Contorneo	Parámetros estudiados	Normaliza estructuras
Presente Tesis Doctoral	252 pacientes con 256 lesiones: 202 malignas (120 ADC, 42 metástasis, 25 SCC, 2 LCLC, 13 SCLC). 54 benignas (18 inflamatorias, 1 tuberculomas, 3 carcinoides, 4 granuloma, 28 otros)	3,07 (0,03 - 496) cm ³ 23 (4 - 335) mm	Central y periférica	Arterial	Semiautomático o recoge toda la lesión 3D	UH, captación de yodo, número atómico efectivo, curvas espectrales parametrizadas, tamaño	Sí (septo cardíaco, MPV)
Hou <i>et al</i> [3]	60 pacientes: 35 malignos (17 ADC, 18 SCC); 25 benignos (13 neumonía, 8 granuloma, 4 inflamatorias)	No específica	Redondas u ovaladas, sin calcificación o necrosis.	Arterial y venosa	10 ROIs en región central y periférica de cada corte axial	UH a 70 kV (monoenergética), pendientes de curva espectral, captación yodo. En ROI central, periférica y diferencia.	Sí (aorta)
Chae <i>et al</i> [4]	49 pacientes: 25 malignos (19 ADC, 2 SCC, 2 metástasis, 1 linfoma, 1 LCLC); 20 (5 inflamatorias, 7 tuberculomas, 8 otros tipos)	Rango: 5 - 70 mm diámetro	Central y periférica	TC sin contraste, venosa	ROI circular en corte axial	Variación de UH y captación de yodo tras inyección de contraste	No
Wang <i>et al</i> [5]	68 pacientes: 44 malignos (15 ADC, 29 SCC); 24 benignos (neumonía)	No específica	Periférica	Arterial y venosa	3 ROIs en área homogénea de un corte axial	Curvas espectrales, captación yodo y agua, UH a 40 kV (monoenergético)	No

Tabla 4.1. Resumen de la metodología de estudios cuantitativos de TCED en la distinción benignidad-malignidad en cáncer de pulmón (continúa).

Estudio	Muestra población	Tamaño Media (rango)	Características lesión	Fase adquisición	Contorneo	Parámetros estudiados	Normaliza estructuras
González-Pérez <i>et al</i> [109]	125 pacientes con 126 lesiones: 103 malignas (60 ADC, 19 metástasis, 16 SCC, 1 LCLC, 6 SCLC, 1 sarcoma). 23 benignas (19 inflamatorias, 2 tuberculomas, 2 carcinoides)	29 (0,09 – 234) cm ³ 21,7 mm (3 – 73) mm	Central y periférica	Arterial	Semiautomático recoge toda la lesión 3D	UH, captación de yodo, número atómico efectivo, curvas espectrales parametrizadas, tamaño	Sí (septo cardíaco, MPV)
Zhang <i>et al</i> [113]	63 pacientes: 37 malignos (19 ADC, 15 SCC, 3 SCLC); 26 benignos (9 hamartomas, 10 granulomas, 5 tuberculomas, 2 de otros tipos)	No específica (sólo diámetros de ROI)	Nódulos Pulmonares Solitarios	Arterial y venosa	ROI en área homogénea del nódulo	Captación de yodo y agua, UH en imágenes monocromáticas de 70 keV, pendiente curvas espectrales	Sí (aorta)
Lin <i>et al</i> [116]	139 pacientes: 65 malignos (39 ADC, 22 SCC, 3 SCLC, 1 carcinoide); 74 benignos (43 inflamatorias, 31 tuberculomas)	21,2 (3 – 30) mm diámetro	Nódulos Pulmonares Solitarios	Arterial y venosa	3 ROI (no necrosis ni calcificación) > 20mm ²	Captación de yodo, pendiente de las curvas espectrales	Sí (aorta)
Reiter <i>et al</i> [120]	72 pacientes con 118 nódulos: 25 malignos (11 ADC, 4 SCC, 9 metástasis, 1 tipo desconocido); 93 benignos	9 ± 6 mm	Nódulos Pulmonares Solitarios > 5 mm. No calcificación	Venosa	Automático 3D + ROI manual	Variación de UH (virtual) tras inyección de contraste, captación de yodo	No

Tabla 4.1. Resumen de la metodología de estudios cuantitativos de TCED en la distinción benignidad-malignidad en cáncer de pulmón.

4. Discusión

Estudio	Objetivo	Muestra población	Tamaño Media (rango)	Características lesión	Fase adquisición	Contorneo	Parámetros estudiados	Normaliza estructuras
Presente Tesis Doctoral	Distinción en estadificación, afectación metastásica, tipo ADC vs. SCC, grado tumoral, biomarcadores tumorales (EGFR, KRAS, Ki67)	TNMc I, II (83 casos) vs. III, IV (77 casos) N0 (91 casos) vs. N1, N2, N3 (69 casos). M0 (122 casos) vs. M1a, M1b (37 casos) ADC (120 casos) vs. SCC (25 casos) G1, G2 (85 casos) vs. G3, G4 (28 casos) Necrosis: 48 sí vs. 71 no 68 EGFR: 9 positivo, 59 negativos; 32 KRAS: 12 positivos, 20 negativos; 101 Ki-67	29 (0,09 – 234) cm ³ 21,7 mm (3 – 73) mm	Central y periférica	Arterial	Semiautomático recoge toda la lesión 3D	UH, captación de yodo, número atómico efectivo, curvas espectrales parametrizadas, tamaño	No
Schmid-Bindert <i>et al</i> [112]	Estadificación: correlación con SUV de FDG-PET-TC y parámetros de TCED	37 pacientes: (27 NSCLC, 10 SSCLC)	No específica	Nódulos pulmonares	Arterial	3 ROIs sin especificar	UH medio y máximo en estudios monocromáticos de 120 keV, captación de yodo	No
Ito <i>et al</i> [114]	Estadificación: invasión linfática, vascular y pleural.	63 pacientes NSCLC	24,7 ± 10,4 mm	Lesión primaria < 5 cm	Arterial y venosa	Manual recoge toda la lesión 3D	Captación de yodo, cociente entre resultados de fase arterial y venosa	No
Wang <i>et al</i> [5]	Distinción ADC vs. SCC	68 pacientes: 44 malignos (15 ADC, 29 SCC)	No específica	Periférica	Arterial y venosa	3 ROIs en área homogénea de un corte axial	Curvas espectrales, captación yodo y agua, UH a 40 kV (monoenergético)	No

Tabla 4.2. Resumen de la metodología de estudios cuantitativos de TCED en la caracterización del cáncer de pulmón (continúa).

Estudio	Objetivo	Muestra población	Tamaño Media (rango)	Características lesión	Fase adquisición	Contorneo	Parámetros estudiados	Normaliza estructuras
González-Pérez <i>et al</i> [142]	Distinción estado necrosis	83 pacientes: necrosis positiva 33; negativa 50	15 (0,05 – 135) cm ³	Central y periférica	Arterial	Semiamatemático recoge toda la lesión 3D	UH, captación de yodo, número atómico efectivo, curvas espectrales parametrizadas, tamaño	No
Iwano <i>et al</i> [139]	Distinción grado tumoral G1 y G2 vs. G3 y G4. Estadificación: correlación con SUV de FDG-PET-TC y parámetros de TCED	60 pacientes: 62 lesiones (20 G1, 29 G2, 9 G3, 4 G4). 50 ADC, 7 SCC, 1 adenoescamoso, 3 LCLC, 1 SCLC.	27,5 mm (9-62) mm	Excluidos tumores no sólidos, metástasis, hamartoma, invasión mediastino.	Arterial y venosa	Manual recoge toda la lesión 3D	Atenuación debida al yodo (UH)	Sí (aorta)
Yanagawa <i>et al</i> [147]	Biomarcadores tumorales VEGF, EGFR, HIF-1 α	18 pacientes ADC	21 \pm 8 mm (9-39) mm	Nódulos pulmonares solitarios	TC sin contraste, arterial y venosa	ROI circular en área de componente sólida	Variación de UH tras inyección de contraste en imágenes monocromáticas de 65 keV, captación de yodo	No
Li <i>et al</i> [148]	Biomarcador tumoral VEGF	48 pacientes con NSCLC (21 ADC, 27 SCC)	12 – 49 mm	Lesiones prequirúrgicas	Arterial y venosa	ROI en área homogénea de la tumoración	Concentración de yodo y de agua, UH en estudio monocromático de 40 keV, pendientes de curvas espectrales.	No

Tabla 4.2. Resumen de la metodología de estudios cuantitativos de TCED en la caracterización del cáncer de pulmón.

4. Discusión

Estudio	Objetivo	Muestra población	Tamaño Media (rango)	Características lesión	Fase adquisición	Contorneo	Parámetros estudiados	Normaliza estructuras
Presente Tesis Doctoral	Relaciones pronósticas supervivencia	202 pacientes con cáncer de pulmón, de los que se ha evaluado también los subgrupos: 63 pacientes con TNMc ≤ IIIA quirúrgicos 50 pacientes TNMc ≥ IIIB 41 pacientes sometidos a radioterapia	29 (0,05 – 234) cm ³ 21,7 mm (6 – 335) mm	Central y periférica	Arterial	Semiautomático recoge toda la lesión 3D	UH, captación de yodo, número atómico efectivo, curvas espectrales parametrizadas, tamaño en estudio pretratamiento	No
Baxa <i>et al</i> [162]	Evaluación de respuesta de pacientes tratados con erlotinib	31 pacientes con NSCLC avanzado	30,4 (12,5 – 98,6) mm	Sólo exclusión si contraindicación de contraste	Arterial y venosa	Semiautomático	Captación de yodo y cocientes entre fase arterial y venosa y su cambio antes y después de la terapia	Sí (vaso sanguíneo cercano)
Baxa <i>et al</i> [163]	Evaluación de respuesta en nodos linfáticos tras quimioterapia	110 nodos linfáticos evaluados de 27 pacientes con NSCLC	No analiza lesión principal	Nodos linfáticos	Arterial y venosa	Semiautomático de los nodos linfáticos	Captación de yodo y cocientes entre fase arterial y venosa y su cambio antes y después de la terapia	No

Tabla 4.3. Resumen de la metodología de estudios cuantitativos de TCED como factor pronóstico en la supervivencia.

4.2 Consideraciones relativas a los resultados obtenidos

4.2.1 Distinción masas benignas vs. malignas

En la distinción de tumores benignos y malignos, la TC convencional es altamente sensible; sin embargo, posee una especificidad muy limitada. Por ejemplo, el estudio prospectivo multicéntrico (356 casos) llevado a cabo por Swensen *et al* [25] ha mostrado un 98% de sensibilidad y 58% de especificidad al evaluar el incremento de UH tras inyectar el contraste yodado. También se ha evaluado esta característica [4] en TCED eliminando virtualmente el contenido de contraste yodado absorbido; con unos resultados de sensibilidad = 92,0% y especificidad = 70,0%. Otro estudio de TCED realizado por Reiter *et al* [120] que analizaba el incremento de UH tras la inyección de contraste y la medida directa de la concentración de yodo en una ROI de su interior, obtuvo un AUC de 0.79 en ambos casos; aunque se excluyeron nódulos menores de 5 mm de diámetro.

Nuestros resultados se basan en otros preliminares publicados anteriormente sobre una población de sólo 125 pacientes por González-Pérez *et al* [109], y han evaluado más parámetros exclusivos de la TCED. No han demostrado que estos parámetros propios sean mejores que los propios de la TC estándar, pese a que sí han logrado distinguir las tumoraciones benignas de las malignas de manera estadísticamente significativa. Así, el mejor predictor de nuestro estudio en la benignidad-malignidad de la lesión resultó ser el volumen de la lesión; con unos valores de sensibilidad-especificidad de 72,3%-72,2% para un umbral de 1,39 cm³.

Otros estudios [5, 116] que utilizaron TCED también evaluaron parámetros de TCED que distinguen significativamente las tumoraciones

4. Discusión

malignas de las benignas. Wang *et al* [5] concluyó que parámetros como la concentración de yodo, la pendiente de las curvas espectrales y las UH a 40 kV distinguen significativamente ($p < 0.05$) entre ambos grupos. Asimismo, el estudio de Lin *et al* [116] analizó 3 grupos de pacientes: con lesiones inflamatorias, malignas y tuberculomas. Concluyó que la pendiente de las curvas espectrales y la concentración de yodo y su normalización con la aorta eran estadísticamente mayores en procesos inflamatorios que en malignos; y estos a su vez mayores que el grupo que presenta tuberculosis. Que las lesiones benignas puedan tender a valores de captación de yodo mayores o menores que las malignas según su patología, puede ser la explicación de nuestros peores resultados de sensibilidad y especificidad en nuestra muestra más heterogénea de lesiones. Sugiere que, en nódulos inflamatorios, el suministro de sangre se estimuló por factores como los capilares inflamados; mientras los tuberculomas serían lesiones con poca vascularización [116].

Mención aparte merecen estudios que han logrado excelentes resultados utilizando parámetros de TCED [3, 113]. En el trabajo de Zhang *et al* [113], tras la evaluación de 63 pacientes (37 malignos; 26 benignos) se concluyó que los valores de la concentración de yodo y las pendientes de curvas espectrales analizadas en ROIs situadas en áreas homogéneas del nódulo pulmonar poseían un AUC = 0.89 y 0.96 en fase arterial; respectivamente, y 0.96 y 0.89 en fase venosa. Son unos resultados excelentes que presentan una sensibilidad = 93.8% y especificidad = 85.7% para la captación de yodo en fase venosa

En el análisis de Hou *et al* [3], se presentó que el incremento de número CT tras la inyección del contraste, las concentraciones de yodo y la pendiente de la curva espectral distinguían significativamente entre cáncer de pulmón y lesiones inflamatorias. Evaluando ROIs en las regiones central y periférica de la lesión, alcanzó resultados de sensibilidad – especificidad de 86% - 100% utilizando la concentración de yodo normalizada con la de la aorta durante la

fase venosa de la exploración. Es destacable que estos resultados se basan en ROIs poco reproducibles.

La aproximación que hemos seguido posee algunas ventajas. El contorno semi-automático posee una excelente reproducibilidad y no se ha excluido ningún caso de la muestra debido a la geometría o localización anatómica del tumor; mientras que otros análisis parecidos trataban sólo con lesiones periféricas [113].

En lo que respecta a otras técnicas diagnósticas en cáncer de pulmón, la PET muestra resultados [121, 122] de sensibilidad muy alta (alrededor de 95%), pero menos específicos (sobre 75 – 80%). Miwa *et al* [123], en su evaluación de estudios cuantitativos con PET, utilizando el parámetro de SUV máxima en la lesión, ha logrado resultados comparables a los de este estudio con un valor del $AUC = 0,79$ en la curva de COR para la distinción de malignidad. Usando otros parámetros más sofisticados de análisis de texturas, alcanzó un valor de $AUC = 0,827$.

La técnica de imagen de la tomografía computarizada potenciada por contraste dinámico (DCE-CT) ha demostrado también algunos resultados prometedores para [24, 25, 124] la distinción de tumoraciones pulmonares. Dada que la captación de yodo cuantificada por la TCED puede estar relacionada con la perfusión de la lesión pulmonar, se ha realizado un análisis de los resultados obtenidos con la DCE-CT.

Zhang *et al* [24] y Swensen *et al* [25], concluyeron que la perfusión en lesiones malignas y de carácter inflamatorio era mayor en el resto de lesiones benignas que, para nódulos pulmonares solitarios, mostrando un mayor flujo de sangre. Sitartchouk *et al* [124] analizó los parámetros cuantitativos propios de los estudios de perfusión pulmonar y asoció el mayor flujo de sangre a la mayor

4. Discusión

vascularización; el mayor volumen de sangre al mayor número de microcapilares sanguíneos; y el aumento del producto permeabilidad – superficie a la estructura anormal propia de los capilares producto del crecimiento tumoral. Es previsible que alguna de estas características sea recogida por los parámetros cuantitativos que hemos analizado con TCED.

Sin embargo, también se han publicado resultados contradictorios sobre la utilización de los valores medios de perfusión. Así, Hardes *et al* [119] no encontraron diferencias en los valores de perfusión entre lesiones benignas y malignas, tanto considerando la lesión completa como ROIs más pequeñas en las áreas más perfundidas. Asimismo, estudios como el de Ma *et al* [125] que han analizado la perfusión para distinguir hallazgos benignos y malignos, han evaluado conjuntamente las lesiones malignas e inflamatorias frente a otros tipos de lesiones benignas. Por tanto, no hay indicios sólidos de que pueda utilizarse DCE-CT para distinguir cáncer de pulmón de lesiones benignas.

4.2.2 Caracterización tumoral

(i) Estadificación

El PET-CT es la técnica de referencia para la determinación del TNM en cáncer de pulmón [126]. Para describir adecuadamente el estadio T, es insuficiente la PET. Sin embargo, la PET-TC es significativamente más precisa [127]; incluso más que únicamente la PET [128].

La estadificación de los ganglios linfáticos es muy importante para los pacientes sin metástasis a distancia, pues con un grado tumoral N2 o N3 se excluye el tratamiento quirúrgico. La TC convencional es la modalidad más frecuentemente utilizada para su evaluación. Sin embargo, la PET posee una precisión mayor [129]. Estudios de sensibilidad y especificidad mediana [130]

han proporcionado valores de 85% y 91%, respectivamente. Asimismo, la presencia de metástasis en pacientes que de otra manera serían operables sucede en aproximadamente el 5 – 15% de los casos en que se ha realizado una TC la PET-CT [129].

Varios estudios han abordado la estadificación del cáncer de pulmón con métodos cuantitativos. Sobre estudios realizados con TCED, Schmid-Bindert *et al* [112] encontró una correlación moderada entre el SUV máximo de la lesión medida en el PET y la absorción máxima de yodo. Esta correlación era mayor en NSCLC que en SCLC. Esto podría explicarse por diferencias tanto en la biología tumoral como la angiogénesis. Sin embargo, la correlación era peor al relacionar la captación máxima de yodo de la lesión con la afectación de los ganglios linfáticos.

El estudio convencional de la invasión regional y a distancia se basa en la imagen de los propios ganglios o de las metástasis. Así, en el estudio de Tawfik *et al* [8] se analizó el contenido de yodo mediante TCED de los ganglios linfáticos cervicales de pacientes que presentaban carcinoma de células escamosas en la localización de cabeza y cuello. Encontraron que el contenido de yodo en estos ganglios era significativamente menor para ganglios linfáticos metastásicos que para normales o con una patología de origen inflamatoria. Obtuvieron una sensibilidad del 85% y una especificidad del 87,5% para el diagnóstico de la invasión ganglionar. Hay que tener en consideración que al ser los ganglios linfáticos estructuras relativamente pequeñas, contienen pocos vóxeles e información limitada. Sin embargo, dichos resultados son prometedores.

En nuestro caso no hemos abordado el análisis de la misma forma, ya que sólo hemos evaluado la propia lesión principal en el pulmón. Con esta aproximación, no estamos estudiando los propios ganglios, sino tratando de distinguir entre distintos fenotipos de lesiones pulmonares que tiendan a

4. Discusión

provocar metástasis.

Hemos encontrado en la literatura otro estudio que utiliza la TCED realizado por Ito *et al* [114] que ha seguido la metodología de evaluar la lesión principal, mediante el cociente de la atenuación de la lesión en la fase arterial respecto al de la venosa (A/D). Dicho estudio concluyó que A/D se correlaciona con la invasión linfática, vascular y pleural.

Podemos comparar nuestros resultados en la distinción de la invasión en los ganglios linfáticos con otros análisis realizados con TC convencional [126, 131, 132]. Silvestri *et al* [126] ha obtenido en un metanálisis valores de sensibilidad-especificidad de 55% y 81%. Andersen *et al* [131], y Bayanati *et al* [132] han recurrido al método más sofisticado del análisis de texturas. En el estudio de Andersen *et al* [131], en su análisis de 46 pacientes, se contorneó los ganglios linfáticos en todas las imágenes axiales y se concluyó que podía distinguir significativamente ganglios benignos y malignos con $p < 0,001$. Con un modelo de texturas, alcanzó para esa población unos valores de sensibilidad – especificidad de 53% – 97%; respectivamente. El trabajo de Bayanati *et al* [132] obtuvo tras el análisis de 74 pacientes una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% (AUC=0,87; $p < 0,0001$) para la predicción de malignidad en los ganglios mediastínicos.

(ii) *Tipo Histológico y Epidermoide vs ADC*

Estudios previos [5] concluyeron que la concentración de yodo, la pendiente de las curvas espectrales y el número CT a 40 kV distinguían significativamente ($p < 0,05$) entre los tipos de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, siendo mayores para el ADC. Probablemente se deba a que el ADC posee una capilaridad rica y homogénea, con una mayor angiogénesis que el carcinoma epidermoide y menor presencia de zonas hemorrágicas y necróticas

[133]. El carcinoma epidermoide presenta un crecimiento más lento y capilares más heterogéneos y frágiles. Por ello, se relaciona con más casos de necrosis, y menores valores en la absorción de contraste yodado [134]. Esta sería la causa de la menor atenuación a 40 keV y por tanto de los menores rangos y pendientes de las curvas espectrales en el carcinoma epidermoide.

Otras técnicas de imagen como la perfusión, han permitido la evaluación vascular de las tumoraciones pulmonares. Ya se han publicado relaciones entre la perfusión pulmonar y la captación de yodo en DECT, cuantificada mediante la pendiente de las curvas espectrales y la diferencia de UH en los estudios monoenergéticos de 40 keV y 70 keV [135].

Mediante el estudio cuantitativo de DCE-CT, Shi *et al* [136] evaluó que los parámetros volumen de sangre (BV) y flujo de sangre (BF) eran mayores en ADC y carcinoma epidermoide que en SCLC; y que la permeabilidad del tumor distinguía de manera estadísticamente significativa entre ADC, carcinoma epidermoide y SCLC. Sin embargo, hay resultados publicados contradictorios. Spira *et al* [137], analizando los parámetros de BV y BF, no encontró diferencias entre ADC, carcinoma epidermoide y SCLC.

Es destacable que en nuestro análisis univariable, $L(A)$ presentaba una $AUC = 0,80$; mientras que en otros estudios con análisis multivariable en que se utilizaron análisis de texturas de imágenes de TC [75, 138], obtuvieron unos resultados predictivos más moderados utilizando una muestra de pacientes para validación independiente de la muestra de entrenamiento del modelo. Wu *et al* [138] obtuvo el mejor resultado para un modelo con 5 parámetros, con un $AUC = 0,72$ para una muestra de 152 pacientes (62 ADC, 90 epidermoide). Parmar *et al* [75] obtuvo un $AUC = 0,64$ en la distinción del tipo tumoral en este grupo de validación formado por 225 pacientes del que no especifica el número de casos de cada tipo.

4. Discusión

En el estudio de TCED más similar a la presente tesis doctoral en lo referido al tipo histológico, Wang *et al* [5] sólo presentó los resultados del valor de significancia estadística p ; y no podemos comparar nuestros valores de sensibilidad-especificidad con nuestra metodología. Para una muestra de 17 casos de ADC y 29 de carcinoma epidermoide, encontró que $p < 0,01$.

(iii) Grado

En esta Tesis Doctoral se han evaluado los parámetros cuantitativos propios de la TCED para la distinción de tumores de grado bien y moderadamente diferenciados (G1 y G2) frente a los pobremente diferenciados y a los indiferenciados (G3 y G4). Así, las variables $L(A)$, $L(UH_{med})$ y $L(I\sigma)$ han resultado estadísticamente significativas en dicha diferenciación con unos valores de AUC de 0,77, 0,76 y 0,78; respectivamente. El análisis de estos parámetros demuestra que los tumores bien y moderadamente diferenciados presentan un valor asintótico menor en las curvas espectrales, así como una menor atenuación media en términos de las UH. En cambio, su valor de $L(I\sigma)$ es mayor, lo que representa que su captación de yodo es más heterogénea que en los casos pobremente diferenciados e indiferenciados.

Al igual que en el apartado anterior, hipotetizamos que estas variables recogen la diferencia entre la distinta capilaridad y angiogénesis que presentan los distintos tumores debido a su diferenciación [133, 134].

El análisis de Iwano *et al* [139] estudió si la captación de yodo medida con TCED podría ser una herramienta útil como método de imagen funcional para estimar la diferenciación tumoral. En una población de 60 pacientes, encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la concentración de yodo para los grupos G1, G2, G3, G4; y concluyeron que los

tumores de alto grado poseen menor captación de yodo que los de bajo grado. En la tabla 8.16 se observa un comportamiento similar al de nuestra muestra de pacientes, con un valor de $L(I_{\text{med}}) = 22 \text{ mg/cm}^3$ y 23 mg/cm^3 para las tumoraciones con G1 y G2 frente a $L(I_{\text{med}}) = 18 \text{ mg/cm}^3$ y 18 mg/cm^3 de las lesiones pertenecientes a los grupos G3 y G4, respectivamente. Sugieren que esta menor captación puede ser debida a la necrosis tumoral, ya que muchos carcinomas clasificados como grado 4 presentan grandes zonas necróticas.

Asimismo, otros estudios han estudiado la relación del grado de diferenciación tumoral con la DCE-CT. Xiong *et al* [140] relacionó el BF y el BV inversamente con la diferenciación tumoral; y Spira *et al* [137] encontró que un grado tumoral bajo se relaciona con mayor BF.

La relación con la heterogeneidad en la captación de yodo, en nuestro caso cuantificada con $L(I_{\sigma})$, podría ser mejor caracterizada con un estudio que recurra al análisis de texturas. En ese sentido, Ganeshan *et al* [76] realizó un modelo con imágenes de TC que presentaba un 100% de sensibilidad y 87,5% de especificidad a la hora de identificar tumores de grado 3 y 4, aunque la muestra era de sólo 17 pacientes. Bae *et al* [141] utilizó el análisis de texturas sobre imágenes TCED de 80 pacientes para distinguir los grados G1, G2 y G3, obteniendo un AUC = 0,931; 0,861 y 0,839; respectivamente.

(iv) *Necrosis*

En la presente Tesis Doctoral se concluye que una serie de parámetros de TCED distinguen de manera significativa las tumoraciones necróticas de las no necróticas. Es interesante el distinto comportamiento de $L(UH_{\text{med}})$ por un lado y de $L(I_{\text{med}})$ y $L(Z_{\text{med}})$ por otro. Mientras que la atenuación media de la lesión en función de las UH es mayor en las tumoraciones necróticas, la captación de yodo medio y el número atómico efectivo es menor. Los autores hipotetizan de

4. Discusión

que la lesión absorbe menos yodo por la menor celularidad y vascularización viable, aunque los restos necróticos tengan una mayor atenuación en UH por detritus celulares [142]. Así, las lesiones pueden ser más densas en su región necrótica, mientras que ésta absorbe menor cantidad de contraste de yodo por su poca vascularización. La TCED recoge este efecto cuantificando tanto la captación de yodo como el número efectivo atómico medio en la lesión.

A priori, podría lanzarse como hipótesis que los tumores necróticos poseen una mayor heterogeneidad en la captación de yodo, ya que en la zona necrótica se encuentra disminuida. Sin embargo, la desviación típica en la captación de yodo es menor para las tumoraciones necróticas. La causa se explica en el apartado anterior: los tumores menos diferenciados con G3 y G4 poseen asimismo una captación de yodo más homogénea y a su vez tienden a presentar regiones necróticas, con menor captación de yodo [139, 140].

Los resultados de esta Tesis Doctoral se basan en resultados preliminares ya publicados [142], en los que con una muestra más limitada de 83 pacientes para los que teníamos datos acerca de la presencia de necrosis, se obtenía que $L(Z_{med})$ la distinguía con un valor de $AUC = 0,885$. Al incrementar el número de pacientes a lo largo del estudio hasta 125 casos, este valor se ha situado en $AUC = 0,78$.

A lo largo del crecimiento tumoral, deja de recibir los nutrientes necesarios en su núcleo y necrosarse, modificando su perfusión. Estudios de DCE-CT [143, 137] han confirmado que los tumores necróticos presentan menor perfusión (BV, BF) que los no necróticos.

(v) Biomarcadores tumorales

En el estudio realizado por Hsu *et al.*, [144] se asoció las descripciones subjetivas de radiólogos sobre la forma, densidad o aspecto de los márgenes de 194 tumoraciones pulmonares con la presencia de mutaciones en el EGFR. Estas descripciones subjetivas se han cuantificado en otros estudios de radiómica [145, 146] en que se han asociado estas mutaciones con modelos realizados con parámetros mediante análisis de texturas de la imagen de TC. En particular, Hong *et al* [145] encontró una relación estadísticamente significativa ($p = 0,005$) en una muestra de 250 pacientes que presentaban ADC; mientras que Liu *et al* [146] obtuvo un valor de $p < 0,0001$ y de $AUC = 0,709$ con un modelo multivariable.

Dichos estudios utilizaban análisis de texturas e imagen de TC convencional. En lo referente a la TCED, la presente Tesis Doctoral no ha encontrado relaciones estadísticamente significativas con el EFGR, como tampoco se encontraron en el análisis de Yanagawa *et al* [147]. Éste evaluó la captación de yodo en 18 pacientes con NSCLC y encontró una correlación con la puntuación de H1F-1 α tras 2 y 3 minutos de la inserción de contraste. Sin embargo, no se correlacionó con genes relacionados con la angiogénesis como VEGF y EGFR.

Sin embargo, sí se han encontrado relaciones entre la TCED y el marcador VEGF en el estudio de Li *et al* [148]. Así, distinguió mediante los parámetros cuantitativos de captación máxima de yodo, la pendiente de la curva espectral y las UH del estudio reconstruido a 40 kV con la mutación VEGF

4. Discusión

negativa y moderadamente positiva para una muestra de 48 pacientes. Dicha relación también ha sido determinada con FDG-PET por Liu *et al* [149].

En lo que respecta a la mutación del KRAS, Weiss *et al* [150] concluyó que un modelo con análisis de texturas en imagen de TC de tumoraciones pulmonares proporcionó un 96,3% de sensibilidad y 81,0% de especificidad para predecir mutaciones del gen KRAS. No se han encontrado estudios que hayan analizado específicamente la capacidad de las variables de TCED a la hora de distinguir estas mutaciones.

En nuestro conocimiento, sólo se ha publicado un estudio sobre la relación de la imagen de TC con el marcador Ki-67 en cáncer de pulmón realizado por Peng *et al* [151]. Encontraron correlaciones estadísticamente significativas con las variables diámetro, volumen, número de UH máximo y medio de la lesión; y su desviación típica para una muestra de 160 pacientes. Este incremento del valor de Ki-67 con el aumento de UH en el estudio de atenuación se asoció a un parénquima más denso, que es consistente también con una mayor desviación estándar. Asimismo, un Ki-67 elevado se asocia a un tumor que ha progresado (mayor número de células en proliferación registradas por el diámetro y volumen) [151].

Dichos resultados de son compatibles con los de esta Tesis Doctoral, en la que se han registrado correlaciones con los valores $L(UH_{med})$, $L(UH_{\sigma})$, $L(A)$, $L(I_{\sigma})$, $L(Z_{med})$.

No hemos encontrado otros estudios que hayan analizado la TCED y su relación con el Ki-67 en cáncer de pulmón, sino sólo para carcinoma de recto en el análisis de Fan *et al* [152]. En una población formada por 80 pacientes con cáncer de recto se relacionó la captación de yodo normalizada con el valor de Ki-67 (coeficiente de correlación $r = 0,344$; significancia $p = 0,002$).

Se realizó un estudio preliminar por González-Pérez *et al* [153] usando análisis de texturas en carcinoma pulmonar, en los que se analizó para 25 y 19 pacientes el Ki-67 y el KRAS. Se concluyó que la heterogeneidad, medida a través del parámetro de la dimensión fractal, distinguía de manera significativa los pacientes con mutación KRAS positiva – negativa; y se correlacionaba con el Ki-67. Esta evaluación de la heterogeneidad mediante el análisis de texturas se quedó finalmente fuera del alcance de la presente Tesis Doctoral y será objeto de líneas futuras de investigación.

4.2.3 Supervivencia

En la evaluación de la supervivencia, la presente Tesis Doctoral se ha centrado en encontrar parámetros de TCED que distingan poblaciones de buen mal pronóstico en la supervivencia global y sin progresión de enfermedad; tanto para la muestra general como para submuestras específicas (estadios tempranos tratados con cirugía, estadios avanzados y pacientes sometidos a tratamiento radioterápico). El tratamiento de elección para cada paciente viene determinado fundamentalmente por su TNM inicial, pese a que los tumores son biológicamente heterogéneos y presentan una gran diversidad entre pacientes.

Nuestros resultados muestran una relación inversa de la homogeneidad tumoral con la supervivencia (la captación más homogénea de contraste se asocia a un peor pronóstico) a través de las variables $L(I_{\sigma})$ y $L(UH_{\sigma})$ en el grupo general de pacientes. También es consistente con los resultados que relacionan un peor pronóstico con más nivel de gris en la lesión [154], ya que se ha hallado que las variables que reflejan mayor absorción de contraste a través de $L(UH_{\text{máx}})$, $L(UH_{\text{med}})$, $L(I_{\text{máx}})$, $L(Z_{\text{med}})$ predicen asimismo una peor respuesta.

4. Discusión

Diversos estudios se han planteado cómo lograr una información pronóstica personalizada de la respuesta al tratamiento [155]. La mayoría de estos estudios han recurrido al análisis de texturas [156], ya que diversas características morfológicas de la tumoración están relacionadas con su agresividad [157, 158]. Como señaló Deupersinge *et al* [38], los patrones de crecimiento de las células cancerígenas (lepídico, acinar, papilar, sólido) reflejan su agresividad; y aunque son invisibles en la imagen de TC, provocan patrones de texturas en la imagen que se podrían extraer.

Numerosos trabajos publicados relacionan la supervivencia con parámetros cuantificados con imagen de TC mediante análisis de texturas en el estudio inicial de diagnóstico. Por ejemplo:

- Deupersinge *et al* [38] desarrolló un modelo sobre el estudio de TC inicial en una muestra de 101 pacientes para predecir recurrencias (17 casos) en ADC. Obtuvo un valor de $AUC = 0,81$; en que la mayoría de la información de este modelo estaba relacionada con la intensidad y propiedades morfológicas de la lesión.

- Grove *et al* [154] analizó las características de entropía y convexidad de la imagen para 108 pacientes con ADC. Mediante un estudio de regresión de Cox sobre las curvas de Kaplan-Meier, determinó que una convexidad baja y una entropía alta estaban asociadas con peores pronósticos de supervivencia ($p = 0,008$ y $p = 0,04$; respectivamente).

- Parmar *et al* [75] analizó 647 pacientes. Tras el análisis de 440 parámetros de análisis de texturas, agrupó a los pacientes en 11 grupos distintos relacionados con la supervivencia y estadio tumoral. Para el pronóstico de la supervivencia en cáncer de pulmón, obtuvieron una relación de un índice de concordancia $IC = 0,60 \pm 0,01$.

Otros estudios de análisis de texturas sobre la imagen diagnóstica en cáncer de pulmón reflejan específicamente la relación de la homogeneidad tumoral en la absorción de contraste con la supervivencia. Así:

- Ravanelli *et al* [159] analizó 53 pacientes con NSCLC, y los dividió según la uniformidad del tumor y su nivel de gris medidos con parámetros de análisis de texturas. Se clasificó a los pacientes en tres grupos (bajo nivel de gris y baja uniformidad; bajo nivel de gris y alta uniformidad; y alto nivel de gris independiente de la uniformidad), con unas tasas de respuestas del 17%, 75% y 53%; respectivamente. Asoció estos grupos a tumores en que las regiones hipóxicas modificaron las células del entorno haciendo el tumor más agresivo; a tumores con baja vascularización sin modificaciones celulares provocadas por la hipoxia; y a tumores bien perfundidos en los que la angiogénesis es producto de la activación de genes y no de las condiciones inducidas por la hipoxia.

- Ganeshan *et al* [77] también concluyó en un estudio de 54 pacientes que la uniformidad tumoral en la captación de contraste en TC estaba inversamente relacionada con supervivencia global.

- Win *et al* [160] encontró que para 56 pacientes con NSCLC, la heterogeneidad medida en TC estaba relacionada con la supervivencia ($p < 0,001$) mejor que en PET ($p = 0,003$). Además, el SUV máximo en la lesión no predijo distintas supervivencias entre grupos. Estos predictores fueron independientes de la modalidad de tratamiento elegida.

En el grupo general de pacientes, los parámetros $L(UH_{med})$ y $L(UH_{máx})$ distinguieron de manera más significativa grupos con distinta supervivencia que las relacionadas con la captación de yodo y el número atómico efectivo de la tumoración.

Se han publicado estudios con TC que relacionan la supervivencia del paciente con datos cuantitativos que comparan las imágenes pre- y post-tratamiento. Por ejemplo, Fraioli *et al* [161] evaluó el valor base nueve días antes

4. Discusión

del comienzo del tratamiento los valores de perfusión del flujo y el volumen de sangre, y concluyó que no se relacionaban con la respuesta.

Asimismo, se han publicado análisis con TCED que comparan los parámetros de estudios pre- y post- tratamiento para relacionarlos con el resultado de la terapia. En cáncer de pulmón encontramos los estudios de Baxa *et al* [162, 163]. En [162] se cuantificó la captación de yodo de la lesión primaria para 31 pacientes antes y tras 8 semanas de tratamiento con erlotinib (anti-EFGR). Concluyó que disminuyó para la fase venosa en aquellos que respondieron ($p = 0,002 - 0,016$). En [163] se evaluó la respuesta a la quimioterapia de los ganglios linfáticos pulmonares. Midió en 110 ganglios de 27 pacientes con NSCLC el incremento de yodo entre las fases arterial y venosa de la captación de yodo en dichos ganglios, y la relacionó con una disminución del valor base al término de la quimioterapia en los pacientes que respondieron ($p = 0,022$). En aquellos pacientes que no respondieron, la captación aumentó ($p = 0,031$).

En [162, 163] se concluyó que la vascularización decrece en los tumores que responden, pero no se encontraron relaciones estadísticamente significativas usando sólo la TC inicial de base. Nuestro estudio no evaluó la respuesta con otra TCED tras el tratamiento, pero se encontró con que una mejor supervivencia está relacionada con la vascularización inicial baja en el estudio diagnóstico de base a través de las variables $L(UH_{m\acute{a}x})$, $L(UH_{med})$ y $L(I_{m\acute{a}x})$. La relación es opuesta con $L(Z_{med})$, lo que achacamos al hecho de que $L(Z_{med})$ es la variable que mejor refleja la necrosis tumoral, como se ha discutido anteriormente, y se asocia a una supervivencia baja. Puede que nuestras predicciones significativas a partir de sólo las imágenes pre-tratamiento sean debidas al mayor poder estadístico de la presente Tesis Doctoral, que evaluó 202 pacientes con cáncer de pulmón frente a los 31 y 27 de [162, 163].

Estos resultados son compatibles con otros obtenidos mediante DCE-CT. Lind *et al* [164] midió el BF y el BV tras 3 y 6 semanas de tratamiento, y concluyó que el descenso fue mayor para los pacientes que respondieron mejor al tratamiento.

Es destacable que, en los estudios citados anteriormente, la definición de la respuesta al tratamiento se mide por la disminución del tamaño tumoral (criterio RECIST). Sin embargo, no está claro si esta medida es la más válida para la respuesta del tumor al tratamiento. Así, Vanstenekie *et al* [165], determinó que existen cambios estructurales en la tumoración tras quimioterapia o radioterapia que pueden ser difíciles de distinguir de una recaída local; y que a veces una respuesta local no tiene repercusión sobre el tamaño tumoral. Herrman *et al* [166] demostró la ventaja del PET de FDG para evaluar la respuesta tras la quimioterapia, puesto que la FDG se acumula en células viables y no en tejido necrótico o fibrótico. Por ello, un cambio en la captación de FDG podría evaluar la respuesta incluso antes de que el tumor disminuya su tamaño [167, 168]. Hwang *et al* [169] comparó los patrones de la captación de FDG con los de DCE-CT. Incluso cuando la enfermedad era estable respecto al criterio RECIST, la DCE-CT predijo estados de hipermetabolismo en pacientes con NSCLC y se correlacionaban con los resultados del FDG-PET.

En lo que se refiere a las subpoblaciones estudiadas, hemos encontrado otros análisis cuantitativos realizados a pacientes con cáncer de pulmón tratados con radioterapia. Algunos de ellos han recurrido al análisis de texturas. Así, Coroller *et al* [170] evaluó a 127 pacientes con NSCLC que se sometieron a quimio-radioterapia antes de la cirugía; y localizó parámetros de texturas en TC que resultaron predictivos para la respuesta. Hunter *et al* [171] estudió a 64 pacientes con NSCLC y relacionó las texturas del volumen tumoral en TC con una reducción del tamaño tras el tratamiento de radioterapia.

4. Discusión

Wang et al [172], al igual que la presente Tesis Doctoral, buscó relaciones con la supervivencia libre de enfermedad y global. Analizó 123 pacientes a los que se realizó DCE-CT y se trataron posteriormente con quimio-radioterapia. Encontró una relación inversa de la supervivencia libre de enfermedad y global ($p < 0,001$ y $p = 0,004$; respectivamente) con el parámetro producto superficie-permeabilidad. Nosotros simplemente encontramos un valor de $p < 0,05$ para $L(I_{\text{máx}})$ en la supervivencia global y no en la supervivencia libre de enfermedad, probablemente debido a la menor muestra de pacientes (41).

Es posible que alguno de los parámetros que ha sido estadísticamente significativo para el grupo general (202 pacientes) no lo haya sido también para los subgrupos específicos (50, 63 y 41 pacientes) debido al menor poder estadístico propio de las muestras más pequeñas.

4.3 Consideraciones finales respecto a los resultados

En resumen, los principales hallazgos de este trabajo son:

- La metodología seguida en este trabajo en el contorno de la lesión completa de manera semiautomática basada en una ventana de UH es robusta; no así el procedimiento de normalizar los resultados con los de las estructuras del septo cardíaco y de la musculatura paravertebral.

- En el diagnóstico diferencial de la malignidad de las tumoraciones de pulmón, los parámetros cuantificados mediante TCED no mejoran la distinción de la benignidad-malignidad basada simplemente en el volumen de la lesión. En un análisis del subgrupo de las lesiones de pequeño tamaño ($< 3,6$ cm), el parámetro $L(I_{\text{máx}})$ las distingue significativamente, pero una sensibilidad-

especificidad moderada (66,0% - 71,1%). Los análisis multivariantes con estos parámetros tampoco aportan mejoras significativas.

- El parámetro $L(A)$ parece adecuado para la estadificación del cáncer de pulmón, pues es el parámetro que mejor distingue los estadios I, II *vs.* III, IV (sensibilidad – especificidad: 81,8% - 71,8%); los casos con invasión ganglionar local (79,7% - 69,5%) y con metástasis a distancia (89,2% - 54,2%). Para la invasión local y a distancia, un análisis multivariable mejora los resultados a un 87,1% - 83,1% y a un 73,0%, 73,6%; respectivamente.

- $L(A)$ distingue de manera estadísticamente significativa entre el tipo histológico ADC frente a SCC con valores de sensibilidad-especificidad 72,0% - 61,7%.

- $L(I\sigma)$ distingue los tumores bien diferenciados frente a los pobremente diferenciados e indiferenciados con unos valores de sensibilidad-especificidad de 71,4% - 75,0%.

- El parámetro $L(Z_{med})$ distingue de manera significativa los tumores que presentan regiones necróticas con una sensibilidad-especificidad del 89,1% - 58,8%.

- No hemos encontrado que la TCED pueda predecir el estado de las mutaciones en EFGR y KRAS. En cambio, diversos parámetros sí que presentan una relación proporcional con el Ki67: directa para $L(A)$ y $L(UH_{med})$ e inversa para $L(UH\sigma)$, $L(I\sigma)$ y $L(Z_{med})$.

- En estudios de la supervivencia de los pacientes, la TCED puede predecir de manera estadísticamente significativa grupos de pacientes con distinta supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a partir del

4. Discusión

estudio de diagnóstico antes de comenzar el tratamiento. Para el grupo general de pacientes, $L(A)$ es el parámetro que divide mejor a los pacientes con distinta supervivencia libre de enfermedad y global. Si situamos el umbral en el primer cuartil de la distribución, separa las poblaciones con una supervivencia libre de enfermedad media de 1060 *vs.* 560 días; y una supervivencia global media de 1130 *vs.* 740 días. En el estudio multivariable, $L(A)$ y el TNMc predicen la supervivencia libre de enfermedad; mientras que en la supervivencia global resultaron estadísticamente significativas $L(A)$, $L(Z_\sigma)$, $L(UH_{\max})$, el grado tumoral y el TNMc.

- La predicción de la supervivencia en subpoblaciones específicas (estadios I-III A tratados exclusivamente con cirugía, estadios IIIB y IV, pacientes tratados con radioterapia con intención curativa), se vio lastrada debido al menor poder estadístico que presentan las muestras pequeñas. Aun así, una serie de parámetros de TCED parecen prometedores para distinguir poblaciones con distinto riesgo en poblaciones específicas.

4.4 Implicaciones clínicas

A raíz de los resultados obtenidos, podemos determinar que la TCED podría tener aplicaciones limitadas en el diagnóstico y caracterización del cáncer de pulmón.

Aunque diversos parámetros están estadísticamente relacionados con características de la tumoración, los valores de sensibilidad – especificidad son moderados y la introducción de la TCED no parece estar en posición de modificar el diagnóstico del paciente con cáncer de pulmón.

Sin embargo, la TCED abre posibilidades interesantes a la hora de valorar el riesgo particular y el pronóstico de cada paciente. Parámetros como L(A) separan poblaciones con distinta supervivencia libre de enfermedad y global ya desde el momento del estudio diagnóstico inicial. Este resultado, que debería validarse en estudios multicéntricos, podría aplicarse bien para impartir terapias más agresivas a aquellos pacientes con más riesgo individual, o bien para impartir terapias menos agresivas a pacientes que responden bien y sobre los que puedan limitarse los efectos secundarios.

4.5 Limitaciones del estudio

El estudio realizado en la presente Tesis Doctoral posee una serie de limitaciones.

La primera de estas limitaciones proviene de la población analizada, sobre la que recaen fuertes sospechas iniciales de presentar cáncer de pulmón, lo que constituye un sesgo inicial de la muestra. Asimismo, se ha procedido al análisis de biomarcadores tumorales y de la presencia de necrosis sólo para aquellos pacientes a los que correspondía según los criterios clínicos de nuestra práctica clínica, y no a la muestra completa. Esto también puede considerarse un sesgo.

La mayor heterogeneidad tumoral de nuestra muestra podría explicarla menor exactitud diagnóstica en los resultados de la presente Tesis Doctoral frente a otros análisis realizados con TCED.

Los parámetros que evaluamos en nuestro estudio ignoran información espacial importante como la heterogeneidad metabólica del tumor (más allá del sencillo análisis de la desviación estándar de los valores) o su forma. Un análisis

4. Discusión

en profundidad de este tema requeriría de un análisis de texturas, que se ha dejado fuera del alcance de esta Tesis Doctoral y que será objeto de investigaciones futuras.

A lo largo de esta Tesis Doctoral, se han discutido estudios similares que realizaban otro tipo de estudios similares con TCED, pero que utilizaban parámetros de adquisición diferentes. Nuestro estudio se centraba únicamente en la fase arterial de la absorción del contraste; pero podría plantearse de la misma manera un estudio que analice la fase venosa de la adquisición.

Asimismo, los algoritmos utilizados para cuantificar los parámetros de TCED son propios de cada solución comercial y su funcionamiento particular no está claramente especificado. Por ejemplo, nos hemos encontrado con que la absorción mínima de yodo en la lesión es menor que cero para muchos pacientes, mientras que el número efectivo Z más pequeño se trunca al valor de 1. Entendemos que estas características anómalas se deben a los algoritmos particulares de nuestro modelo de escáner de TCED y que no es extrapolable a otros equipos distintos.

Los valores óptimos propuestos como valores umbrales están limitados a su uso con este conjunto de datos. Los valores de sensibilidad – especificidad y umbrales deberían validarse en otro conjunto independiente de pacientes. En este sentido, se continúa con la recogida de datos de nuevos pacientes que acuden a la FIVO con sospecha de cáncer de pulmón para comprobar los resultados que se han derivado de esta Tesis Doctoral. Con la toma de datos de nuevos pacientes, esperamos que el poder estadístico en algunas subpoblaciones más pequeñas mejore, así como el tiempo de seguimiento para la supervivencia.

Capítulo 5

5. Conclusiones

En la presente Tesis Doctoral se han alcanzado las siguientes conclusiones:

1. Un contorno semiautomático de la tumoración en todas las imágenes axiales basado en una ventana de Unidades Hounsfield nos permite obtener los parámetros cuantitativos de tomografía computarizada de energía dual de una manera robusta y reproducible. Sin embargo, el contorno de una región de interés en la aorta o en la musculatura paravertebral presenta problemas de reproducibilidad si se pretende normalizar los resultados con los de estas estructuras.
2. La normalización de los parámetros de tomografía computarizada de energía dual de la tumoración con los de las estructuras aorta y musculatura paravertebral no presenta diferencias frente a utilizar sólo los valores de la lesión para la distinción benigno *vs.* maligno.
3. Para la distinción de tumoraciones benignas *vs.* malignas, diversos parámetros propios de la tomografía computarizada de energía las distinguen de manera significativa, aunque sus resultados de sensibilidad-especificidad

5. Conclusiones

no mejoran los de parámetros sencillos como el del volumen inicial de la lesión.

4. La tomografía computarizada de energía dual permite la diferenciación estadística entre estadios I, II *vs.* III, IV, así como de los estados con metástasis regional (N0 *vs.* N1, N2 y N3) y a distancia (M0 *vs.* M1).
5. Diversos parámetros de tomografía computarizada de energía dual distinguen de manera estadísticamente significativa el tipo histológico de adenocarcinoma frente al de carcinoma epidermoide; así como del grado de diferenciación tumoral (bien diferenciados y moderadamente diferenciados *vs.* pobremente diferenciados e indiferenciados) y de las tumoraciones que presentan regiones necróticas.
6. No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre los parámetros de tomografía computarizada de energía dual en la tumoración y los biomarcadores tumorales EGFR y KRAS.
7. Parámetros de tomografía computarizada de energía dual se relacionan de manera lineal con el valor de la proteína Ki-67.
8. Parámetros de tomografía computarizada de energía dual distinguen en el estudio diagnóstico entre pacientes de bajo y alto riesgo en la supervivencia sin progresión de enfermedad y en la supervivencia global.

Capítulo 6

6. Bibliografía

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Natl Cancer Inst. 2016;1992–2013.
2. Palshof T, Jakobsen E. Lungecancerarsrapport 2011 (2010). Dansk Lunge Cancer Gruppe. Tomado de: <http://www.lungecancer.dk> (2018, 3 marzo).
3. Hou WS, Wu HW, Yin Y, Cheng JJ, Zhang Q, Xu JR. Differentiation of lung cancers from inflammatory masses with dual-energy spectral CT imaging. *Acad Radiol.* 2015;22(3):337–44.
4. Chae EJ, Song J-W, Seo JB, Krauss B, Jang YM, Song K-S. Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience. *Radiology.* 2008;249(2):671–81.
5. Wang G, Zhang C, Li M, Deng K, Li W. Preliminary application of high-definition computed tomographic gemstone spectral imaging in lung cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(1):77–81.
6. Srinivasan A, Parker RA, Manjunathan A, Ibrahim M, Shah G V., Mukherji SK. Differentiation of benign and malignant neck pathologies: Preliminary experience using spectral computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(5):666–72.

6. Bibliografia

7. Dong Y, Zheng S, Machida H, Wang B, Liu A, Liu Y, Zhang X. Differential diagnosis of osteoblastic metastases from bone islands in patients with lung cancer by single-source dual-energy CT: Advantages of spectral CT imaging. *Eur J Radiol.* 2015;84(5):901–7.
8. Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, Nour-Eldin NE, Bauer R, Vogl TJ. Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. *Eur Radiol.* 2014;24(3):574–80.
9. Li M, Zheng X, Li J, Yang Y, Lu C, Xu H, Yu B, Xiao L, Zhang G, Hua Y. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: Comparison with pathologic findings. *Invest Radiol.* 2012;47(1):58–64.
10. Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, MacAri M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF, Johnson TRC. Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol.* 2010;45(7):399–405.
11. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, D’Andrea G, Bellomi M. CT perfusion in oncology: How to do it. Vol. 10, *Cancer Imaging.* 2010. p. 8–19.
12. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the international cancer benchmarking partnership): An analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011;377(9760):127–38.
13. Jenab-Wolcott J, Giantonio BJ. Bevacizumab: current indications and future development for management of solid tumors. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(4):507–17.
14. Salgia R. Prognostic significance of angiogenesis and angiogenic growth factors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3889–99.
15. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-

- small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542–50.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
 17. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verweij J, Glabbeke M, van Oosterom A, Christian M, Gwyther S. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;87(12):881–6.
 18. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, Munden RF. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: Implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2574–82.
 19. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: If you are fazed, too, then resist RECIST. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(22):4442–5.
 20. Dreys J, Schneider V. The use of vascular biomarkers and imaging studies in the early clinical development of anti-tumour agents targeting angiogenesis. Vol. 260, *Journal of Internal Medicine.* 2006. p. 517–29.
 21. Li Y, Yang Z g, Chen T w., Deng Y p., Yu J q., Li Z l. Whole tumour perfusion of peripheral lung carcinoma: evaluation with first-pass CT perfusion imaging at 64-detector row CT. *Clin Radiol.* 2008;63(6):629–35.
 22. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. *RadioGraphics.* 2014;34(6):1658–79.
 23. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics.* 2000;20(1):43–58.
 24. Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow

- patterns with dynamic CT. *Radiology*. 1997;205(2):471–8.
25. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. *Radiology*. 2000;214(1):73–80.
 26. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;14(3):239–49.
 27. De Cecco CN, Darnell A, Rengo M, Muscogiuri G, Bellini D, Ayuso C, Laghi A. Dual-energy CT: oncologic applications. Vol. 199, *AJR. American journal of roentgenology*. 2012.
 28. Egner JR. *AJCC Cancer Staging Manual*. *JAMA*. 2010;304(15):1726.
 29. Risch A, Plass C. Lung cancer epigenetics and genetics. Vol. 123, *International Journal of Cancer*. 2008. p. 1–7.
 30. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92.
 31. Rekhman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Vol. 24, *Modern Pathology*. 2011. p. 1348–59.
 32. Schuurbiens OCJ, Meijer TWH, Kaanders JHAM, Looijen-Salamon MG, De Geus-Oei LF, Van Der Drift MA, Van Der Heijden EHFM, Oyen WJ, Visser EP, Span PN, Bussink J. Glucose metabolism in NSCLC is histology-specific and diverges the prognostic potential of ¹⁸F-FDG-PET for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2014;9(10):1485–93.
 33. Meijer TWH, Schuurbiens OCJ, Kaanders JHAM, Looijen-Salamon MG, de Geus-Oei LF, Verhagen AFTM, Lok J, van der Heijden HFM, Rademakers SE, Span PN, Bussink J. Differences in metabolism between adeno- and squamous cell non-small cell lung carcinomas: Spatial distribution and prognostic value of GLUT1 and MCT4.
 34. Manegold C. Treatment algorithm in 2014 for advanced non-small cell lung

- cancer: Therapy selection by tumour histology and molecular biology. Vol. 59, *Advances in Medical Sciences*. 2014. p. 308–13. 2012;76(3):316–23.
35. Cufer T, Ovcaricek T, O'Brien MER. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1216–25.
36. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *Oncologist*. 2009;14(3):253–63.
37. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(3):261–70.
38. Depeursinge A, Yanagawa M, Leung AN, Rubin DL. Predicting adenocarcinoma recurrence using computational texture models of nodule components in lung CT. *Med Phys*. 2015;42(4):2054–63.
39. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. “Early” peripheral lung cancer: Prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1635–9.
40. Chung CK, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M, DeMuth WE. Carcinoma of the Lung: Evaluation of Histological Grade and Factors Influencing Prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1982;33(6):599–604.
41. Giatromanolaki A, Koukourakis M, O'Byrne K, Fox S, Whitehouse R, Talbot DC, Harris AL, Gatter KC. Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer. *J. Pathol*. 1996;179:80–88.
42. Li WW. Tumor angiogenesis: Molecular pathology, therapeutic targeting, and imaging. *Acad Radiol*. 2000;7(10):800–11.
43. Kioi M, Vogel H, Schultz G, Hoffman RM, Harsh GR, Brown JM. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(3):694–705.
44. Jiang NC, Han P, Zhou CK, Zheng JL, Shi HS, Xiao J. Dynamic

- enhancement patterns of solitary pulmonary nodules at multi-detector row CT and correlation with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Chin J Cancer*. 2009;28(2):164–9.
45. Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, Faviana P, Ribechini A, Angeletti CA. Small cell lung carcinoma (SCLC): The angiogenic phenomenon. In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2002. p. 1105–10.
46. O'Connor JPB, Jayson GC. Do imaging biomarkers relate to outcome in patients treated with VEGF inhibitors? Vol. 18, *Clinical Cancer Research*. 2012. p. 6588–98.
47. Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, Awad M, Xu LA, Horak CE, Dakhil S, Hermann RC, Lynch TJ, Weber MR. Analysis of potential predictive markers of cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):918–27.
48. García-Figueiras R, Padhani AR, Beer AJ, Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, Oleaga L, Gómez-Caamaño A, Koh DM. Imaging of Tumor Angiogenesis for Radiologists-Part 1: Biological and Technical Basis. Vol. 44, *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2015. p. 407–24.
49. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezínek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521–9.
50. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–53.
51. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA. Recent clinical advances in lung cancer management. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. 2014. p. 973–82.

52. Horn L, Pao W, Johnson DH. Harrison's Principles of internal medicine. Chapter 89: Neoplasms of the lung. McGraw Hill. 2010.
53. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):890–5.
54. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu ZH, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: Development and international validation studies. *Lancet.* 2012;379(9818):823–32.
55. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9687):379–86.
56. Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab--an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2008;14(5):1407-12.
57. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497–500.
58. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara SI, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561–6.

6. Bibliografia

59. Ulloa-Montoya F, Louahed J, Dizier B, Gruselle O, Spiessens B, Lehmann FF, Suciú S, Kruit WHJ, Eggermont AMM, Vansteenkiste J, Brichard VG. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2388–95.
60. Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207–14.
61. Desar IME, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Barentsz JO, Oyen WJG, van der Graaf WTA. Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy. Vol. 35, *Cancer Treatment Reviews.* 2009. p. 309–21.
62. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep.* 2005;7(4):7(4):307–311.
63. Lee HY, Lee KS, Ahn M-J, Hwang HS, Lee JW, Park K, Ahn JS, Kim TS, Yi CA, Chung MJ. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer.* 2011;73(1):63–9.
64. Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, Wang LI, Johnson DH. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1405–12.
65. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753–9.
66. de Geus-Oei L-F, van der Heijden HFM, Corstens FHM, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer:

- a systematic review. *Cancer*. 2007;110(8):1654–64.
67. Weber W a, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C, Schwaiger M. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2651–7.
 68. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann oncol*. 1998;9:1193-8.
 69. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(6):1903–9.
 70. Aerts HJWL. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1636–42.
 71. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, Kodate M, Osaki T, Yasumoto K. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology*. 2001;220(3):803–9.
 72. Wang H, Schabath MB, Liu Y, Berglund AE, Bloom GC, Kim J, Stringfield O, Eikman EA, Klippenstein DL, Heine JJ, Eschrich SA, Ye Z, Gillies RJ. Semiquantitative computed tomography characteristics for lung adenocarcinoma and their association with lung cancer survival. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(6):e141–63.
 73. Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. Vol. 103, *British Journal of Cancer*. 2010. p. 1139–43.
 74. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.

75. Parmar C, Leijenaar RTH, Grossmann P, Velazquez ER, Bussink J, Rietveld D, Rietbergen MM, Haibe-Kains B, Lambin P, Aerts HJWL. Radiomic feature clusters and Prognostic Signatures specific for Lung and Head & neck cancer. *Sci Rep.* 2015;5.
76. Ganeshan B, Abaleke S, Young RCD, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: Initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging.* 2010;10(1):137–43.
77. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: A potential marker of survival. *Eur Radiol.* 2012;22(4):796–802.
78. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G, Lambin P, Haibe-Kains B, Mak RH, Aerts HJWL. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2015;114(3):345–50.
79. Di Chiro G, Brooks RA, Kessler RM, Johnston GS, Jones AE, Herdt JR, Sheridan WT. Tissue Signatures with Dual-Energy Computed Tomography. *Radiology.* 1979;131(2):521–3.
80. Genant HK, Boyd D. Quantitative Bone Mineral Analysis Using Dual Energy Computed Tomography. *Invest Radiol.* 1977;12(6):545–51.
81. Millner MR, McDavid WD, Waggener RG, Dennis MJ, Payne WH, Sank VJ. Extraction of information from CT scans at different energies. Vol. 6, *Medical Physics.* 1979. p. 70–1.
82. Kang M-J, Park CM, Lee C-H, Goo JM, Lee HJ. Dual-energy CT: clinical applications in various pulmonary diseases. *Radiographics.* 2010;30(3):685–98.
83. Johnson TRC, Fink C, Schönberg, SO, Reiser MF. *Dual Energy CT in Clinical Practice.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011:3-10.
84. Johnson TRC, Krauß B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, Fink C, Weckbach S, Lenhard M, Schmidt B, Flohr T, Reiser MF, Becker

- CR. Material differentiation by dual energy CT: Initial experience. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1510–7.
85. Petersilka M, Bruder H, Krauss B, Stierstorfer K, Flohr TG. Technical principles of dual source CT. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):362–8.
86. Johnson TRC. Dual Source CT Community. Tomado de <http://www.dcst.com> (2018, 3 de marzo).
87. McCollough CH, Schmidt B, Liu X, Yu L, Leng S. Dual-Energy Algorithms and Postprocessing Techniques. In: Johnson TRC, Fink C, Schönberg SO, Reiser MF, eds. *Dual Energy CT in Clinical Practice*. Heidelberg: Springer, 2010:43-54.
88. Holmes DR, Fletcher JG, Apel A, Huprich JE, Siddiki H, Hough DM, Schmidt B, Flohr TG, Robb R, McCollough C, Wittmer M, Eusemann C. Evaluation of non-linear blending in dual-energy computed tomography. *Eur J Radiol.* 2008;68(3):409–13.
89. Apel A, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Yu L, Guimaraes LS, Bellemann ME, McCollough CH, Holmes DR, Eusemann CD. Pilot multi-reader study demonstrating potential for dose reduction in dual energy hepatic CT using non-linear blending of mixed kV image datasets. *Eur Radiol.* 2011;21(3):644–52.
90. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Küttner A, Achenbach S, Becker C, Kopp A, Ohnesorge BM. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol.* 2006;16(2):256–68.
91. Fornaro J, Leschka S, Hibbeln D, Butler A, Anderson N, Pache G, Scheffel H, Wildermuth S, Alkadhi H, Stolzmann P. Dual- and multi-energy CT: approach to functional imaging. *Insights Imaging.* 2011;2(2):149–59.
92. Bushberg JT. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray interactions. *Radiographics.* 1998;18(2):457-68.
93. Silva AC, Morse BG, Hara AK, Paden RG, Hongo N, Pavlicek W. Dual-

- Energy (Spectral) CT: Applications in Abdominal Imaging. *RadioGraphics*. 2011;31(4):1031–46.
94. Hsieh J, Fan J, Chandra N, Chandrall P, Kulpins M. A reconstruction technique for dual-energy X-ray computed tomography. *Proceedings of the First international conference on image formation in x-ray Computed Tomography*. 2010: 10-13.
95. Kato Y, Sano H, Katada K, Ogura Y, Hayakawa M, Kanaoka N, Kanno T. Application of three-dimensional CT angiography (3D-CTA) to cerebral aneurysms. *Surg Neurol*. 1999;52(2):113-21-2.
96. Lv P, Lin XZ, Chen K, Gao J. Spectral CT in patients with small HCC: Investigation of image quality and diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2012;22(10):2117–24.
97. Lee SH, Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Hong YJ, Choi BW. Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: An initial experience. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):2043–9.
98. Bamberg F, Dierks A, Nikolaou K, Reiser MF, Becker CR, Johnson TRC. Metal artifact reduction by dual energy computed tomography using monoenergetic extrapolation. *Eur Radiol*. 2011;21(7):1424–9.
99. Srinivasan A, Hoeffner E, Ibrahim M, Shah G V., LaMarca F, Mukherji SK. Utility of dual-energy CT virtual kev monochromatic series for the assessment of spinal transpedicular hardware-bone interface. *Am J Roentgenol*. 2013;201(4):878–83.
100. Sudarski S, Hagelstein C, Weis M, Schoenberg SO, Apfaltrer P. Dual-energy snap-shot perfusion CT in suspect pulmonary nodules and masses and for lung cancer staging. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2393–400.
101. Miles KA, Griffiths MR, Keith CJ. Blood flow-metabolic relationships are dependent on tumour size in non-small cell lung cancer: A study using quantitative contrast-enhanced computer tomography and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(1):22–8.
102. Zhang D, Li X, Liu B. Objective characterization of GE Discovery

- CT750 HD scanner: Gemstone spectral imaging mode. *Med Phys.* 2011;38(3):1178–88.
103. Fleiss, J.L. *Reliability of Measurement. Des. Anal. Clin. Exp.* John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA; 1986:1–32.
104. Riffenburgh R. *Statistics in Medicine.* Academic Press, 3ª edición. 2012.
105. Chalkidou A, O’Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5).
106. Diagrama de caja. Tomado de: https://es.wikipedia.org/wiki/Diagrama_de_caja (2018, 3 marzo).
107. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Vol. 39, *Clinical Chemistry.* 1993. p. 561–77.
108. Índice de Youden. Tomado de: https://es.wikipedia.org/wiki/Índice_de_Youden (2018, 3 marzo).
109. González-Pérez V, Arana E, Barrios M, Bartrés A, Cruz J, Montero R, González M, Deltoro C, Martínez-Pérez E, De Aguiar-Quevedo K, Arrarás M. Differentiation of benign and malignant lung lesions: Dual-Energy Computed Tomography findings. *Eur J Radiol.* 2016;85(10):1765–72.
110. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971 Nov 18;285(21):1182-6.
111. Jain RK. Determinants of Tumor Blood Flow: A Review. *Cancer Res.* 1988;48(10):2641–58.
112. Schmid-Bindert G, Henzler T, Chu TQ, Meyer M, Nance JW, Schoepf UJ, Dinter DJ, Apfaltrer P, Krissak R, Manegold C, Schoenberg SO, Fink C. Functional imaging of lung cancer using dual energy CT: How does iodine related attenuation correlate with standardized uptake value of 18FDG-PET-CT? *Eur Radiol.* 2012;22(1):93–103.
113. Zhang Y, Cheng J, Hua X, Yu M, Xu C, Zhang F, Xu J, Wu H. Can Spectral CT Imaging Improve the Differentiation between Malignant and

- Benign Solitary Pulmonary Nodules? PLoS One. 2016;11(2).
114. Ito R, Iwano S, Shimamoto H, Umakoshu H, Kawaguchi K, Ito S, Kato K, Naganawa S. A comparative analysis of dual-phase dual-energy CT and FDG-PET/CT for the prediction of histopathological invasiveness of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol.* 2017(95):186-91.
115. Collins FS, Tabak LA. NIH plans to enhance reproducibility. Vol. 505, *Nature.* 2014. p. 612–3.
116. Lin JZ, Zhang L, Zhang CY, Yang L, Lou HN, Wang ZG. Application of Gemstone Spectral Computed Tomography Imaging in the Characterization of Solitary Pulmonary Nodules: Preliminary Result. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(6):907–11.
117. Knöß N, Hoffmann B, Krauss B, Heller M, Biederer J. Dual energy computed tomography of lung nodules: Differentiation of iodine and calcium in artificial pulmonary nodules in vitro. *Eur J Radiol.* 2011;80(3).
118. Fletcher JG, Leng S, Yu L, McCollough CH. Dealing with Uncertainty in CT Images. *Radiology.* 2016;279(1):5–10.
119. Harders SW, Madsen HH, Nellesmann HM, Rasmussen TR, Thygesen J, Hager H, Andersen NT, Rasmussen F. Dynamic contrast-enhanced CT in suspected lung cancer: Quantitative results. *Br J Radiol.* 2013;86(1031).
120. Reiter MJ, Winkler WT, Kagy KE, Schwoppe RB, Lisanti CJ. Dual-energy Computed Tomography for the Evaluation of Enhancement of Pulmonary Nodules ≤ 3 cm in Size. *J Thorac Imaging.* 2017;32(3):189–97.
121. Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol.* 2001;2(11):659–66.
122. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285(7):914–24.
123. Miwa K, Inubushi M, Wagatsuma K, Nagao M, Murata T, Koyama M, Koizumi M, Sasaki M. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal

- analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules. *Eur J Radiol.* 2014;83(4):715–9.
124. Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, Bayanati H, Waddell T, Roberts TP. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization. *Invest Radiol.* 2008;43(6):349–58.
125. Ma SH, Le HB, Jia BH, Wang ZX, Xiao ZW, Cheng XL, Mei W, Wu M, Hu ZG, Li YG. Peripheral pulmonary nodules: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC Cancer.* 2008;8:186.
126. Silvestri GA, Gonzalez AV., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 SUPPL).
127. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME, Czernin J. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: Positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest.* 2005;128(4):2289–97.
128. De Wever W, Stroobants S, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in lung cancer imaging: history and technical aspects. *JBR-BTR.* 2007;90(2):112–9.
129. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, Heelan RT, MacApinlac HA, Jung SH, Silvestri GA, Siegel BA, Rusch VW, Cerfolio RJ, Detterbeck FC. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1943–51.
130. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients

- with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):879–92.
131. Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Madsen HHT, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta radiol.* 2016;57(6):669–76.
132. Bayanati H, R ET, Souza CA, Sethi-Virman V, Gupta A, Maziak D, Amjadi K, Dennie C. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *Eur Radiol.* 2015;25(2):480–7.
133. Dagnon K, Heudes D, Bernaudin J-F, Callard P. Computerized morphometric analysis of microvasculature in non-small cell lung carcinoma. *Microvasc Res.* 2008;75(1):112–8.
134. Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB, Capen D, Di Tomaso E, Jain RK. Cancer cells compress intratumour vessels. *Nature.* 2004;427(6976):695.
135. Chen X, Xu Y, Duan J, Li C, Sun H, Wang W. Correlation of iodine uptake and perfusion parameters between dual-energy CT imaging and first-pass dual-input perfusion CT in lung cancer. *Med (United States).* 2017;96(28).
136. Shi J, Schmid-Bindert G, Fink C, Sudarski S, Apfalter P, Pilz LR, Liu B, Haberland U, Klotz E, Zhou C, Schoenberg SO, Henzler T. Dynamic volume perfusion CT in patients with lung cancer: Baseline perfusion characteristics of different histological subtypes. *Eur J Radiol.* 2013;82(12):894–900.
137. Spira D, Neumeister H, Spira SM, Hetzel J, Spengler W, Von Weyhern CH, Horger M. Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCI) with histopathologic comparison: A further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(1):15–21.

138. Wu W, Parmar C, Grossmann P, Quackenbush J, Lambin P, Bussink J, Mak R, Aerts HJWL. Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology. *Front Oncol.* 2016;6.
139. Iwano S, Ito R, Umakoshi H, Ito S, Naganawa S. Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: Association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation. *Br J Radiol.* 2015;88(1055).
140. Xiong Z, Liu JK, Hu CP, Zhou H, Zhou ML, Chen W. Role of Immature Microvessels in Assessing the Relationship between CT Perfusion Characteristics and Differentiation Grade in Lung Cancer. *Arch Med Res.* 2010;41(8):611–7.
141. Min Bae J, Yun Jeong J, Yun Lee H, Sohn I, Seung Kim H, Ye Son J, Jung Kwon O, Young Choi J, Soo Lee K, Mog Shim Y. Pathologic stratification of operable lung adenocarcinoma using radiomics features extracted from dual energy ct images. *Oncotarget.* 2016.
142. González-Pérez V, Arana E, Cruz J, Barrios M, Blázquez F, Bartrés A, Oliver L, Campo V, Bosó C, Santamaría P, Crispín V. Assessing tumor necrosis in lung cancer with dual energy CT quantitative imaging. *Radiotherapy & Oncology.* 2017;123(Sup. 1): S916- 17.
143. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Chen HJ, Sun JY, Lu YR. Peripheral lung carcinoma: Correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer.* 2008;61(1):44–53.
144. Hsu JS, Huang MS, Chen CY, Liu GC, Liu TC, Chong IW, Chou SH, Yang CJ. Correlation between EGFR mutation status and computed tomography features in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Imaging.* 2014;29(6):357–63.
145. Hong SJ, Kim TJ, Choi YW, Park JS, Chung JH, Lee KW. Radiogenomic correlation in lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutations: Imaging features and histological subtypes. *Eur Radiol.* 2016;26(10):3660–8.

146. Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, Li Q, Garcia AL, Stringfield O, Ye Z, Gillies RJ. Radiomic Features Are Associated with EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinomas. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):441–448.
147. Yanagawa M, Morii E, Hata A, Fujiwara M, Gyobu T, Ueda K, Honda O, Tomiyama N. Dual-energy dynamic CT of lung adenocarcinoma: Correlation of iodine uptake with tumor gene expression. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1407–13.
148. Li GJ, Gao J, Wang GL, Zhang CQ, Shi H, Deng K. Correlation between vascular endothelial growth factor and quantitative dual-energy spectral CT in non-small-cell lung cancer. *Clin Radiol*. 2016;71(4):363–8.
149. Liu X, Zhang H, Yu X, Song T, Huang P, Wang H, Song S-A. The correlation of expression of VEGF and EGFR with SUV of (18)FDG-PET-CT in non-small cell lung cancer. *Contemp*. 2014;18(5):334–9.
150. Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, Campbell DH, Cheung PY, Frank S, Korn RL. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic. *PLoS One*. 2014;9(7).
151. Peng M, Peng F, Zhang C, Wang Q, Li Z, Hu H, Liu S, Xu B, Zhu W, Han Y, Lin Q. Preoperative prediction of Ki-67 labeling index by three-dimensional CT image parameters for differential diagnosis of Ground-Glass Opacity (GGO). *PLoS One*. 2015;10(6).
152. Fan S, Li X, Zheng L, Hu D, Ren X, Ye Z. Correlations between the iodine concentrations from dual energy computed tomography and molecular markers Ki-67 and HIF-1 α in rectal cancer: A preliminary study. *Eur J Radiol*. 2017;96:109–14.
153. González-Pérez V, Arana E, Bartrés A, Oliver S, Pellicer B, Cruz J, Barrios M, Rubio M. The assessment of fractal dimension with Dual Energy CT gives information on lung cancer biomarkers. *Radiotherapy & Oncology*, 119 Sup. 1, S967.
154. Grove O, Berglund AE, Schabath MB, Aerts HJWL, Dekker A, Wang H, Rios Velazquez E, Lambin P, Gu Y, Balagurunathan Y, Eikman E,

- Gatenby RA, Eschrich S, Gillies RJ. Quantitative computed tomographic descriptors associate tumor shape complexity and intratumor heterogeneity with prognosis in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(3).
155. Alobaidli S, McQuaid S, South C, Prakash V, Evans P, Nisbet A. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol*. 2014 Oct;87(1042):20140369.
156. Bashir U, Siddique MM, McLean E, Goh V, Cook GJ. Imaging heterogeneity in lung cancer: Techniques, applications, and challenges. Vol. 207, *American Journal of Roentgenology*. 2016. p. 534–43.
157. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer*. 2000;29(3):179–88.
158. Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe SI, Tsuchiya R, Asamura H. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: Radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):413–9.
159. Ravanelli M, Farina D, Morassi M, Roca E, Cavalleri G, Tassi G, Maroldi R. 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):3450–5.
160. Win T, Miles KA, Janes SM, Ganeshan B, Shastry M, Endozo R, Meagher M, Shortman RI, Wan S, Kayani I, Ell PJ, Groves AM. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3591–9.
161. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F, Mennini ML, Serra G, Gori B, Longo F, Catalano C, Passariello R. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and

- antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology*. 2011;259(2):574–82.
162. Baxa J, Matouskova T, Krakorova G, Schmidt B, Flohr T, Sedlmair M, Bejcek J, Ferda J. Dual-Phase Dual-Energy CT in Patients Treated with Erlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Possible Benefits of Iodine Quantification in Response Assessment. *Eur Radiol*. 2016;26(8):2828–36.
163. Baxa J, Vondráková A, Matoušková T, Růžičková O, Schmidt B, Flohr T, Sedlmair M, Ferda J. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: Assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Eur Radiol*. 2014;24(8):1981–8.
164. Lind JSW, Meijerink MR, Dingemans AMC, van Kuijk C, Öllers MC, de Ruyscher D, Postmus PE, Smit EF. 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(12):2890–8.
165. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol*. 2004;5(9):531–40.
166. Herrmann K, Benz MR, Krause BJ, Pomykala KL, Buck AK, Czernin J. (18)F-FDG-PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors: where we are and where we can go. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(6):620–32.
167. Kong F-MS, Frey KA, Quint LE, Ten Haken RK, Hayman JA, Kessler M, Chetty IJ, Normolle D, Eisbruch A, Lawrence TS. A pilot study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans during and after radiation-based therapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3116–23.
168. Benz MR, Herrmann K, Walter F, Garon EB, Reckamp KL, Figlin R, Phelps ME, Weber W a, Czernin J, Allen-Auerbach MS. (18)F-FDG

- PET/CT for monitoring treatment responses to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Nucl Med.* 2011;52(11):1684–9.
169. Hwang SH, Yoo MR, Park CH, Jeon TJ, Kim SJ, Kim TH. Dynamic contrast-enhanced CT to assess metabolic response in patients with advanced non-small cell lung cancer and stable disease after chemotherapy or chemoradiotherapy. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1573–81.
170. Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, Hou Y, Grossmann P, Lee SW, Mak RH, Aerts HJWL. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):480–6.
171. Hunter LA, Chen YP, Zhang L, Matney JE, Choi H, Kry SF, Martel MK, Stingo F, Liao Z, Gomez D, Yang J, Court LE. NSCLC tumor shrinkage prediction using quantitative image features. *Comput Med Imaging Graph.* 2016;49:29–36.
172. Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: Perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1090–6.

6. Bibliografia

Capítulo 7

7. Publicaciones

7.1 Derivadas de esta Tesis Doctoral

Artículos científicos

1. Differentiation of Benign and Malignant Lung Lesions: Dual Energy Computed Tomography Findings.
V. González-Pérez, E. Arana, M. Barrios, A. Bartrés, J. Cruz, R. Montero, M. González, C. Deltoro, E. Martínez-Pérez, K. De Aguiar, M. Arrarás.
European Journal of Radiology. 85, 1765-72 (2016)

Congresos Científicos

1. AUTORES: V. González-Pérez, E. Arana, J. Cruz, M. Barrios, A. Bartrés, B. Pellicer, S. Oliver, L. Rubio, V. Campo, L. Oliver, V. Crispín.
TÍTULO: Cuantificación de la Imagen Médica con Tomografía Computarizada de Energía Dual en Cáncer de Pulmón.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.
CONGRESO: I Jornadas RSEF / IFIMED de Física Médica.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

7. Publicaciones

FECHA: 4 – 9 de Marzo de 2016.

2. AUTORES: V. González, A. Bartrés, E. Arana, J. Cruz, M. Barrios, V. de los Dolores, V. Campo, V. Crispín.

TÍTULO: Diferenciación de cáncer de pulmón frente a patología benigna con TC de energía dual espectral.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación Oral.

CONGRESO: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR.

PUBLICACIÓN: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR. ISBN: 978-84-943642-4-2. P: 70.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

FECHA: 23 – 26 de Junio de 2015.

3. AUTORES: V. González-Pérez, E. Arana, J. Cruz, M. Barrios, K. De Aguiar, M. Arrarás, F. Blázquez, A. Bartrés, L. Oliver, V. Campo, C. Bosó, V. Crispín, M.L. Chust, L. Arribas, J.C. Peñalver.

TÍTULO: TC de Energía Dual y Predicción de la Respuesta al Tratamiento Radioterápico en Cáncer de Pulmón.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: V Congreso Conjunto de las Sociedades Españolas de Física Médica y Protección Radiológica.

PUBLICACIÓN: 5º Congreso Conjunto 21 SEFM / 16 SEPR. ISBN: 978-84-697-4064-4.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Girona.

FECHA: 13 – 16 de Junio de 2017.

4. AUTORES: V. González-Pérez, E. Arana, J. Cruz, M. Barrios, K. De Aguiar, M. Arrarás, F. Blázquez, A. Bartrés, L. Oliver, V. Campo, C. Bosó, V. Crispín, J.C. Peñalver.

TÍTULO: TC de Energía Dual para la Caracterización del Cáncer de

Pulmón.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: V Congreso Conjunto de las Sociedades Españolas de Física Médica y Protección Radiológica.

PUBLICACIÓN: 5º Congreso Conjunto 21 SEFM / 16 SEPR. ISBN: 978-84-697-4064-4.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Girona.

FECHA: 13 – 16 de Junio de 2017.

5. AUTORES: V. González-Pérez, E. Arana, J. Cruz, M. Barrios, F. Blázquez, A. Bartrés, L. Oliver, V. Campo, C. Bosó, P. Santamaría, V. Crispín.

TÍTULO: Assessing tumor necrosis in lung cancer with dual energy CT quantitative imaging.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ESTRO 36.

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 123 Sup. 1, S916- 917.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Viena.

FECHA: 5 – 9 de Mayo de 2017.

6. AUTORES: J. Cruz, V. González-Pérez, E. Arana, M. Barrios, M. González, C. Deltoro.

TÍTULO: Correlación entre parámetros histopatológicos y radiológicos con tomografía computarizada de energía dual (TCED) en adenocarcinoma pulmonar.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: XXVII Congreso Nacional de Anatomía Patológica.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Santander.

FECHA: 20 – 23 de Mayo de 2015.

7.2 No Directamente Relacionadas

Artículos científicos

1. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy.
Jose L. Guinot, Agata Rembielak, Jose Perez-Calatayud, Silvia Rodríguez-Villalba, Janusz Skowroneke, Luca Tagliaferri, Benjamin Guix, Victor Gonzalez-Perez, Vincenzo Valentini, György Kovacs.
Radiotherapy & Oncology. 126(3), 377-85 (2018).
2. SBRT. ¿Es preferible una técnica conformada o una modulada (IMRT o VMAT)?
Josep Puxeu, V. González, Manuel Llorente.
Revista de Física Médica. 16(1), 75-80 (2015).

Congresos Científicos

1. AUTORES: L. Oliver, V. González-Pérez, J.L. Guinot, V. Campo, C. Bosó, A. Cano. C. Guardino, V. de los Dolores, V. Crispín.
TÍTULO: HDV de la uretra y morbilidad urinaria en braquiterapia de baja tasa de próstata.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Presentación oral.
CONGRESO: 5º Congreso Conjunto 21 SEFM / 16 SEPR.
PUBLICACIÓN: 5º Congreso Conjunto 21 SEFM / 16 SEPR. ISBN: 978-84-697-4064-4.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Girona.
FECHA: 13 – 16 de Junio de 2017.
2. AUTORES: A. Bartrés, S. Oliver, B. Pellicer, L. Oliver, V. Campo, M.

Barrios, E. Arana, V. González.

TÍTULO: Algorithm Programming for 3D Fractal Dimension Evaluation.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

CONGRESO: Global Medical Engineering Physics Exchanges/Pan American Health Care Exchanges (GMEPE/PAHCE).

PUBLICACIÓN: IEEE Conference Publications. DOI: 10.1109/ GMEPE-PAHCE. 2016.7504637.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Madrid.

FECHA: 4 – 9 de Abril de 2016.

3. AUTORES: V. Campo, L. Oliver, V. González-Pérez, V. Crispín, C. Candela.

TÍTULO: Estudio Dosimétrico: Sustitución de la Radiografía de Tórax por una Tomografía Computarizada de Ultra Baja Dosis con Energía Dual.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

CONGRESO: I Jornadas RSEF / IFIMED de Física Médica.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

FECHA: 4 – 9 de Marzo de 2016.

4. AUTORES: V. González, A. Bartrés, E. Arana, V. Crispín, V. de los Dolores, V. Campo, D. Moratal.

TÍTULO: Eliminación de artefactos mediante imágenes virtuales monocromáticas generadas mediante TC de energía dual para planificación en radioterapia.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

CONGRESO: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR.

PUBLICACIÓN: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR. ISBN: 978-84-943642-4-2. P: 22-3.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

FECHA: 23 – 26 de Junio de 2015.

7. Publicaciones

5. AUTORES: A. Bartrés, V. González, V. de los Dolores, V. Crispín, V. Campo, E. Simarro, D. Moratal.
TÍTULO: Introducción de sistemas de robótica educativa e impresión 3D en la rutina de los servicios de Radiofísica Hospitalaria para aplicaciones en radioterapia.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.
CONGRESO: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR.
PUBLICACIÓN: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR. ISBN: 978-84-943642-4-2. P: 53-4.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.
FECHA: 23 – 26 de Junio de 2015.

6. AUTORES: V. González, A. Bartrés, E. Arana, V. Crispín, V. de los Dolores, V. Campo, D. Moratal.
TÍTULO: Radiotherapy Planning with virtual high keV images generated by dual energy CT.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.
CONGRESO: Biennial Elekta Treatment Planning Users Meeting.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Sorrento (Italia).
FECHA: 28 de Octubre – 1 de Noviembre de 2014.

7. AUTORES: D. R. Quiñones, J. Reibke, E. Simarro-Mondéjar, V. Crispín, V. González-Pérez, D. Moratal.
TÍTULO: A Lung Tumor Movement Simulator for Cancer Treatment Created with Lego Mindstorms EV3.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering and Medicine in Biology Society.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Isla de Jeju (Corea del Sur).

FECHA: 11 – 15 de Julio de 2017.

8. AUTORES: V. Campo, V. González-Pérez, L. Oliver, C. Bosó, C. Guardino, V. de los Dolores, V. Crispín.

TÍTULO: Protocolo para TC de energía dual para pacientes de cáncer de próstata con prótesis metálicas.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: V Congreso Conjunto de las Sociedades Españolas de Física Médica y Protección Radiológica.

PUBLICACIÓN: 5º Congreso Conjunto 21 SEFM / 16 SEPR. ISBN: 978-84-697-4064-4.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Girona.

FECHA: 13 – 16 de Junio de 2017.

9. AUTORES: L. Oliver, J.L. Guinot, V. González-Pérez, V. Campo, C. Bosó, A. Cano. C. Guardino, V. de los Dolores, V. Crispín.

TÍTULO: Influence of DVH in Urinary Complications in Prostate LDR Brachytherapy.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: XIX Congreso SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica), I Congreso SEOC (Sociedad Española de Oncología Clínica).

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Santander.

FECHA: 8 – 10 de Junio de 2017.

10. AUTORES: V. González, A. Bartrés, E. Arana, V. Crispín, V. de los Dolores, V. Campo, L. Oliver.

TÍTULO: HU to electron density conversion with virtual monochromatic images generated by dual-energy CT.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

7. Publicaciones

CONGRESO: ESTRO 35.

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 119 Sup. 1, S862.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Turín.

FECHA: 29 Abril – 3 de Mayo de 2016.

11. AUTORES: V. González-Pérez, E. Arana, A. Bartrés, S. Oliver, B. Pellicer, J. Cruz, M. Barrios, L. Rubio.

TÍTULO: The assessment of fractal dimension with Dual Energy CT gives information on lung cancer biomarkers.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ESTRO 35.

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 119 Sup. 1, S967.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Turín.

FECHA: 29 Abril – 3 de Mayo de 2016.

12. AUTORES: V. González-Pérez, J.L. Guinot, L. Oliver, A. Bartrés, V. Campo, V. de los Dolores, J.V. Ricós, A. Cano, V. Crispín.

TÍTULO: Dose homogeneity constraints for urethra in LDR real-time prostate brachytherapy could diminish urinary morbidity.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ESTRO 35

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 119 Sup. 1, S947-8.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Turín.

FECHA: 29 Abril – 3 de Mayo de 2016.

13. AUTORES: A. Bartrés, V. Crispín, V. González-Pérez, V. de los Dolores, V. Campo, C. Guardino, S. Díez, A. Santos, J. Bonaque.

TÍTULO: Parámetros dosis-volumen acumulados en órganos críticos en segundos tratamientos tras recaída o segundos tumores.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: IV Congreso Conjunto de las Sociedades Españolas de Física Médica y Protección Radiológica.

PUBLICACIÓN: 4º Congreso Conjunto SEFM – SEPR. ISBN: 978-84-943642-4-2. P: 143-4.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

FECHA: 23 – 26 de Junio de 2015.

14. AUTORES: V. González Pérez, V. Crispín Contreras, D. Abad Mocholí, A. Bartrés Salido.

TÍTULO: Dosimetric influence of tumor motion for different types of lung stereotactic treatment planning.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ESTRO 33.

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 111 Sup. 1, S418.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Viena.

FECHA: 4 – 8 de Abril de 2014.

15. AUTORES: J. L. Guinot, J. V. Ricós, M. I. Tortajada, M. A. Santos, J. Pérez, A. Martos, C. Guardino, V. de los Dolores, V. González, J. Casanova.

TÍTULO: Comparison of permanent 125-I seeds implant with two different techniques in 500 cases of prostate cancer.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ESTRO 33.

PUBLICACIÓN: Radiotherapy & Oncology, 111 Sup. 1, S613-614.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Viena.

FECHA: 4 – 8 de Abril de 2014.

7. Publicaciones

Capítulo 8

8. Anexos

8.1. Estadificación T, N, M.

T: Tumor primario

TX: tumor primario que no puede ser evaluado

T0: sin evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)

T1: tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro. Se distingue entre T1a y T1b según su tamaño

T2: tumor > 3 cm y ≤ 7 cm. Se distingue entre T2a y T2b según su tamaño.

T3: tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invade otras estructuras.

T4: tumor de cualquier tamaño que invade órganos como el corazón, tráquea, esófago.

N: Ganglios linfáticos regionales

NX: no es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales

8. Anexos

N0: no se encontró metástasis ganglionares linfáticas regionales

N1, N2, N3: se ha encontrado cáncer en los ganglios en diferente número o extensión.

M: Metástasis a distancia

MX: no es posible evaluar la presencia de metástasis

M0: no se encontró metástasis distante

M1: existe metástasis distante. Se distingue entre M1a y M1b según su localización.

8.2. Descripción de las subpoblaciones para las que se ha estudiado la supervivencia.

Variable	Muestra de pacientes con TNMc ≤ IIIA exclusivamente quirúrgicos (n=63)	Muestra de pacientes con TNMc ≥ IIIB (n=50)	Muestra de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
Edad	63 (44 – 84) años	64 (27 – 82) años	67 (27 – 88) años
Sexo	Total: 63 (100%)	Total: 50 (100%)	Total: 41 (100%)
Masculino	42 (66,7%)	35 (70,0%)	30 (73,2%)
Femenino	21 (33,3%)	15 (30,0%)	11 (26,8%)
Diámetro	22,4 (6 – 111) mm	37,5 (8 – 125) mm	31,0 (10 - 335) mm
Volumen	5,9 (0,05 – 88,8) cm ³	11,1 (0,2 – 268) cm ³	6,8 (0,5 – 234) cm ³
Técnica Diagnóstica	Total: 63 (100%)	Total: 50 (100%)	Total: 41 (100%)
Cirugía	55 (87,3%)	3 (6,0%)	10 (24,4%)
PAAF	0 (0%)	18 (36,0%)	15 (36,6%)
Biopsia	8 (12,7%)	24 (48,0%)	10 (24,4%)
Broncoscopia	0 (0%)	4 (8,0%)	6 (12,5%)
Otras técnicas	0 (0%)	1 (2,0%)	0 (0%)
Sin datos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lesiones Malignas	Total: 63 (100%)	Total: 50 (100%)	Total: 41 (100%)
ADC	55 (87,3%)	34 (68,0%)	23 (56,1%)
metástasis	0 (0%)	0 (0%)	6 (14,6%)
carcinoma	8 (12,4%)	4 (8,0%)	8 (19,5%)
epidermoide	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
LCLC	0 (0%)	11 (22,0%)	4 (9,8%)
SCLC	0 (0%)		

Tabla 8.1. Descripción de la población.

Datos: mediana (rango) o número de pacientes (porcentaje sobre el total)

Variable	Muestra de pacientes con TNMc ≤ IIIA exclusivamente quirúrgicos (n=63)	Muestra de pacientes con TNMc ≥ IIIB (n=50)	Muestra de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
Tejido	Total: 63 (100%)	Total: 50 (100%)	Total: 41 (100%)
Pulmón	63 (100%)	46 (92,0%)	40 (97,6%)
ADP	0 (0%)	1 (2,0%)	1 (2,4%)
Metástasis	0 (0%)	3 (6,0%)	0 (0%)
Patrón	Total: 55 (87,3%)	Total: 12 (24,0%)	Total: 11 (26,8%)
Lipídico	12 (21,8%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Sólido	10 (18,2%)	0 (0%)	1 (9,1%)
Acinar	18 (32,7%)	2 (16,7%)	4 (36,4%)
Papilar	3 (5,5%)	0 (0%)	2 (18,2%)
Micropapilar	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Mucosecretor	4 (7,3%)	5 (41,7%)	3 (27,3)
Otros	7 (12,7%)	4 (33,3%)	1 (9,1%)
Grado	Total: 62 (98,4%)	Total: 19 (38,0%)	Total: 15 (36,6%)
G1	24 (38,7%)	5 (26,3%)	3 (20,0%)
G2	29 (46,8%)	9 (47,4%)	9 (60,0%)
G3	9 (14,5%)	4 (21,1%)	3 (20,0%)
G4	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)
Necrosis	Total: 62 (98,4%)	Total: 15 (30,0%)	Total: 15 (36,6%)
Sí	14 (22,6%)	8 (53,3%)	9 (60,0%)
No	48 (77,4%)	7 (46,7%)	6 (40,0%)
Pleura	Total: 62 (98,4%)	Total: 2 (4,0%)	Total: 9 (22,0%)
PL0	47 (75,8%)	2 (100%)	6 (66,7%)
PL1	10 (16,1%)	0 (0%)	3 (33,3%)
PL2	5 (8,1%)	0 (0%)	0 (0%)
PL3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 8.2. Resumen de los hallazgos histopatológicos. Datos: número de pacientes (porcentaje sobre el número de pacientes del que tenemos datos)

Marcador	Muestra de pacientes con TNMc \leq IIIA exclusivamente quirúrgicos (n=63)	Muestra de pacientes con TNMc \geq IIIB (n=50)	Muestra de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
EFGR	Total: 28 (44,4%)	Total: 27 (54,0%)	Total: 13 (31,7%)
Negativo	26 (92,9%)	23 (85,2%)	10 (76,9%)
Positivo	2 (7,1%)	4 (14,8%)	3 (23,1%)
KRAS	Total: 17 (27,0%)	Total: 9 (18,0%)	Total: 4 (9,8%)
Negativo	11 (64,7%)	7 (77,8%)	1 (25,0%)
Positivo	6 (35,3%)	2 (22,2%)	3 (75,0%)
Ki-67	Total: 52 (82,5%)	Total: 20 (40,0%)	Total: 11 (26,8%)
Mediana	10% (1% – 90%)	8% (0% – 95%)	35% (5% – 95%)

Tabla 8.3. Número de lesiones en los que se ha evaluado cada marcador molecular (porcentaje sobre lesiones malignas). Para el Ki-67 se muestra la mediana (rango) de los valores.

Estadio	Muestra de pacientes con	Muestra de pacientes con	Muestra de pacientes
	TNMc \leq IIIA quirúrgicos (n=63)	TNMc \geq IIIB (n=50)	sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
T	Total : 63 (100,0%)	Total : 48 (96,0%)	Total : 37 (90,2%)
T1a	37 (58,7%)	3 (6,3%)	5 (13,5%)
T1b	7 (11,1%)	10 (20,8%)	8 (21,6%)
T2a	17 (27,0%)	12 (25,0%)	11 (29,7%)
T2b	1 (1,6%)	5 (10,4%)	2 (5,4%)
T3	1 (1,6%)	7 (14,6%)	5 (13,5%)
T4	0 (0%)	11 (22,9%)	6 (16,2%)
N	Total : 63 (100%)	Total : 48 (96,0%)	Total : 37 (90,2%)
N0	63 (100,0%)	10 (20,8%)	9 (24,3%)
N1	0 (0%)	3 (6,3%)	5 (13,5%)
N2	0 (0%)	17 (35,4%)	20 (54,1%)
N3	0 (0%)	18 (37,5%)	3 (8,1%)
M	Total : 63 (100%)	Total : 50 (100%)	Total : 37 (90,2%)
M0	63 (100%)	12 (24,0%)	33 (89,2%)
M1a	0 (0%)	6 (12,0%)	0 (0%)
M1b	0 (0%)	31 (62,0%)	3 (8,1%)
X	0 (0%)	1 (2,0%)	1 (2,7%)
TNMc	Total: 63 (100%)	Total: 50 (100%)	Total: 37 (90,2%)
IA	43 (68,3%)	0 (0%)	3 (8,1%)
IB	17 (27,0%)	0 (0%)	3 (8,1%)
IIA	2 (3,2%)	0 (0%)	4 (10,8%)
IIIB	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)
IIIA	0 (0%)	0 (0%)	17 (45,9%)
IIIB	0 (0%)	13 (26,0%)	7 (18,9%)
IVA	0 (0%)	6 (12,0%)	0 (0%)
IVB	0 (0%)	31 (62,0%)	3 (8,1%)

Tabla 8.4. Número de lesiones según su estadio (porcentaje sobre el número total de lesiones malignas)

Tratamiento	Muestra de pacientes con TNMc \leq IIIA exclusivamente quirúrgicos (n=63)	Muestra de pacientes con TNMc \geq IIIB (n=50)	Muestra de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
Tratamiento	Total : 63 (100%)	Total : 50 (100%)	Total : 41 (100,0%)
Cirugía	63 (100%)	1 (2,0%)	0 (0%)
Quimioterapia (QT), de los cuales:	0 (0%)	30 (60,0%)	0 (0%)
Quimioterapia intensa	0	2	0 (0%)
QT Antiogénicos	0	3	0 (0%)
QT inhibidor TKI	0	3	0 (0%)
Radioterapia (RT)	0 (0%)	0 (0%)	6 (14,6%)
Radiofrecuencia (RF)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Observación	0 (0%)	1 (2,0%)	0 (0%)
RT + QT	0 (0%)	10 (20,0%)	22 (53,7%)
Cirugía + QT	0 (0%)	7 (14,0%)	0 (0%)
QT adyuvante + Cirugía	0 (0%)	1 (2,0%)	0 (0%)
Cirugía + QT + RT	0 (0%)	0 (0%)	13 (31,7%)

Tabla 8.5. Tratamiento que han seguido los pacientes en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Tratamiento	Muestra de pacientes sometidos a tratamiento radioterápico (n=41)
Modalidad de tratamiento:	Total : 41 (100,0%)
RT estereotáxica (SBRT)	9 (22,0%)
RT fraccionamiento convencional	32 (78,0%)
RT Estereotáxica	Total : 9 (22,0%)
5 sesiones x 12 Gy	2 (22,2%)
7 sesiones x 10 Gy	1 (11,1%)
8 sesiones x 7,5 Gy	5 (55,6%)
10 sesiones x 4 Gy	1 (11,1%)
RT fraccionamiento convencional	Total : 32 (78,0%)
25 sesiones x 2 Gy	1 (3,1%)
30 sesiones x 2 Gy	10 (31,3%)
33 sesiones x 2 Gy	19 (59,4%)
35 sesiones x 2 Gy	2 (6,3%)

Tabla 8.6. Modalidad de tratamiento radioterápico y dosis que han recibido los pacientes con cáncer de pulmón sometidos a tratamiento radioterápico con intención curativa.

8.3. Valores de los parámetros de TCED para la muestra general de pacientes.

Variable	Media $\pm \sigma$	Rango	Valor 1er cuartil	Mediana	Valor 3er cuartil	Test Kolmogorov-Smirnov
L(A)	-120 \pm 160 UH	-765,2 – -78,70 UH	-163,1 UH	-53,1 UH	-10,66 UH	No normal
L(B)	180 \pm 70 UH	-48,57 – -395,70 UH	130,42 UH	174,46 UH	225,10 UH	No normal
L(C)	4,6 \pm 0,2	-4,177 – 5,291	4,5225	4,579	4,7135	No normal
L(R ²)	0,997 \pm 0,002	-0,9874 – 0,9995	0,9961	0,9978	0,9985	No normal
L(UH _{min})	-600 \pm 200 UH	-1004 – 5 UH	-833,75 UH	-714,5 UH	-730,75 UH	No normal
L(UH _{med})	-70 \pm 160 UH	-746 – -88,80 UH	-111 UH	-11,5 UH	26,25 UH	No normal
L(UH _{máx})	170 \pm 190 UH	-319 – 1234 UH	75,75 UH	128 UH	217,25 UH	No normal
L(UH σ)	100 \pm 60 UH	7 – 327,20 UH	65,67 UH	88,25 UH	142,02 UH	No normal
L(diámetro)	30 \pm 30 mm	4 – 335 mm	13 mm	23 mm	43 mm	No normal
L(volumen)	20 \pm 50 cm ³	0,03 – -268 cm ³	0,705 cm ³	3,07 cm ³	15,8 cm ³	No normal
L(I _{min})	-40 \pm 30 mg/cm ³	-131 – -54 mg/cm ³	-69,25 mg/cm ³	-41,25 mg/cm ³	-23 mg/cm ³	No normal
L(I _{med})	20 \pm 9 mg/cm ³	6,02 – 51,97 mg/cm ³	16,65 mg/cm ³	22,18 mg/cm ³	28,72 mg/cm ³	No normal
L(I _{máx})	100 \pm 30 mg/cm ³	14,91 – 333 mg/cm ³	78 mg/cm ³	90 mg/cm ³	110,25 mg/cm ³	No normal
L(I σ)	14 \pm 5 mg/cm ³	0,79 – -28,24 mg/cm ³	10,47 mg/cm ³	12,58 mg/cm ³	16,67 mg/cm ³	No normal
L(Z _{min})	3 \pm 3	1 – 12,17	1	1	5,36	No normal
L(Z _{med})	9,2 \pm 0,7	7,85 – 12,56	8,66	9,04	9,52	No normal
L(Z _{máx})	12,2 \pm 0,8	10,50 – 14,91	11,68	12,12	12,69	No normal
L(Z σ)	0,8 \pm 0,3	0,35 – 2,11	0,61	0,74	0,97	No normal

Tabla 8.7. Resumen de los resultados medidos para la lesión sin normalizar con otras estructuras.

Variable	Media $\pm \sigma$	Rango	Valor 1er cuartil	Mediana	Valor 3er cuartil	Test Kolmogorov-Smirnov
L(A) – S(A)	-150 \pm 150 UH	-738,18 – -15,87 UH	-192,52 UH	-91,23 UH	-50,98 UH	No normal
L(A) – M(A)	-150 \pm 160 UH	-710,32 – -40,18 UH	196,92 UH	-84,61 UH	-46,94 UH	No normal
L(B) – S(B)	-50 \pm 80 UH	-285,50 – 187,90 UH	-106,17 UH	-53,3 UH	-3,50 UH	Normal
L(B) – M(B)	110 \pm 70 UH	-42,40 – 308,59 UH	58,77 UH	105,51 UH	154,68 UH	Normal
L(C) – S(C)	0,3 \pm 0,3	-0,37 – 1,24	0,13	0,26	0,50	No normal
L(C) – M(C)	0,2 \pm 0,5	-1,75 – 1,55	-0,027	0,09	0,46	No normal
L(UH _{med}) – S(UH _{med})	-170 \pm 150 UH	-778,10 – 10,11 UH	-220,40 UH	-120 UH	-79,9 UH	No normal
L(UH _{med}) – M(UH _{med})	-120 \pm 160 UH	-701,40 – 51 UH	-175,75 UH	-56,75 UH	-23,67 UH	No normal
L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	40 \pm 190 UH	-454 – 1104 UH	-53 UH	-4 UH	89,50 UH	No normal
L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	100 \pm 190 UH	-405 – 1157 UH	-2 UH	46,5 UH	141,25 UH	No normal
L(I _{med}) – S(I _{med})	-7 \pm 10 mg/cm ³	-38,28 – 24,49 mg/cm ³	-14,08 mg/cm ³	-6,86 mg/cm ³	-0,88 mg/cm ³	Normal
L(I _{med}) – M(I _{med})	14 \pm 9 mg/cm ³	-4,72 – 40,58 mg/cm ³	7,65 mg/cm ³	13,75 mg/cm ³	20,09 mg/cm ³	Normal
L(I _{máx}) – S(I _{máx})	60 \pm 30 mg/cm ³	-3 – 294 mg/cm ³	38 mg/cm ³	52 mg/cm ³	66 mg/cm ³	No normal
L(I _{máx}) – M(I _{máx})	80 \pm 40 mg/cm ³	6,06 – 316 mg/cm ³	59 mg/cm ³	71 mg/cm ³	89 mg/cm ³	No normal
L(Z _{med}) – S(Z _{med})	-0,1 \pm 0,8	-2,07 – 3,38	-0,64	-0,18	0,25	No normal
L(Z _{med}) – M(Z _{med})	1,0 \pm 0,7	-0,29 – 4,76	0,47	0,93	1,41	No normal
L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})	2,5 \pm 0,8	0,49 – 5,27	1,94	2,46	2,99	Normal
L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})	3,5 \pm 0,8	1,11 – 6,06	2,96	3,42	3,89	No normal

Tabla 8.8. Resumen de los resultados medidos para la lesión normalizada con estructuras de control.

8.4. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del carácter benigno – maligno de la lesión pulmonar.

Variable	Lesiones Benignas (n = 54)	Lesiones Malignas (n = 202)
	Mediana \pm σ	Mediana \pm σ
L(A)	-140 \pm 170 UH	40 \pm 150 UH
L(B)	190 \pm 70 UH	170 \pm 70 UH
L(C)	4,6 \pm 0,3	4,6 \pm 0,2
L(R ²)	0,997 \pm 0,002	0,998 \pm 0,002
L(UH _{min})	-700 \pm 200 UH	-700 \pm 200 UH
L(UH _{med})	-90 \pm 170 UH	0 \pm 150 UH
L(UH _{máx})	80 \pm 110 UH	150 \pm 200 UH
L(UH σ)	130 \pm 50 UH	80 \pm 60 UH
L(diámetro)	13 \pm 16 mm	30 \pm 30 mm
L(volumen)	0 \pm 20 cm ³	0 \pm 50 cm ³
L(I _{min})	-30 \pm 30 mg/cm ³	-50 \pm 30 mg/cm ³
L(I _{med})	25 \pm 9 mg/cm ³	21 \pm 9 mg/cm ³
L(I _{máx})	80 \pm 20 mg/cm ³	90 \pm 40 mg/cm ³
L(I σ)	15 \pm 5 mg/cm ³	12 \pm 5 mg/cm ³
L(Z _{min})	4 \pm 3	1 \pm 3
L(Z _{med})	9,4 \pm 0,8	9,0 \pm 0,7
L(Z _{máx})	12,1 \pm 0,7	12,1 \pm 0,8
L(Z σ)	0,84 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3

Tabla 8.9. Resumen de los resultados medidos para las variables relativas a la lesión dependiendo de la benignidad – malignidad de la misma en la muestra general de pacientes.

Variable	Lesiones Benignas	Lesiones Malignas
	(n = 54)	(n = 202)
	Mediana $\pm \sigma$	Mediana $\pm \sigma$
L(A) – S(A)	-170 \pm 180 UH	-80 \pm 140 UH
L(A) – M(A)	-170 \pm 180 UH	-70 \pm 150 UH
L(B) – S(B)	-30 \pm 80 UH	-60 \pm 80 UH
L(B) – M(B)	150 \pm 70 UH	100 \pm 70 UH
L(C) – S(C)	0,4 \pm 0,3	0,2 \pm 0,3
L(C) – M(C)	0,2 \pm 0,5	0,1 \pm 0,5
L(UH _{med}) – S(UH _{med})	-180 \pm 170 UH	-110 \pm 140 UH
L(UH _{med}) – M(UH _{med})	-140 \pm 180 UH	-50 \pm 150 UH
L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	-50 \pm 110 UH	0 \pm 200 UH
L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	0 \pm 110 UH	100 \pm 200 UH
L(I _{med}) – S(I _{med})	-3 \pm 11 mg/cm ³	-8 \pm 10 mg/cm ³
L(I _{med}) – M(I _{med})	19 \pm 9 mg/cm ³	13 \pm 9 mg/cm ³
L(I _{máx}) – S(I _{máx})	40 \pm 20 mg/cm ³	50 \pm 40 mg/cm ³
L(I _{máx}) – M(I _{máx})	60 \pm 20 mg/cm ³	70 \pm 40 mg/cm ³
L(Z _{med}) – S(Z _{med})	0,2 \pm 0,9	-0,3 \pm 0,7
L(Z _{med}) – M(Z _{med})	1,3 \pm 0,8	0,8 \pm 0,7
L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})	2,2 \pm 0,8	2,4 \pm 0,8
L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})	3,2 \pm 0,8	3,4 \pm 0,8

Tabla 8.10. Resumen de los resultados medidos para las variables normalizadas con estructuras de control dependiendo de la benignidad – malignidad de la lesión en la muestra general de pacientes.

Variable	Lesiones Benignas (n = 45)	Lesiones Malignas (n = 94)
	Mediana \pm σ	Mediana \pm σ
L(A)	-180 \pm 170 UH	-90 \pm 170 UH
L(B)	210 \pm 70 UH	210 \pm 60 UH
L(C)	4,6 \pm 0,3	4,6 \pm 0,2
L(R ²)	0,995 \pm 0,002	0,997 \pm 0,002
L(UH _{min})	-600 \pm 200 UH	-500 \pm 200 UH
L(UH _{med})	-110 \pm 180 UH	-40 \pm 170 UH
L(UH _{máx})	60 \pm 80 UH	90 \pm 110 UH
L(UH σ)	140 \pm 50 UH	100 \pm 50 UH
L(diámetro)	12 \pm 6 mm	15 \pm 6 mm
L(volumen)	0,6 \pm 0,8 cm ³	1,0 \pm 1,1 cm ³
L(I _{min})	-20 \pm 30 mg/cm ³	-30 \pm 20 mg/cm ³
L(I _{med})	27 \pm 9 mg/cm ³	27 \pm 8 mg/cm ³
L(I _{máx})	80 \pm 20 mg/cm ³	90 \pm 20 mg/cm ³
L(I σ)	16 \pm 5 mg/cm ³	15 \pm 4 mg/cm ³
L(Z _{min})	6 \pm 3	4 \pm 3
L(Z _{med})	9,5 \pm 0,8	9,3 \pm 0,7
L(Z _{máx})	12 \pm 0,8	12,1 \pm 0,7
L(Z σ)	0,9 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3

Tabla 8.11. Resumen de los resultados medidos para las variables dependiendo de la benignidad – malignidad de las lesiones para el subgrupo de pacientes con lesiones < 3,9 cm³

Variable	Lesiones Benignas	Lesiones Malignas
	(n = 45)	(n = 94)
	Mediana $\pm \sigma$	Mediana $\pm \sigma$
L(A) – S(A)	-210 \pm 170 UH	-140 \pm 160 UH
L(A) – M(A)	-210 \pm 180 UH	-130 \pm 160 UH
L(B) – S(B)	0 \pm 70 UH	-20 \pm 70 UH
L(B) – M(B)	150 \pm 60 UH	140 \pm 60 UH
L(C) – S(C)	0,5 \pm 0,3	0,3 \pm 0,3
L(C) – M(C)	0,4 \pm 0,5	0,2 \pm 0,4
L(UH _{med}) – S(UH _{med})	-210 \pm 180 UH	750 \pm 160 UH
L(UH _{med}) – M(UH _{med})	-180 \pm 180 UH	-90 \pm 170 UH
L(UH _{máx}) – S(UH _{máx})	-60 \pm 80 UH	-30 \pm 100 UH
L(UH _{máx}) – M(UH _{máx})	-10 \pm 80 UH	20 \pm 110 UH
L(I _{med}) – S(I _{med})	0 \pm 9 mg/cm ³	-3 \pm 9 mg/cm ³
L(I _{med}) – M(I _{med})	20 \pm 8 mg/cm ³	17 \pm 9 mg/cm ³
L(I _{máx}) – S(I _{máx})	39 \pm 17 mg/cm ³	50 \pm 20 mg/cm ³
L(I _{máx}) – M(I _{máx})	59 \pm 18 mg/cm ³	70 \pm 20 mg/cm ³
L(Z _{med}) – S(Z _{med})	0,3 \pm 0,8	0,1 \pm 0,7
L(Z _{med}) – M(Z _{med})	1,5 \pm 0,8	1,2 \pm 0,7
L(Z _{máx}) – S(Z _{máx})	2,3 \pm 0,8	2,5 \pm 0,8
L(Z _{máx}) – M(Z _{máx})	3,2 \pm 0,8	3,4 \pm 0,7

Tabla 8.12. Resumen de los resultados medidos para las variables normalizadas con estructuras de control dependiendo de la benignidad – malignidad de las lesiones para el subgrupo de pacientes con lesiones $< 3,9 \text{ cm}^3$

8.5. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la estadificación de la tumoración pulmonar.

TNMc (n = 160)

Variable	IA (n = 47)	IB (n = 22)	IIA (n = 10)	IIB (n = 4)	IIIA (n = 27)	IIIB (n = 13)	IVA (n = 6)	IVB (n = 31)
L(A) [UH]	-200 ± 190	-70 ± 110	-20 ± 80	7,0 ± 0,7	-10 ± 40	30 ± 120	-30 ± 160	-10 ± 30
L(B) [UH]	200 ± 70	190 ± 40	190 ± 50	120 ± 20	140 ± 50	150 ± 40	140 ± 50	140 ± 50
L(C)	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,1	4,45 ± 0,07	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,3	4,55 ± 0,13
L(R ²)	0,997 ± 0,003	0,9977 ± 0,0016	0,998 ± 0,002	0,9990 ± 0,0001	0,9986 ± 0,0019	0,9980 ± 0,0019	0,998 ± 0,004	0,9984 ± 0,0011
L(UH _{min}) [UH]	-700 ± 200	-600 ± 200	-700 ± 300	-800 ± 100	-800 ± 300	-800 ± 200	-740 ± 130	-700 ± 200
L(UH _{med}) [UH]	-100 ± 200	-20 ± 110	20 ± 70	39 ± 8	30 ± 50	0 ± 130	0 ± 160	20 ± 30
L(UH _{máx}) [UH]	80 ± 120	130 ± 90	190 ± 160	500 ± 500	200 ± 200	110 ± 90	300 ± 200	200 ± 200
L(UH _σ) [UH]	130 ± 60	100 ± 60	60 ± 50	62 ± 15	70 ± 60	70 ± 50	80 ± 60	70 ± 30
L(I _{min}) [mg/cm ³]	-30 ± 30	-50 ± 30	-60 ± 30	-99 ± 8	-60 ± 30	-70 ± 30	-30 ± 40	-60 ± 30
L(I _{med}) [mg/cm ³]	25 ± 10	24 ± 5	22 ± 7	16 ± 3	18 ± 6	19 ± 4	18 ± 6	17 ± 6
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 20	90 ± 20	120 ± 30	140 ± 20	100 ± 40	90 ± 20	100 ± 30	90 ± 40
L(I _σ) [mg/cm ³]	17 ± 5	14 ± 3	13 ± 5	10,0 ± 0,9	11 ± 3	11 ± 3	13 ± 6	11 ± 4
L(Z _{min})	3 ± 3	1,0 ± 1,8	1 ± 1	1,0 ± 0,0	1,0 ± 1,7	1,0 ± 1,5	1 ± 3	1,0 ± 1,7
L(Z _{med})	9,7 ± 0,8	9,1 ± 0,3	9,0 ± 0,4	8,5 ± 0,2	8,7 ± 0,4	8,7 ± 0,3	8,7 ± 0,9	8,7 ± 0,4
L(Z _{máx})	12,3 ± 0,6	12,2 ± 0,6	12,8 ± 0,9	12,3 ± 1,4	12,2 ± 0,8	11,9 ± 0,7	11,9 ± 0,4	12,0 ± 0,8
L(Z _σ)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,69 ± 0,02	0,68 ± 0,16	0,8 ± 0,3	0,72 ± 0,17	0,7 ± 0,2

Tabla 8.13. Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según el estadio TNMc.

8.6. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la afectación metastásica en el paciente.

Variable	N (n = 160)				M (n = 162)			
	N0 (n = 91)	N1 (n = 14)	N2 (n = 36)	N3 (n = 19)	M0 (n = 122)	M1a (n = 6)	M1b (n = 31)	MX (n = 3)
L(A) [UH]	-100 ± 180	0 ± 40	-10 ± 40	-20 ± 40	-70 ± 170	-30 ± 160	-10 ± 30	0 ± 200
L(B) [UH]	180 ± 70	170 ± 50	140 ± 40	120 ± 50	180 ± 60	140 ± 50	140 ± 50	110 ± 50
L(C)	4,6 ± 0,2	4,55 ± 0,15	4,55 ± 0,15	4,55 ± 0,18	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,3	4,55 ± 0,12	4,6 ± 0,3
L(R ²)	0,997 ± 0,002	0,9984 ± 0,0016	0,9987 ± 0,0015	0,9979 ± 0,0012	0,998 ± 0,002	0,998 ± 0,003	0,9984 ± 0,0011	0,995 ± 0,003
L(UH _{min}) [UH]	-700 ± 200	-500 ± 200	-800 ± 300	-700 ± 200	-700 ± 200	-730 ± 130	-700 ± 200	-900 ± 200
L(UH _{med}) [UH]	-40 ± 190	30 ± 20	20 ± 40	0 ± 40	-20 ± 170	0 ± 160	20 ± 30	0 ± 300
L(UH _{máx}) [UH]	100 ± 200	200 ± 200	200 ± 130	180 ± 120	130 ± 190	300 ± 200	210 ± 190	110 ± 80
L(UH _σ) [UH]	100 ± 60	70 ± 20	70 ± 50	70 ± 40	90 ± 60	80 ± 60	70 ± 30	80 ± 80
L(diámetro) [mm]	20 ± 20	35 ± 30	40 ± 50	40 ± 30	20 ± 40	30 ± 30	50 ± 30	30 ± 30
L(volumen) [cm ³]	2 ± 30	10 ± 70	20 ± 60	10 ± 80	0 ± 50	0 ± 70	20 ± 80	0 ± 30
L(I _{min}) [mg/cm ³]	-40 ± 30	-50 ± 30	-60 ± 30	-60 ± 30	-50 ± 30	-30 ± 40	-60 ± 30	-40 ± 20
L(I _{med}) [mg/cm ³]	23 ± 9	21 ± 6	18 ± 6	15 ± 7	23 ± 8	18 ± 6	17 ± 6	14 ± 6
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 40	90 ± 40	100 ± 30	100 ± 30	90 ± 40	100 ± 30	90 ± 40	85 ± 10
L(I _σ) [mg/cm ³]	15 ± 5	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 4	14 ± 5	13 ± 6	11 ± 4	10 ± 4
L(Z _{min})	1 ± 3	1,0 ± 1,6	1,0 ± 1,5	1 ± 2	1 ± 3	1 ± 3	1,0 ± 1,6	1,0 ± 1,6
L(Z _{med})	9,2 ± 0,7	8,9 ± 0,3	8,7 ± 0,3	8,5 ± 0,4	9,1 ± 0,7	8,7 ± 0,9	8,7 ± 0,4	9,0 ± 0,5
L(Z _{máx})	12,3 ± 0,7	12,2 ± 0,7	12,0 ± 0,7	12,1 ± 0,8	12,3 ± 0,7	12,0 ± 0,4	12,0 ± 0,8	11,8 ± 0,2
L(Z _σ)	0,8 ± 0,3	0,66 ± 0,16	0,67 ± 0,17	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,72 ± 0,17	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,3

Tabla 8.14. Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según la clasificación N, M.

8.7. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del tipo histológico de la tumoración.

Variable	Tipo de carcinoma pulmonar (n = 202)				
	Epidermoide (n = 25)	ADC (n = 120)	LCLC (n = 2)	SCLC (n = 13)	Metástasis (n = 42)
L(A) [UH]	-20 ± 70	60 ± 180	9 ± 15	-20 ± 50	-40 ± 70
L(B) [UH]	150 ± 60	170 ± 70	120 ± 11	160 ± 40	170 ± 80
L(C)	4,54 ± 0,18	4,6 ± 0,2	4,51 ± 0,12	4,55 ± 0,16	4,59 ± 0,19
L(R ²)	0,9986 ± 0,0016	0,998 ± 0,002	0,9988 ± 0,0006	0,9984 ± 0,0009	0,9979 ± 0,0019
L(UH _{mín}) [UH]	-800 ± 200	-700 ± 200	-865 ± 7	-700 ± 200	-400 ± 200
L(UH _{med}) [UH]	30 ± 60	-10 ± 180	40 ± 14	20 ± 40	0 ± 60
L(UH _{máx}) [UH]	190 ± 130	100 ± 200	218 ± 7	230 ± 150	100 ± 200
L(UH _σ) [UH]	80 ± 50	90 ± 60	59 ± 3	80 ± 40	7 ± 60
L(diámetro) [mm]	30 ± 70	30 ± 30	32 ± 4	30 ± 30	20 ± 20
L(volumen) [cm ³]	10 ± 60	0 ± 50	15,6 ± 1,4	10 ± 60	0 ± 40
L(I _{mín}) [mg/cm ³]	-70 ± 30	-50 ± 30	-81 ± 4	-60 ± 20	-30 ± 30
L(I _{med}) [mg/cm ³]	19 ± 8	22 ± 8	15,6 ± 1,4	20 ± 5	20 ± 10
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 20	90 ± 40	112 ± 14	90 ± 30	90 ± 40
L(I _σ) [mg/cm ³]	11 ± 3	14 ± 5	9,9 ± 1,2	11 ± 4	12 ± 3
L(Z _{mín})	1 ± 2	1 ± 3	1,0	1 ± 2	1 ± 3
L(Z _{med})	8,7 ± 0,5	9,0 ± 0,7	8,53 ± 0,08	8,8 ± 0,3	9,0 ± 0,6
L(Z _{máx})	11,9 ± 0,5	12,3 ± 0,8	12,5 ± 0,2	11,8 ± 0,9	12,0 ± 0,8
L(Z _σ)	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,60 ± 0,11	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2

Tabla 8.15. Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según su tipo.

8.8. Valores de los parámetros de TCED dependiendo del grado de diferenciación tumoral.

Variable	Grado tumoral (n = 112)			
	G1 (n = 25)	G2 (n = 120)	G3 (n = 2)	G4 (n = 13)
L(A) [UH]	-300 ± 200	60 ± 120	-10 ± 30	-40 ± 70
L(B) [UH]	170 ± 80	180 ± 60	150 ± 60	140 ± 30
L(C)	4,6 ± 0,3	4,56 ± 0,19	4,55 ± 0,15	4,7 ± 0,3
L(R ²)	0,997 ± 0,003	0,9978 ± 0,0019	0,9982 ± 0,0028	0,9991 ± 0,0013
L(UH _{min}) [UH]	-800 ± 200	-700 ± 200	-800 ± 200	-600 ± 300
L(UH _{med}) [UH]	-200 ± 200	-10 ± 120	20 ± 30	-10 ± 70
L(UH _{máx}) [UH]	100 ± 200	130 ± 130	200 ± 300	200 ± 300
L(UH _σ) [UH]	140 ± 50	90 ± 70	70 ± 30	90 ± 30
L(diámetro) [mm]	10 ± 20	30 ± 20	40 ± 30	30 ± 30
L(volumen) [cm ³]	0 ± 20	0 ± 20	10 ± 70	10 ± 50
L(I _{min}) [mg/cm ³]	-30 ± 30	-50 ± 30	-60 ± 30	-40 ± 30
L(I _{med}) [mg/cm ³]	22 ± 10	23 ± 8	18 ± 8	18 ± 4
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 30	90 ± 30	100 ± 60	90 ± 50
L(I _σ) [mg/cm ³]	17 ± 5	13 ± 5	11 ± 3	11,0 ± 1,7
L(Z _{min})	6 ± 3	1,0 ± 1,7	1,0 ± 2	1 ± 3
L(Z _{med})	9,8 ± 0,9	9,0 ± 0,5	8,6 ± 0,5	8,7 ± 0,3
L(Z _{máx})	12,6 ± 0,7	12,3 ± 0,7	12,2 ± 0,9	11,9 ± 0,8
L(Z _σ)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1

Tabla 8.16. *Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según su grado de diferenciación.*

8.9. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de la prevalencia necrótica de la tumoración.

Variable	Estado necrótico (n = 115)	
	No necrótico n = 69	Necrótico n = 46
L(A) [UH]	-100 ± 200	-30 ± 70
L(B) [UH]	180 ± 70	150 ± 50
L(C)	4,6 ± 0,2	4,56 ± 0,19
L(R ²)	0,998 ± 0,003	0,9984 ± 0,0017
L(UH _{min}) [UH]	-700 ± 200	-700 ± 200
L(UH _{med}) [UH]	-100 ± 200	10 ± 60
L(UH _{máx}) [UH]	100 ± 140	200 ± 200
L(UH _σ) [UH]	110 ± 60	70 ± 40
L(diámetro) [mm]	20 ± 40	30 ± 30
L(volumen) [cm ³]	0 ± 40	10 ± 40
L(I _{min}) [mg/cm ³]	-30 ± 30	-50 ± 30
L(I _{med}) [mg/cm ³]	23 ± 10	19 ± 6
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 20	90 ± 50
L(I _σ) [mg/cm ³]	16 ± 5	11 ± 4
L(Z _{min})	1 ± 3	1,0 ± 1,9
L(Z _{med})	9,3 ± 0,8	8,7 ± 0,4
L(Z _{máx})	12,3 ± 0,7	12,0 ± 0,9
L(Z _σ)	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,3

Tabla 8.17. Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según el estado necrótico del tumor

8.10. Valores de los parámetros de TCED dependiendo de los marcadores biomoleculares.

Variable	EFGR (n = 68)		KRAS (n = 32)	
	Negativo (n = 59)	Positivo (n = 9)	Negativo (n = 20)	Positivo (n = 12)
L(A) [UH]	-40 ± 170	-40 ± 150	-40 ± 120	-40 ± 240
L(B) [UH]	170 ± 60	140 ± 40	180 ± 70	170 ± 50
L(C)	4,56 ± 0,18	4,55 ± 0,06	4,5 ± 0,2	4,57 ± 0,16
L(R ²)	0,998 ± 0,002	0,9985 ± 0,0010	0,998 ± 0,003	0,9981 ± 0,0016
L(UH _{min}) [UH]	-700 ± 200	-800 ± 200	-800 ± 200	-800 ± 300
L(UH _{med}) [UH]	0 ± 170	0 ± 150	0 ± 110	0 ± 200
L(UH _{máx}) [UH]	200 ± 200	160 ± 170	200 ± 300	100 ± 200
L(UH _σ) [UH]	80 ± 60	70 ± 50	80 ± 60	80 ± 70
L(diámetro) [mm]	30 ± 30	40 ± 20	30 ± 30	30 ± 20
L(volumen) [cm ³]	0 ± 40	10 ± 50	10 ± 60	0 ± 60
L(I _{min}) [mg/cm ³]	-50 ± 30	-60 ± 20	-60 ± 30	-30 ± 30
L(I _{med}) [mg/cm ³]	22 ± 8	18 ± 5	23 ± 9	21 ± 7
L(I _{máx}) [mg/cm ³]	90 ± 40	100 ± 20	100 ± 40	90 ± 40
L(I _σ) [mg/cm ³]	13 ± 5	12 ± 3	14 ± 6	13 ± 6
L(Z _{min})	1 ± 3	1,0 ± 1,0	1 ± 3	1 ± 4
L(Z _{med})	9,0 ± 0,7	8,8 ± 0,4	8,9 ± 0,7	9,0 ± 1,0
L(Z _{máx})	12,3 ± 0,9	12,4 ± 0,5	12,5 ± 0,8	12,7 ± 0,8
L(Z _σ)	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,3

Tabla 8.18. Valores de las variables de TCED (mediana ± desviación estándar) según los marcadores biomoleculares.

Y esto ha sido un poco todo.

Valencia, primavera de 2018.