

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón

Autora

Elena García Garrigós

Director de la Tesis

Antonio Miguel Picó Alonso

Codirector

Juan José Arenas Jiménez

Julio 2019

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS FUNDAMENTALES

La tesis se presenta en formato convencional y como indicios de calidad de la misma se presenta junto con los trabajos publicados adjuntos en el anexo 9.7 (páginas 129-169).

García Garrigós E, Arenas Jiménez JJ, Sánchez Payá J, Sirera Matilla M, Gayete Cara À. **Computed tomography protocols used in staging bronchopulmonary carcinoma: results of a national survey.** Radiologia. 2016 Nov - Dec;58(6):460-467. doi:10.1016/j.rx.2016.06.005. Epub 2016 Jul 25. English, Spanish. PubMed PMID:27457089.

García-Garrigós E, Arenas-Jiménez JJ, Sánchez-Payá J. **Best Protocol for Combined Contrast-Enhanced Thoracic and Abdominal CT for Lung Cancer: A Single-Institution Randomized Crossover Clinical Trial.** AJR Am J Roentgenol. 2018 Jun;210(6):1226-1234. doi: 10.2214/AJR.17.19185. Epub 2018 Mar 23. PubMed PMID: 29570376. **Q1**

Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Escudero-Fresneda C, Sirera-Matilla M, García-Pastor I, Quirce-Vázquez A, Planells-Alduin M. **Early and delayed phases of contrast-enhanced CT for evaluating patients with malignant pleural effusion. Results of pairwise comparison by multiple observers.** Br J Radiol. 2018 Sep;91(1089):20180254. doi: 10.1259/bjr.20180254. Epub 2018 Jun 27. PubMed PMID: 29916720; PubMed Central PMCID: PMC6223142. **Q3**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y
QUIRÚRGICAS

Don. Félix Gutiérrez Rodero, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo **“Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón”** realizado por Doña. Elena García Garrigós bajo la dirección del Doctor Don Antonio Miguel Picó Alfonso y la codirección del Doctor Don Juan José Arenas Jiménez. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández de Elche y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a veintiséis de febrero de 2019

Firmado: Prof. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas





PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Don Antonio Miguel Pico Alfonso, director y Don Juan José Arenas Jiménez, codirector; de la tesis doctoral **“Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón”**”

CERTIFICAN:

Que Doña Elena García Garrigós ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo en Sant Joan d’Alacant, a veintiséis de febrero de dos mil diecinueve

Fdo. Don Antonio Miguel Pico Alfonso

Director de tesis

Fdo. Don Juan José Arenas Jiménez

Codirector de tesis



BECA ISABIAL-FUNDACIÓN FISABIO

Se concedió una beca a nuestro proyecto de investigación en la III Convocatoria de ayudas para el apoyo de la investigación del instituto de investigación sanitaria y biomédica de Alicante (ISABIAL)-Fundación Fisabio (Modalidad grupos de investigación general).

Número de registro de proyecto de investigación: UGP-16-141

REGISTRO	TÍTULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	ESTADO SOLICITUD *
UGP-16-139	Implantación del procedimiento de control de ácidos nucleicos de la Red Nacional de Biobancos en la colección de Carcinoma de Pulmón del Biobanco HGUA	ANA MARTÍNEZ CANTÓ	C
UGP-16-140	Simvastatina en la prevención de pancreatitis aguda recurrente: ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con placebo	ENRIQUE DE MADARIA PASCUAL	C
UGP-16-141	Comparación intra e interindividual en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computerizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos de estudio con retrasos de inicio de exploración diferentes.	ELENA GARCÍA GARRIGÓS	C
UGP-16-142	Estudio del perfil genético en gliomas del HGUA según la nueva clasificación de tumores del sistema nervioso central (OMS 2016)	CRISTINA ALENDA GONZÁLEZ	C
UGP-16-143	Identificación de ADN bacteriano en sangre periférica de pacientes con hidradenitis supurativa activa	JOSÉ CARLOS PASCUAL RAMÍREZ	C
UGP-16-144	Programa piloto de la evaluación del malestar emocional de los familiares de los pacientes en la Unidad de Cuidados Paliativos.	JOAQUIN PORTILLA SOGORB	C
UGP-16-145	Nuevas aportaciones sobre la lumbalgia crónica: Infección discal de baja virulencia, estudio mediante cultivo, serología y microbiología molecular.	JOSÉ MARÍA CLIMENT BARBERÁ	C
UGP-16-146	Caracterización de una posible nueva mutación fundadora en el gen POLD1 que predispone a cáncer.	JOSÉ LUIS SOTO MARTÍNEZ	C
UGP-16-148	Implicación de PDL1/PDL2, FoxO1 y	GLORIA PEIRO	C



12/07/2016

RESOLUCIÓN DEFINITIVA DE LA III CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA EL APOYO A LA INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE (ISABIAL) – FUNDACIÓN FISABIO (MODALIDAD GRUPOS DE INVESTIGACIÓN GENERAL)

Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) - Fundación FISABIO
 Planta 5ª, Centro de Diagnóstico, Hospital General Universitario de Alicante. Avda. Pintor Baeza, 12. 03010, Alicante. CIF: G98073760

INDICE DE CONTENIDOS



INDICE

1. INTRODUCCIÓN.	23
1.1. Papel de la tomografía computarizada en el estudio de la neoplasia broncopulmonar.	25
1.2. Protocolos de exploración toracoabdominal y de empleo de contraste yodado en los equipos de tomografía computarizada multidetector.	26
1.3. Recomendaciones de expertos y de las sociedades científicas sobre los protocolos de exploración en TC toracoabdominal.	29
1.4. Protocolos de exploración de TC toracoabdominal con contraste. Encuesta nacional sobre los protocolos de exploración toracoabdominal en el estudio del cáncer broncopulmonar.	31
2. HIPÓTESIS.	35
3. OBJETIVOS.	39
3.1. Objetivo principal.	41
3.2. Objetivos secundarios.	41
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	43
4.1. Diseño del estudio.	45
4.2. Sujetos.	45
4.2.1. Criterios de inclusión.	45
4.2.2. Criterios de exclusión.	45
4.2.3. Cálculo del tamaño muestral.	46
4.2.4. Forma de selección.	47
4.3. Variables del estudio.	48
4.4. Recogidas de variables.	50
4.4.1. Variable explicativa principal: protocolos de exploración de TC.	51
4.4.2. Variable explicativa secundaria: concentración de yodo del contraste.	53
4.4.3. Variables de resultado cuantitativas: atenuación.	54
4.4.4. Variables de resultado cuantitativas: dosis de radiación.	56
4.4.5. Variables de resultado cualitativas: artefactos perivenosos.	57
4.4.6. Variables de resultado cualitativas: valoración de ganglios linfáticos.	58
4.4.7. Variables de resultado cualitativas: valoración visual hepática y ruido hepático.	59
4.4.8. Variables de resultado cualitativas: delimitación del tumor.	60
4.4.9. Variables de resultado cualitativas: lesiones pleurales.	61
4.4.10. Variables de resultado cualitativas: metástasis hepáticas.	62

4.4.11. Variables de resultado cualitativas: tromboembolismo pulmonar.	63
4.5. Análisis estadístico.	64
4.5.1. Estudio de homogeneidad de los pacientes.	64
4.5.2. Estudio de concordancia.	64
4.5.3. Estudio de comparación del grado de realce.	65
4.5.4. Estudio de comparación de la calidad de imagen.	65
4.5.5. Análisis del impacto de la radiación.	65
4.6. Aspectos éticos.	66
5. RESULTADOS.	67
5.1. Población a estudio.	69
5.2. Estudio de concordancia.	71
5.2.1. Variables cuantitativas.	71
5.2.2. Variables cualitativas.	71
5.3. Análisis de las variables cuantitativas: atenuación vascular y visceral y dosis de radiación.	72
5.4. Análisis de las variables cualitativas: artefactos perivenosos, ganglios linfáticos y valoración hepática.	75
5.5. Análisis de las variables cualitativas: delimitación del tumor.	77
5.6. Análisis de las variables cualitativas: lesiones pleurales.	78
5.7. Análisis de las variables cualitativas: metástasis hepáticas.	80
5.8. Análisis de las variables cualitativas: tromboembolismo pulmonar.	81
6. DISCUSIÓN.	83
6.1. Justificación del estudio. Definición de protocolos.	86
6.2. Realce vascular.	92
6.3. Realce tisular en el tórax.	96
6.4. Valoración abdominal.	98
6.4. Influencia de la concentración de yodo del medio de contraste.	100
6.5. "Traslacionalidad" del estudio.	101
6.6. Limitaciones del estudio.	102
7. CONCLUSIONES.	105
8. BIBLIOGRAFÍA.	109

9. ANEXOS.	121
9.1. Anexo 1. Hoja de información del paciente.	123
9.2. Anexo 2. Consentimiento informado.	124
9.3. Anexo 3. Asignación de sujetos a tipo de protocolo de estudio.	125
9.4. Anexo 4. Hoja de recogida de datos.	126
9.5. Anexo 5. Hoja de lectura.	127
9.6. Anexo 6. Publicaciones.	129



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables del estudio.	49
Tabla 2. Tabla de volúmenes y velocidad de inyección según concentración del contraste y el peso para una duración de inyección de 40 segundos.	53
Tabla 3. Valoración del coeficiente Kappa.	64
Tabla 4. Datos demográficos de los pacientes.	70
Tabla 5. Características de los pacientes asignados a cada protocolo.	70
Tabla 6. Resultados del coeficiente de correlación intraclase entre las medidas cuantitativas realizadas por los dos lectores.	71
Tabla 7. Correlación de las variables cualitativas entre los lectores.	71
Tabla 8. Resultados del análisis cuantitativo en el protocolo A y protocolo B.	73
Tabla 9. Resultados del análisis cuantitativo en el protocolo A y en el protocolo B según las concentraciones del medio de contraste yodado.	74
Tabla 10. Resultados del análisis cualitativo en el protocolo A y en el protocolo B.	76
Tabla 11. Valoración de la delimitación del tumor en el protocolo A y B por los observadores.	77
Tabla 12. Valoración del engrosamiento o nódulos pleurales en la fase precoz y tardía del protocolo A por los 2 observadores.	79
Tabla 13. Evaluación de las metástasis hepáticas en la fase torácica y abdominal del protocolo A por los observadores.	80
Tabla 14. Parámetros técnicos y de inyección de contraste de los protocolos A y B y los resultados de la encuesta entre radiólogos españoles para un paciente estándar de 70 kg de peso.	88

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores que influyen en el realce vascular y tisular en la tomografía computarizada.	28
Figura 2. Ilustración de la alternancia de protocolos.	47
Figura 3. Variable explicativa principal: protocolos de exploración de TC.	52
Figura 4. Imágenes de TC axial mostrando los niveles en los que se tomaron las medidas de las variables cuantitativas de atenuación de estructuras vasculares y tisulares a nivel torácico (a) y abdominal (b).	54
Figura 5. Imagen con la información dosimétrica del PACS.	56
Figura 6. Ejemplos de gradación de los artefactos perivenosos.	57
Figura 7. Ejemplos de gradación de la valoración de los ganglios linfáticos.	58
Figura 8. Ejemplos de gradación del ruido hepático.	59
Figura 9. Ejemplos de gradación de diferenciación del tumor y de la atelectasia.	60
Figura 10. Ejemplos de gradación de la valoración de las lesiones pleurales.	61
Figura 11. Ejemplos de la gradación de la valoración de metástasis hepáticas.	62
Figura 12. Imagen de TC axial con trombo en arteria lobar inferior izquierda clasificado como central (a). Imagen de TC axial con trombo en la arteria subsegmentaria posterolateral izquierda clasificado como periférico, con infarto pulmonar y derrame pleural ipsilateral (b).	63
Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio.	69
Figura 14. Imágenes de TC helicoidal en el mismo paciente con el protocolo A (a) y con el protocolo B (b).	75
Figura 15. Imágenes de TC helicoidal con contraste intravenoso en el mismo paciente con el protocolo A (a) y con el protocolo B (b).	77
Figura 16. Imágenes de TC helicoidal con contraste intravenoso en el mismo paciente con el protocolo A (a) y 3 meses antes con el protocolo B (b).	78

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La patología neoplásica pulmonar constituye una de las indicaciones más frecuentes para la realización de una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal con contraste yodado, no solo en el diagnóstico inicial, sino también en el seguimiento para valoración de la respuesta a los diferentes tratamientos.

Los avances tecnológicos de la tomografía computarizada multidetector han llevado a una reducción del tiempo de adquisición de la exploración, haciendo necesario ajustar la inyección del contraste y los parámetros técnicos.

El papel del contraste yodado en estas exploraciones es doble; por un lado lograr una adecuado realce vascular para la valoración de las estructuras vasculares hiliares y mediastínicas, y por otro conseguir un realce óptimo de las lesiones tumores y de las vísceras abdominales.

La bibliografía acerca de los parámetros del estudio de TC es relativamente limitada, existiendo escasas publicaciones que se focalizan en la influencia de la concentración del contraste y del kilovoltaje en el realce y calidad de imágenes. Pero aparte de estos factores, existen otros que influyen en el realce tanto vascular como tisular, tales como las características del paciente, los parámetros técnicos, la duración del estudio, el medio de contraste utilizado y el retraso empleado para el inicio de la adquisición de imágenes tras la administración de contraste.

No existen estudios comparativos entre los diferentes protocolos de TC toracoabdominal, por lo que las sociedades científicas no disponen de unas guías claras sobre cuál es el método de exploración óptimo, y en consecuencia, existe amplia variabilidad dependiendo del centro y en base, muchas veces, a preferencias personales o a opiniones de expertos.

En la práctica clínica, con las nuevas tecnologías, existen dos métodos aceptados para la realización de TC combinada toracoabdominal con contraste; uno con dos adquisiciones independientes, una para el tórax con un retraso precoz y otra para el abdomen con un retraso portal, mientras que el otro consiste en una única adquisición toracoabdominal con retraso portal.

Dado que no existe ningún estudio que analice el papel del retraso en el inicio de la exploración sobre el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal, nos proponemos evaluar la superioridad de uno de los dos protocolos utilizados en la práctica clínica.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la superioridad de dos protocolos de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal con contraste intravenoso en los pacientes con cáncer de pulmón, comparando el realce visceral y vascular, los artefactos perivenosos relacionados con el contraste, la calidad de la imagen y la radiación.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio experimental aleatorizado prospectivo y cruzado se incluyeron 77 pacientes a los que se realizó 203 exploraciones de tomografía computarizada. A todos los pacientes al menos se les realizó dos exploraciones con sendos protocolos. El protocolo A consistía en dos adquisiciones: una torácica con un retraso tras la inyección de contraste de 35 segundos seguida de una adquisición abdominal con un retraso de 70 segundos. El protocolo B consistía en una única adquisición toracoabdominal con un retraso tras la inyección de contraste intravenoso de 60 segundos. Se midió la atenuación vascular de la aorta y la arteria pulmonar, así como la visceral del hígado, bazo y musculatura paravertebral. También se registró el ruido del lóbulo hepático derecho anterior, la dosis de radiación y se calcularon las relaciones contraste-ruido y señal-ruido. Se realizó una valoración visual de los artefactos perivenosos relacionados con el contraste, los ganglios axilares, supraclaviculares y mediastínicos, así como del hígado. En los casos en los que procedía, se valoró la diferenciación entre tumor y atelectasia, las lesiones pleurales y la presencia de tromboembolismo pulmonar.

Se registró el producto dosis-longitud para cada estudio.

En el análisis estadístico se realizó con la t de student para las variables cuantitativas y la χ^2 para las variables cualitativas. La concordancia interobservadores se valoró con el coeficiente de correlación intraclase para las variables cuantitativas y con el índice de kappa para las cualitativas.

RESULTADOS

Los artefactos perivenosos relacionados con el contraste fueron más severos en todos los niveles evaluados en el protocolo A. Como consecuencia, la visualización de los ganglios linfáticos fue más pobre en el protocolo A que en el B, con diferencias estadísticamente significativas. No existieron diferencias en la valoración hepática o en el ruido. La delimitación tumoral y las lesiones pleurales fueron mejor evaluadas en las adquisiciones con retraso tardío. El producto dosis-longitud fue significativamente mayor con el protocolo A (645.0 vs 521.5 mGy · cm; $p < 0.0001$)

CONCLUSIÓN

El protocolo de tomografía computarizada con una única adquisición toracoabdominal con un retraso de 60 segundos es mejor para la valoración de las neoplasias pulmonares por presentar menor artefactos perivenosos, permitir una mejor valoración de los ganglios linfáticos, delimitación tumoral y de las lesiones pleurales con una menor radiación, manteniendo un realce vascular aceptable y sin afectar al realce y calidad de la valoración hepática.



ABSTRACT

INTRODUCTION

Initial evaluation and follow-up for evaluating response of lung cancer are frequent indications for performing contrast-enhanced CT of the chest and upper abdomen.

Technical developments of multidetector computed tomography scans have dramatically decreased scanning times, making it necessary to adjust contrast injection and scanning parameters to the capabilities of these new technologies.

The role of iodinated contrast medium in these examinations is twofold: first to achieve adequate depiction of hilar and mediastinal vascular structures; and second, to get an optimal enhancement of tumoral lesions and abdominal viscera.

Papers on scanning parameters for routine chest or combined chest and abdominal CT is limited, and only a few reports have focused on the influence of contrast concentration and kilovoltage on enhancement and image quality. However, there are other factors influencing both vascular and tissue enhancement, such as patient characteristics, technical parameters, length of the examination, contrast media and delay for imaging acquisition after contrast medium injection.

There is no comparative study on different protocols for thoracoabdominal CT scans, for this reason scientific societies lack specific guidelines about which is the optimal protocol, and there is wide variability among centers. CT protocols are chosen based on personal preferences or recommendations based on expert opinions.

In contemporary clinical practice, with newer technologies, there are two commonly used methods for performing contrast-enhanced CT of the chest and abdomen. The first incorporates two independent CT acquisitions, one of the chest in an early phase after contrast injection and the other of the upper abdomen in a portal phase; the second method consists of a single delayed acquisition that includes the chest and upper abdomen.

Since there is no study comparing these protocols, the purpose of our study was to evaluate the superiority of either of these two protocols (single vs dual acquisition) for combined contrast-enhanced thoracic and abdominal CT by comparing contrast enhancement, image quality, and radiation dose.

OBJECTIVE.

The purpose of this study was to evaluate the superiority of either of two protocols for combined contrast-enhanced thoracic and abdominal CT in patients with lung cancer by comparing visceral and vascular contrast enhancement, contrast-related artifacts, image quality, and radiation dose.

SUBJECTS AND METHODS.

In this randomized controlled crossover clinical trial, 77 patients who underwent 203 CT examinations were enrolled. All patients underwent at least two examinations performed with both protocols. Protocol A consisted of two acquisitions: one 35-second delayed CT acquisition for the chest followed by a 70-second delayed abdominal acquisition. Protocol B was a single 60-second delayed acquisition covering the chest and the abdomen. Attenuation and noise of the aorta, pulmonary artery, liver, spleen and paravertebral muscles were measured. Contrast-related artifacts, axillary, supraclavicular and mediastinal lymph node visualization, liver enhancement, and noise were visually scored. When suitable, delineation of tumor from atelectasis, pleural lesions and pulmonary embolism were also evaluated.

Dose-length product was registered for each examination.

Statistical analysis was performed by *t* student for quantitative variables and chi-square for qualitative. Interobserver agreement was evaluated by intraclass correlation coefficient for quantitative, and kappa statistics for qualitative variables.

RESULTS.

Contrast-related artifacts were more severe at all evaluated levels, and consequently visualization of lymph node regions were statistically significantly worse with protocol A than B. There were no differences in enhancement or noise score of the liver between both protocols. Tumor delineation and pleural findings were better evaluated with delayed phase images. Dose-length product was significantly higher with protocol A (645.0 vs 521.5 mGy · cm; $p < 0.0001$).

CONCLUSION.

The single 60-second delayed acquisition for thoracic and abdominal contrast-enhanced CT protocol is better for evaluation of lung cancer because it is associated with less contrast artifacts and affords better visualization of lymph nodes, tumoral delineation and pleural lesions at a lower radiation dose, while maintaining acceptable vascular and hepatic contrast enhancement.

1. INTRODUCCIÓN



1.- INTRODUCCIÓN

Papel de la tomografía computarizada en el estudio de la neoplasia broncopulmonar

La patología neoplásica torácica tiene gran relevancia en el ámbito sanitario a nivel mundial, de hecho, según las estimaciones de GLOBOCAN, en el año 2018, el cáncer de pulmón fue el primero tanto en incidencia como en mortalidad en el mundo. Se diagnosticaron 2093876 de nuevos casos de cáncer de pulmón (un 11.6% de todos los cánceres) y fue la neoplasia con mayor mortalidad (1761007 fallecimientos), constituyendo el 18.4% de todas las muertes por cáncer a nivel mundial, con un aumento progresivo en las mujeres (1-3).

Debido a esta frecuencia y a la existencia de un amplio arsenal terapéutico para su tratamiento, la neoplasia pulmonar constituye una de las indicaciones más frecuentes para la realización de tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. De acuerdo con todas las guías, la exploración del tórax y del abdomen superior realizados con contraste yodado intravenoso tiene un papel fundamental en el estudio del cáncer de pulmón, no solo en el diagnóstico inicial, sino también en el seguimiento de estos pacientes para la evaluación de la respuesta a los diferentes tratamientos (2, 4-9).

A los avances en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la neoplasia pulmonar se han unido el desarrollo de los métodos diagnósticos, que han contribuido a una mejor evaluación de los tumores y por tanto mejor planificación de tratamientos y evaluación de respuesta a los mismos, lo que contribuye a mejorar el pronóstico de los pacientes. Entre esos métodos diagnósticos, el avance de las técnicas de imagen como la tomografía computarizada multidetector (TCMD) supone un pilar fundamental de la evaluación del cáncer broncopulmonar (9, 10). La rápida evolución de la TCMD y su generalización han favorecido que la inmensa mayoría de los hospitales cuenten con equipos de estas características (11).

Protocolos de exploración toracoabdominal y de empleo del contraste yodado en los equipos de tomografía computarizada multidetector

Las últimas innovaciones de la TCMD han contribuido a mejorar la calidad de la imagen y a optimizar los exámenes, permitiendo la obtención de imágenes de espesor de corte muy fino, equilibrando calidad de imagen y dosis de radiación. Una de las ventajas que conlleva la TCMD es la reducción en el tiempo de radiación necesario para obtener los estudios, de manera que en muy pocos segundos se adquieren imágenes de todo el tórax y el abdomen en casi cualquier equipo de TC.

Sin duda, esa reducción de tiempo de exploración conlleva una serie de ventajas, como son el menor tiempo de apnea, la reducción de dosis de contraste en los estudios vasculares, o la posibilidad de realizar estudio de los órganos en diferentes fases de la llegada del contraste. Sin embargo, esta menor duración de la exploración obliga al radiólogo a una optimización, tanto de la cantidad del contraste necesario para el realce de las estructuras vasculares o de los tejidos que están siendo estudiados, como del momento en que se debe realizar la adquisición de las imágenes, así como los parámetros técnicos del estudio (12, 13).

En muy poco tiempo, poco más de una década, nuestros hospitales han pasado de trabajar con los primeros equipos helicoidales con una sola fila de detectores, que requerían tiempos de exploración de casi 30 segundos para todo el tórax, hasta la realidad actual, en la que los equipos más habituales, de 16 coronas de detectores, presentes en casi todos los hospitales, pueden necesitar la mitad de ese tiempo para explorar tórax, abdomen y pelvis con cortes de apenas 2 mm de espesor. Con los anteriores equipos, el uso del contraste y las capacidades de apnea de los pacientes daban pocas posibilidades a los radiólogos, que habitualmente exploraban el tórax y el abdomen de forma independiente, en dos apneas, comenzando por el tórax. El contraste entonces se inyectaba muchas veces sin bomba inyectora y con dosis fijas. Sin embargo, en la actualidad, las bombas inyectoras, los medios de contraste de alta concentración y la rapidez inherente a los equipos permite muchas opciones de exploración y de inyección de contraste, que si no son manejadas adecuadamente

puede conducir a protocolos paradójicos, en los que por ejemplo, ha acabado la adquisición de las imágenes, pero se sigue introduciendo contraste al paciente, contraste que obviamente no va a contribuir en modo alguno a la imagen, o retrasos de adquisición muy precoces que no permiten el realce de estructuras.

El **objetivo de la administración de contraste yodado** en la TCMD combinada toracoabdominal para la valoración de la patología neoplásica torácica es doble (14):

- Por un lado, se persigue un adecuado realce vascular que permita valorar las estructuras vasculares hiliares y mediastínicas, su relación y posible infiltración por el tumor o la diferenciación de adenopatías.
- Por otro lado, se persigue lograr un realce óptimo de las lesiones tumorales para diferenciarlas de otras estructuras anatómicas y caracterizar la estructura interna de las lesiones, así como un adecuado realce de las vísceras abdominales, principalmente para descartar metástasis.

La literatura acerca de los parámetros del equipo para la realización de una TC de rutina torácica o combinada toracoabdominal es relativamente limitada, existiendo escasas publicaciones que se focalizan en la influencia de la concentración del contraste (15-19) y del kilovoltaje (20-22) en el realce y la calidad de las imágenes. El realce con contraste tanto de las estructuras vasculares como de los tejidos, se ve influenciado por un importante número de variables que han de ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar un protocolo de TC con contraste.

Entre los **factores de los que depende el realce vascular y tisular** están los siguientes (12, 23) (figura 1):

- Características del paciente como son los datos antropométricos, cantidad y distribución de la grasa corporal, volumen de distribución y gasto cardiaco.
- Parámetros puramente técnicos en la adquisición de la TC, algunos derivados del propio equipo como la configuración y características técnicas de los detectores o del tubo de rayos, otros modificables como el kilovoltaje o el miliamperaje, y otros muy dependientes de la tecnología de que se disponga como las diferentes técnicas de modulación de dosis, los filtros de estaño, etc.

- Duración del estudio, que a su vez vendrá condicionada por las características técnicas del equipo y las posibilidades que ello confiera al radiólogo en el diseño del protocolo de exploración.
- Medio de contraste utilizado, tanto la molécula como la concentración de yodo, la cantidad administrada, velocidad de inyección del mismo y uso de bolo de empuje con suero salino.
- Retraso empleado para el inicio de la adquisición de imágenes tras la administración del contraste.

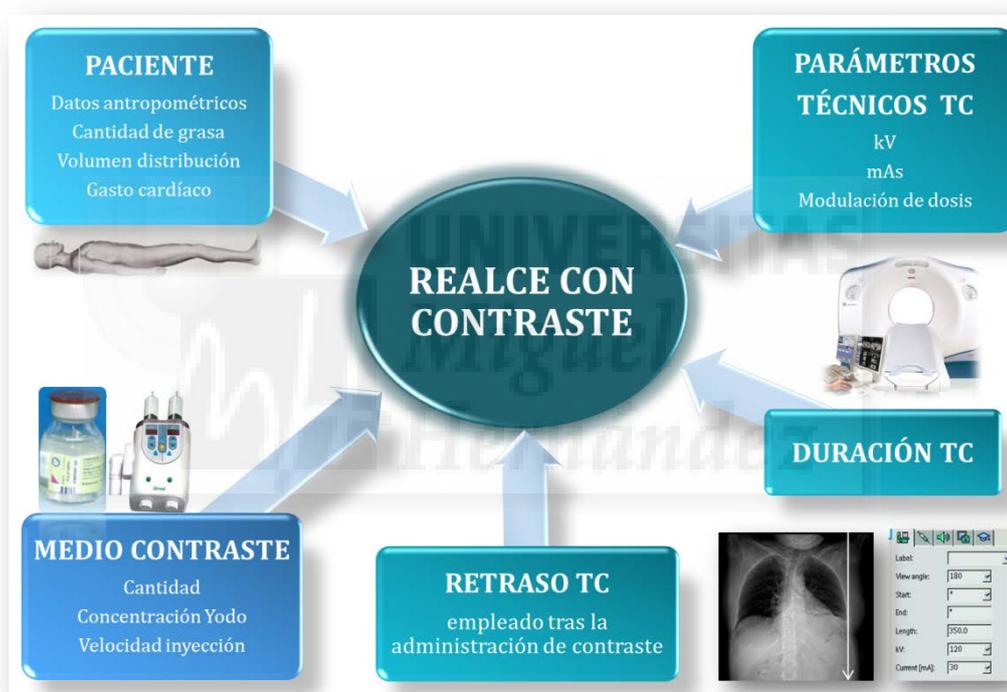


Figura 1. Factores que influyen en el realce vascular y tisular en la tomografía computarizada.

La rápida evolución tecnológica ha hecho que el desarrollo de los protocolos de exploración se haya visto necesariamente modificado en base a las peculiaridades técnicas de los equipos (12, 24), y que no exista una base científica sólida sobre los protocolos de administración del contraste necesarios en la TC toracoabdominal para la valoración de la patología neoplásica torácica.

Recomendaciones de expertos y de las sociedades científicas sobre los protocolos de exploración en TC toracoabdominal

No existen estudios comparativos entre diferentes protocolos, por ese motivo, las sociedades científicas no disponen de unas guías claras sobre cuál es el método de exploración óptimo, y en concordancia, existe amplia variabilidad dependiendo del centro y en base, muchas veces, a preferencias personales o a opiniones de expertos (25-30).

La Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicaron una serie de recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en los pacientes con cáncer de pulmón, aportando únicamente una recomendación de protocolo de TCMD, sin aportar referencias bibliográficas que la apoyen (30). En su opinión, el estudio debe de hacerse con una sola adquisición desde la región supraclavicular hasta las crestas ilíacas, inyectando aproximadamente 90 ml de contraste intravenoso a una velocidad de 3-4 ml/s en fase portal.

The Royal College of Radiologists, en sus recomendaciones sobre el uso de la imagen en el estudio del cáncer recomienda el uso de una fase precoz para el tórax a los 25-30 segundos tras la inyección del contraste, usando 100 mL de contraste con una concentración de 350 mgI/mL (28). Sin embargo, esta misma Sociedad en una publicación similar específica sobre el cáncer de pulmón (29), incluye la posibilidad de emplear 20 o 60 segundos, aunque se especifica que el hígado se debe explorar a los 60 segundos.

The British Thoracic Society en su documento sobre estudio del mesotelioma (26), sugiere la realización de la TC toracoabdominal con un retraso tras la inyección de contraste de 60 segundos que, citado de forma textual, “permite una visualización óptima de la enfermedad pleural al mismo tiempo que permite la valoración de los ganglios mediastínicos y del hígado en una fase portal”. Esta afirmación se hace como

recomendación de expertos, igual que en el documento de la SERAM y SEOM, sin referencias bibliográficas que la apoyen.

Según Bae (14), para la realización de una TC torácica de rutina en un paciente estándar de 70 kg se debe utilizar 70 ml de contraste yodado con una concentración de 300-350 mgI/mL, a una velocidad de inyección de 2-3 mL/s, con una duración de la inyección del contraste de unos 30-40 segundos, una exploración que tarda unos 5-20 segundos, y utilizando un retraso de la administración de contraste de 40-60 segundos. La dosis de yodo ajustada al peso del paciente en una TC de tórax rutinaria debería ser de 0.3-0.4 g de yodo por kilogramo de peso (I/kg). Además, afirma que si se combina la TC torácica con el abdomen superior se necesitaría una dosis mayor de yodo (0.5 g I/kg) para lograr un adecuado realce de los órganos viscerales abdominales. Por último, este autor apunta que el artefacto por endurecimiento del haz perivenoso ocasionado por la atenuación del medio de contraste se reduce utilizando un empuje con suero salino y utilizando un retraso de contraste tardío, o bien utilizando concentraciones bajas de medio de contraste, de hasta 150 mgI/mL.

Otras revisiones específicas sobre esta cuestión, en prestigiosas revistas de la especialidad (12, 13, 23, 25), trasladan igualmente la falta de evidencias científicas sobre el tema y sugieren diversos protocolos como mera recomendación de expertos.

Por último, del mismo modo, cuando se analizan los datos que se aportan en los apartados de material y métodos de diferentes estudios que incluyen TC torácicas y abdominales, nos encontramos con una amplia variabilidad, con autores que emplean retrasos fijos precoces (15, 16, 20), otros que usan la técnica del seguimiento del bolo de contraste (17, 18, 21) y otros que usan retrasos tardíos para el tórax (22).

***Protocolos de exploración de TC toracoabdominal con contraste.
Encuesta nacional sobre protocolos de exploración toracoabdominal en el
estudio del cáncer broncopulmonar***

Aunque ya se ha dicho que existe una amplia variabilidad, actualmente, en la práctica clínica y con el uso de las nuevas tecnologías instauradas en una gran mayoría de hospitales, podríamos dividir los **protocolos de realización de la TC con contraste** combinada del tórax y del abdomen en dos grandes opciones (13-31):

- La primera opción consiste en dos adquisiciones de TC independientes, con diferentes características técnicas y separadas en el tiempo, la primera adquisición incluye el tórax con un retraso precoz tras la administración del contraste yodado y la siguiente fase del estudio es una TC del abdomen superior incluyendo el hígado en una fase portal.
- La segunda opción consiste en una única adquisición que incluye el tórax y el abdomen superior con retraso para toda la exploración en fase portal.

Las diferencias entre ambas posibilidades de exploración son, a priori, muy importantes, así el realce vascular en la fase precoz torácica se espera que sea óptimo, pero en esa primera opción existe solapamiento entre las adquisiciones torácica y abdominal, y la distribución tisular del medio de contraste no es óptima en el tórax ya que se trata de una fase predominantemente vascular, mientras que, en la segunda modalidad de estudio cabe considerar la posibilidad de que el realce vascular torácico sea inadecuado, pero el realce tisular alcanzado sea mayor.

Por tanto, en relación con los protocolos de exploración de TC toracoabdominal con contraste en pacientes con cáncer, el escenario que nos encontramos es el siguiente:

- **Avances tecnológicos** que permiten adquirir los estudios de forma muy variada y que obligan a optimizar el uso de contraste para obtener adecuado realce vascular y tisular.

- **Amplia variabilidad en los protocolos** de exploración torácica y abdominal con contraste.
- **Ausencia de estudios comparativos** entre los diferentes protocolos de exploración posibles.
- Como consecuencia de lo anterior, **ausencia de guías** sobre qué protocolo emplear.

En este contexto, y como paso previo al desarrollo de esta tesis, nos planteamos conocer los protocolos de exploración toracoabdominal que emplean los radiólogos en nuestro país para el estudio del cáncer de pulmón. **Como justificación de nuestro estudio** queríamos constatar que, efectivamente en la práctica diaria se usan diferentes formas de exploración del tórax y el abdomen con contraste, y queríamos conocer cuáles eran esos protocolos para, una vez demostrada la pertinencia de nuestro estudio, en el diseño del mismo, comparar precisamente esas opciones.

Decidimos la realización de una **encuesta a nivel nacional**, para ello contactamos con la *Sociedad Española de Radiología*, y en concreto su filial dedicada a la imagen torácica, la *Sociedad Española de Imagen Cardiorádica (SEICAT)*, que nos proporcionó un listado de correos electrónicos de sus socios. Además, incluimos todos aquellos correos que se pudieron conseguir, especialmente de los hospitales de nuestro entorno con la finalidad de que la encuesta fuera lo más amplia posible. La metodología y resultados están detallados en un artículo de la revista de la Sociedad Española de Radiología (32), incluido como anexo al final de esta tesis.

De forma breve, se trataba de una encuesta sobre los protocolos de estudio de TC empleados para la estadificación y seguimiento del carcinoma broncopulmonar en nuestro país. Se preguntaba a los participantes el modelo de equipo de TC empleado, la extensión del estudio, si se realizaba con una sola adquisición o dos, los protocolos de administración de contraste (concentración, velocidad de inyección y cantidad usada para un paciente estándar de 70 kg de peso), si se individualizaba la dosis de contraste y de qué forma se hacía, los parámetros técnicos de adquisición de la exploración (kilovoltaje, miliamperaje, modulación de dosis, colimación, velocidad de

la mesa, tiempo de rotación, grosor de corte) y el retraso desde el inicio de la administración de contraste, entre otros.

Los resultados de la encuesta, confirmaron nuestra hipótesis de que existe una **amplia división en el uso de ambos protocolos** entre los radiólogos que contestaron, con un 58% que usan dos adquisiciones distintas para tórax y abdomen, con retraso precoz para el tórax y portal para el abdomen, y un 42% que emplean una adquisición única que abarca el tórax y el abdomen con retraso tardío o portal. En la mayor parte de los hospitales (61%) se individualizaba el contraste solo en valores extremos de peso, en un 22% no existía ninguna individualización y tan solo en el 17% se individualizaba en todos los pacientes, habitualmente empleando una dosis de contraste de 2 mL/kg. Entre los parámetros técnicos recogidos más utilizados fueron un kilovoltaje de 120 kV, que osciló entre 100 y 140 kV, un miliamperaje en la adquisición del tórax de 150 mAs, con rango amplio, de entre 60 y 440 mAs, y de 200 mAs en la adquisición abdominal, con algunos valores muy elevados, de hasta 750 mAs. El grosor de corte más utilizado fue de 5 mm, aunque algunos centros trabajan con espesores muy finos, de tan solo 0.6 mm, pero otros de hasta 8.0 mm. Un 72 % de los protocolos incluía el uso de algún tipo de modulación de dosis, que variaba dependiendo del fabricante y del modelo de equipo de TC. El rango de colimación utilizada varió ampliamente según el número de filas de detectores y su configuración según el modelo, siendo las más utilizadas 64 x 0.625 y 16 x 1.5. La concentración del medio de contraste más frecuentemente utilizada fue de 300 mgI/mL, a una velocidad de inyección de unos 3 mL/s y un volumen de 100 ml.

Como se ha dicho anteriormente, las diferencias entre las dos principales opciones de exploración son importantes porque pueden representar una variabilidad entre el grado de realce vascular y parenquimatoso muy importante. Hasta ahora, el análisis de la influencia de las dosis y métodos de administración de contraste se ha centrado en la valoración hepática y de angio-TC, y los estudios analizan principalmente la concentración y dosis de contraste utilizados (33, 34).

Ningún estudio publicado hasta el momento de realizar el nuestro, analiza cuál es el papel del retraso en el inicio de la exploración sobre la calidad y eficacia del estudio, así como sobre el resto de parámetros evaluables.

Como hemos visto, aunque existen recomendaciones acerca de los protocolos, y la literatura incluye datos sobre los parámetros de los mismos (12-32), la principal duda que se plantea sobre el protocolo de una única adquisición toracoabdominal es que no queda claro si la utilización de un retraso en fase portal provee un realce vascular adecuado en el tórax y al mismo tiempo mantiene parámetros de calidad en el abdomen.

En este contexto, el propósito de nuestro estudio es **evaluar la superioridad de uno de los dos protocolos de TC con contraste torácica y abdominal** (doble adquisición independiente para tórax y abdomen frente a adquisición única toracoabdominal) en pacientes con cáncer de pulmón, comparando el realce de contraste, los artefactos relacionados con el contraste, calidad de imagen y dosis de radiación. El protocolo de doble adquisición incluye dos adquisiciones independientes del tórax en fase precoz, y del abdomen en fase tardía, mientras que el protocolo de una única adquisición incluye el tórax y el abdomen en una fase tardía.

2. HIPÓTESIS



2.- HIPÓTESIS

Un protocolo de TC toracoabdominal en una única adquisición con retraso de inicio de la exploración de 60 segundos aporta información de mejor calidad para la valoración de las neoplasia broncopulmonares, con una menor dosis de radiación manteniendo un realce vascular aceptable comparado con el protocolo de dos adquisiciones independientes, una para el tórax y otra para el abdomen superior, con retraso precoz y tardío, respectivamente.



3. OBJETIVOS



3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. Objetivo principal

Cuantificar y comparar el grado de realce y la calidad de imagen de dos protocolos de estudio de TC combinada toracoabdominal en pacientes con cáncer de pulmón.

3.2. Objetivos secundarios

Estudiar la concordancia interobservador en los parámetros analizados en la valoración de las exploraciones.

Analizar el impacto en la dosis de radiación de los dos protocolos de exploración de TC combinada toracoabdominal con contraste.



4. MATERIAL Y MÉTODOS



4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Estudio experimental aleatorizado prospectivo y cruzado de comparación interindividual entre dos protocolos de exploración de TC combinada toracoabdominal.

4.2. Sujetos

4.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes remitidos a nuestro servicio para la realización de un estudio de TC toracoabdominal con contraste, bien inicial o de seguimiento de una neoplasia pulmonar, sin contraindicaciones para la administración de contraste yodado de acuerdo a los parámetros exigidos en la definición del protocolo.

4.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes en los que la administración de contraste no pudo completarse de acuerdo al protocolo especificado en este proyecto por cualquier causa (presencia de insuficiencia renal, problemas con el acceso venoso, alergia...), cuando su peso fuera inferior a 50 kg o superior a 100 kg, o por negativa del paciente a participar en el estudio.

4.2.3. Cálculo del tamaño muestral

Debido a la carencia de artículos publicados acerca la valoración de la calidad según el retraso utilizado en los protocolos de exploración toracoabdominal, que nos pudiera servir como base para calcular el tamaño muestral, nos basamos en los datos aportados en un artículo que evaluaba la presencia de artefactos por el contraste en dos protocolos con diferentes cantidades de contraste y sin/con inyección de suero fisiológico (35), en donde se encontraron diferencias de un 34% entre los protocolos. La evaluación del artefacto por contraste era uno de los datos a evaluar en nuestro estudio y el empleo del suelo salino como empuje del bolo del contraste se podría asemejar a los beneficios que aporta usar un mayor retraso en el estudio. Por estos motivos, aun tratándose de diferentes estudios se podía adoptar esta cifra como una estimación grosera de los datos del nuestro de cara a calcular el tamaño muestral, sin perjuicio de los cálculos que durante el curso del mismo pudiéramos realizar con los datos reales que fuéramos obteniendo, que nos permitieran disminuir o aumentar el tamaño muestral.

Basándonos en estas cifras para la obtención del tamaño muestral estimamos las diferencias entre los dos protocolos objeto de nuestro estudio en torno a un 20-30%. Partiendo de una diferencia del 20%, con un error alfa del 5%, una potencia del 90% y una relación 1:1 entre los pacientes incluidos en cada protocolo, teniendo en cuenta un 5% de pérdidas, el número de pacientes a incluir en cada grupo fue de 130, lo que hace un total de un máximo de 260 estudios de TC. Se consideró aumentar el tamaño muestral si cuando llegáramos a ese número de estudios existieran diferencias entre los parámetros valorados, pero no alcanzasen significación estadística.

4.2.4. Forma de selección

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que durante el periodo de estudio fueron remitidos a la Sección de TC del Hospital para realización de un estudio toracoabdominal y reunían los criterios de inclusión comentados anteriormente.

A cada paciente candidato se le entregó una hoja de información (anexo 2) y se le realizó una entrevista explicativa, tras la cual, si accedía a participar, se recabó su autorización según modelo que figura en el anexo 3.

Los pacientes incluidos por primera vez en el estudio fueron aleatorizados a alguno de los dos protocolos A o B siguiendo una tabla de números aleatorios (anexo 4). Si cuando el paciente acudía nuevamente ya estaba incluido porque se trataba de un control, se utilizaba alternativamente el protocolo contrario al empleado en su anterior visita, y así de forma sucesiva se iban cruzando los protocolos (figura 2).

Los datos del paciente y sobre su neoplasia, número y fecha del estudio, dosis de contraste, lado de la inyección, dosis de radiación y protocolo utilizado fueron recogidos en una hoja de datos que figura en el anexo 5.

Posteriormente, cada lector rellenaba una hoja de lectura en la que, para cada exploración valorada se le aportaba el dato del lado de la inyección del contraste (anexo 6).

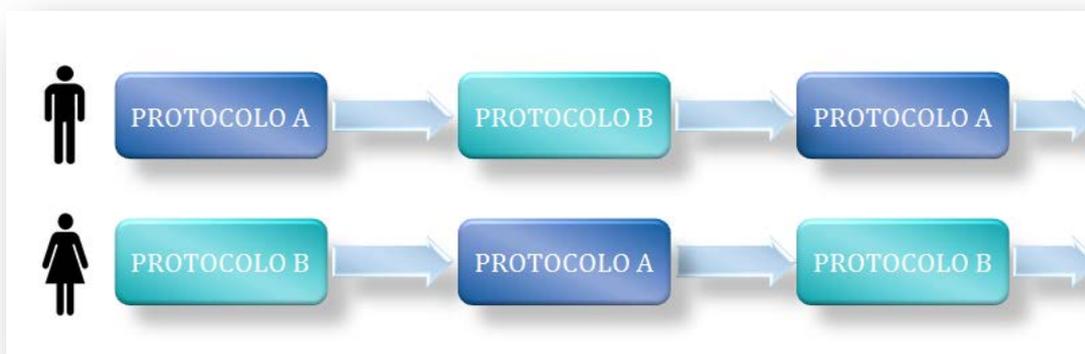


Figura 2. Ilustración de la alternancia de protocolos.

4.3. Variables del estudio

Las variables del estudio se resumen en la tabla 1.

- La **variable explicativa principal** fue el protocolo de exploración empleado y una variable explicativa **secundaria** fue la concentración de yodo del contraste.

- Las **variables de resultado** se dividieron en dos grupos: cuantitativas y cualitativas.
 - Las **cuantitativas** fueron las medidas en unidades Hounsfield de la atenuación en la arteria pulmonar, aorta torácica, aorta abdominal, hígado, bazo y musculatura paravertebral, el ruido del lóbulo hepático derecho anterior y las relaciones contraste-ruido y señal-ruido hepáticas calculadas a partir del resto. También se registró la dosis de radiación.

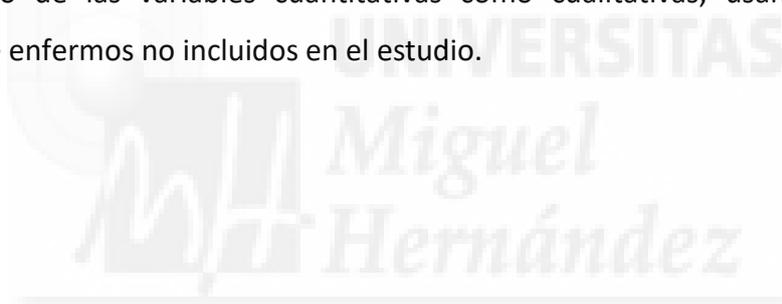
 - Las **cualitativas** fueron la gradación del artefacto por contraste y su severidad, y la calidad en la valoración de los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y mediastínicos paratraqueales superiores e inferiores, así como la valoración hepática.
En los casos en los que procedía, se valoró la diferenciación entre tumor y atelectasia, así como la identificación de posibles lesiones pleurales si las hubiere en todos los pacientes con derrame pleural. En el protocolo A se evaluaron dos veces estas lesiones, una en la adquisición torácica y otra en la adquisición abdominal cuando estaban incluidas. También se evaluó la presencia y grado de visualización de las metástasis hepáticas de forma similar a las lesiones pleurales, y la presencia de tromboembolismo pulmonar.

Tabla 1. Variables del estudio	
VARIABLES EXPLICATIVAS	
PRINCIPAL	SECUNDARIA
Protocolo de TC (A o B)	Concentración de yodo del contraste
VARIABLES DE RESULTADO	
CUANTITATIVAS	CUALITATIVAS
Atenuación vascular de la arteria pulmonar, aorta torácica y abdominal	Artefactos perivenosos por el contraste (axilar, subclavio, pericava)
Atenuación visceral del hígado y bazo	Ganglios axilares, supraclaviculares y mediastínicos paratraqueales
Ruido lóbulo hepático derecho	Valoración visual y ruido hepático
Atenuación de la musculatura paravertebral	Delimitación del tumor y diferenciación de la atelectasia
Relación contraste-ruido hepático	Lesiones pleurales
Relación señal-ruido hepático	Metástasis hepáticas
Dosis de radiación	Tromboembolismo pulmonar

4.4. Recogida de variables

Dos radiólogos con 10 y 20 años de experiencia en la interpretación de exploraciones de TC torácica evaluaron las imágenes archivadas en el PACS (sistema de archivado y transmisión de imágenes; modelo *Centricity Universal Viewer 6.0, GE Medical Systems*) de ambos protocolos de forma independiente y a ciegas, sin conocer qué protocolo se le había realizado a cada paciente. Como norma de lectura de las imágenes se comenzó por la serie abdominal con la finalidad de evitar al máximo el posible sesgo de conocimiento del protocolo empleado, ya que en el estudio torácico las diferencias entre ambos protocolos podrían ser evidentes.

Antes del inicio de la interpretación por parte de los lectores de las exploraciones de pacientes del estudio, se realizó un taller para unificar criterios de lectura tanto de las variables cuantitativas como cualitativas, usando para ellos imágenes de enfermos no incluidos en el estudio.



4.4.1. Variable explicativa principal: protocolos de exploración de TC.

Todas las exploraciones de TC se realizaron en un equipo de TC de 16 detectores (*Siemens Somatom Emotion 16®; Siemens Healthcare Medical Solutions, Erlangen, Germany*).

Se diseñaron para el estudio dos protocolos que fueron incluidos en la base de datos del equipo, y que el técnico tenía que escoger de acuerdo a la aleatorización o, si el paciente estaba incluido ya en el estudio, según el protocolo alternativo al empleado en su última visita.

Sendos protocolos fueron realizados en dirección craneocaudal con el paciente en posición de supino y los brazos sobre la cabeza, desde aproximadamente 2 cm sobre los vértices pulmonares, para incluir las regiones supraclaviculares, hasta las crestas ilíacas para incluir completamente el hígado.

- El **protocolo A** consistía en 2 adquisiciones diferentes, una para el tórax con comienzo de la exploración a los 35 segundos de la administración del contraste intravenoso y terminando en las bases pulmonares, seguido de una segunda adquisición para el abdomen a los 70 segundos de retraso tras la administración de contraste, incluyendo la cúpula diafragmática y todo el hígado. Los parámetros técnicos equipo del protocolo A fueron los siguientes: colimación 16 x 1.5 mm; pitch 1.2; tiempo de rotación, 0.6 segundos; corriente del tubo de 150 mAs para el tórax y 200 mAs para el abdomen con un voltaje del tubo de 110 kV.
- El **protocolo B** consistía en una única adquisición con un retraso de 60 segundos tras el inicio de la inyección de contraste yodado. Los parámetros fueron los siguientes: colimación, 16 x 1.5 mm; pitch 1.2; tiempo de rotación, 0.6 segundos; corriente del tubo de 170 mAs, con un voltaje de 110 kV (figura 3).

Se empleó en todos los casos la **modulación automática de la corriente del tubo** (*CARE Dose 4D, Siemens Healthcare®, Erlangen, Alemania*).

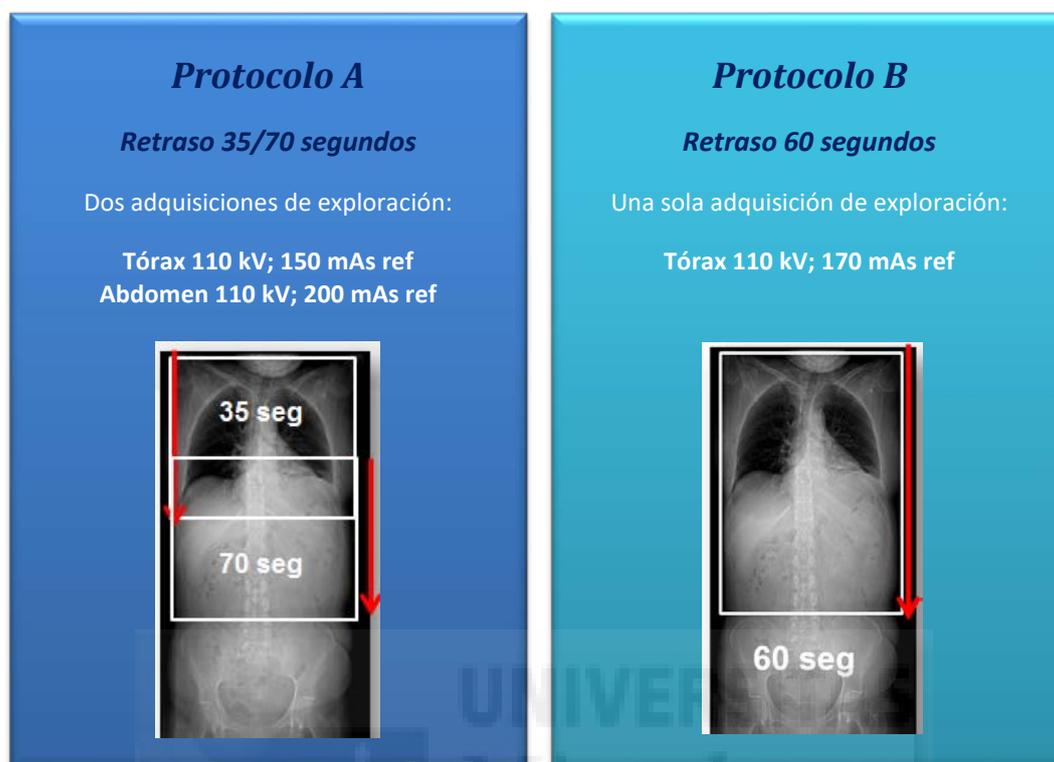


Figura 3. Variable explicativa principal: protocolos de exploración de TC.

Las **reconstrucciones de las imágenes** se realizaron con un filtro medio de partes blandas (B30) con un grosor de corte de 5 mm sin solapamiento, y con un grosor de corte de 2 mm con un intervalo de 1.2 mm (una serie independiente para el tórax y otra para el abdomen), y con un filtro de reconstrucción duro (B70) y grosor de corte de 2 mm con un intervalo de 1.2 mm para el tórax. Finalmente, se reconstruyeron 5 series de cada paciente que fueron enviadas al archivo de imágenes y sistema de comunicación (PACS) en el mismo orden para todos los pacientes, independientemente del protocolo de imagen A o B que se hubiera utilizado. Todas las imágenes se visualizaron en la estación de trabajo con el PACS, con niveles de ventanas apropiados para la visualización del parénquima pulmonar (nivel de ventana, -700 UH; amplitud de ventana, 1500 UH) y mediastino (nivel de ventana, 50 UH; amplitud de ventana, 400 UH).

4.4.2. Variable explicativa secundaria: concentración de yodo del contraste.

En ambos protocolos de exploración la administración de contraste se mantuvo constante. A todos los pacientes se les administraba la **misma dosis de yodo por kilogramo de peso**. Se empleó el contraste yodado *Iomeprol® (Bracco, Milan, Italy)* con una **concentración de 350 mgI/mL o 400 mgI/mL** de forma indistinta según el que en ese momento estuviera siendo utilizado en la bomba inyectora. La dosis fue de 0.5 g de yodo por kilogramo de peso inyectada durante 40 segundos de duración, seguido de 30 mL de suero salino, a la misma velocidad utilizada para la administración del contraste. Todo ello se realizó mediante un inyector automático *Medrad® (Indianola, Penn)*. Al personal que realizaba el estudio se le aportó una tabla de referencia (tabla 2) para el cálculo de la dosis.

Tabla 2. Tabla de volúmenes y velocidad de inyección según concentración del contraste y el peso (0.5 g Iodo/kg) para una duración de inyección de 40 segundos.

Peso (kg)	Concentración 350 mg Iodo /mL 1.40 mL/kg		Concentración 400 mg Iodo/mL 1.25 mL/kg	
	Volumen (mL)	Velocidad (mL/s)	Volumen (mL)	Velocidad (mL/s)
50	71	1.8	63	1.6
55	78	1.9	69	1.7
60	86	2.2	75	1.9
65	92	2.3	81	2
70	100	2.5	88	2.2
75	107	2.7	94	2.4
80	114	2.8	100	2.5
85	121	3	106	2.6
90	128	3.2	112	2.8
95	135	3.4	119	3
100	140	3.5	125	3.1

4.4.3. Variables de resultado cuantitativas: atenuación.

El análisis cuantitativo se realizó midiendo la atenuación en unidades Hounsfield (UH) en las reconstrucciones de 5 mm, con un área circular de la región de interés (ROI) de aproximadamente 1.5 cm² en el centro de la luz de la **aorta torácica ascendente y descendente y tronco de la pulmonar** a nivel de la bifurcación, todos ellos medidos en el mismo corte que la medición del tronco pulmonar, que fue tomada como referencia a nivel del corte que mejor mostrara la bifurcación en sus ramas derecha e izquierda. Las medidas de la atenuación del **hígado, músculo paravertebral, bazo y aorta abdominal** se realizaron en las reconstrucciones de abdomen de 5 mm de espesor, posicionando el ROI de aproximadamente 1.5 cm² en el lóbulo izquierdo y vertiente anterior y posterior del lóbulo hepático derecho, músculo erector espinal, bazo y aorta abdominal, todos ellos en el mismo corte a nivel de la vena porta principal intrahepática (figura 4).

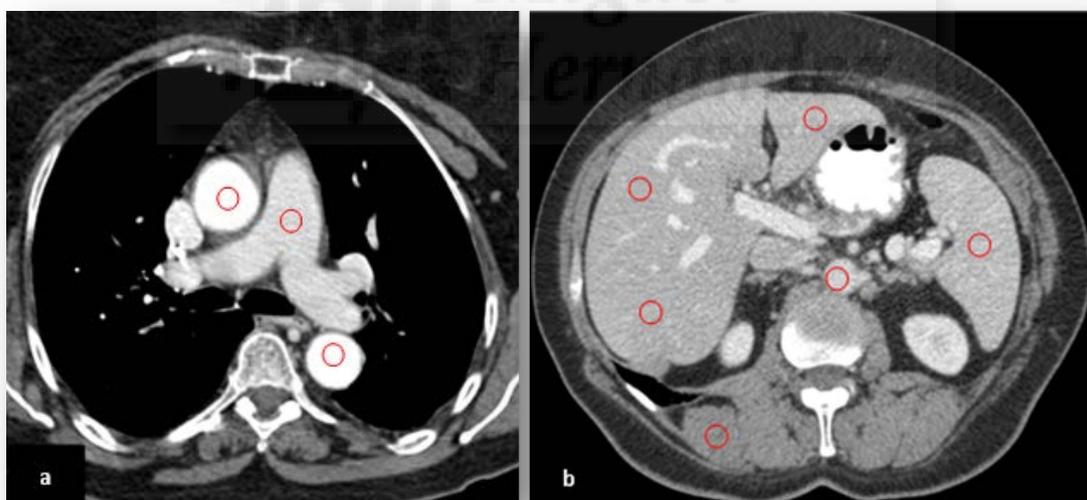


Figura 4. Imágenes de TC axial mostrando los niveles en los que se tomaron las medidas de las variables cuantitativas de atenuación de estructuras vasculares y tisulares a nivel torácico (a) y abdominal (b).

La morfología y tamaño del ROI en el músculo se adaptó para evitar la inclusión de grasa en las medidas. En las medidas de la atenuación hepática y esplénica se evitaron los vasos, conductos biliares, zonas de esteatosis focal u otras lesiones focales. Si existía una esteatosis hepática difusa severa, las medidas de la atenuación hepática fueron excluidas del análisis por consenso.

La **desviación estándar** (DS) de la atenuación del lóbulo hepático derecho anterior fue registrada como ruido abdominal (20-22, 36).

La **atenuación media hepática** fue calculada mediante la suma de las tres medidas de atenuación del hígado obtenidas, divididas entre 3.

La **relación contraste-ruido** y la **relación señal-ruido** del hígado fueron calculadas de forma similar que otros autores (21, 36) de acuerdo a las siguientes fórmulas:

- **Relación contraste-ruido** = $(\text{atenuación media hepática} - \text{atenuación del ROI del músculo}) / \text{ruido del hígado}$.
- **Relación señal-ruido** = $\text{atenuación media hepática} / \text{ruido hepático}$.

4.4.4. Variables de resultado cuantitativas: dosis de radiación.

Para cada exploración realizada se registró la dosis de radiación, anotando el producto dosis longitud (DLP) total en mGy·cm de cada estudio proporcionado por el equipo de TC y obtenido de la imagen correspondiente con la información dosimétrica existente en el PACS (figura 5).

Sección:	TAC-SIEMENS						
Médico examinador:							
Técnico:							
mAs total	2988	DLP total	374 mGy*cm				
	Scan	kV	mAs / ref.	CTDIvol mGy	DLP mGy*cm	TI s	cSL mm
Posición del paciente	F-SP						
Topograma	1	110		0.05(L)	2.65	6.0	0.6
Torax	2	110	103 / 120	7.07(L)	371.72	0.6	1.2

Figura 5. Imagen con la información dosimétrica del PACS.

4.4.5. Variables de resultado cualitativas: artefactos perivenosos.

El análisis cualitativo se realizó en las reconstrucciones con un grosor de corte de 5 mm tanto del tórax como del abdomen.

Los artefactos perivenosos secundarios a la administración de contraste intravenoso se valoraron en 3 niveles diferentes (vena axilar y subclavia en el lado de la inyección, y vena cava superior) se gradaron como (figura 6):

1. **Ausencia del artefacto:** los contornos de los vasos se delimitan perfectamente.
2. **Artefacto presente que no interfiere en el diagnóstico:** artefacto leve-moderado, pero que no borra los contornos vasculares y no supone una pérdida de información.
3. **Artefacto que dificulta el diagnóstico:** artefacto importante que borra los contornos vasculares y que puede enmascarar patología.

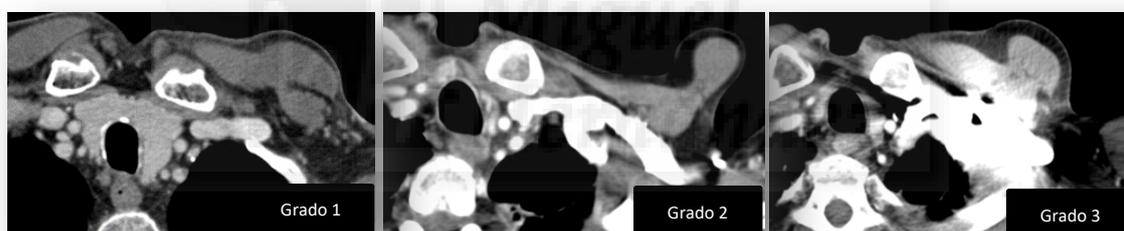


Figura 6. Ejemplos de gradación de los artefactos perivenosos.

4.4.6. Variables de resultado cualitativas: valoración de ganglios linfáticos.

La evaluación de los ganglios linfáticos adyacentes a los vasos en las regiones axilares, supraclaviculares, así como mediastínicos en los niveles ganglionares paratraqueales inferiores (niveles 2R y 2L) y superiores (nivel 4R) se gradaron acorde a dicha escala (figura 7):

1. **Excelente visualización:** excelente identificación de las estructuras y alteraciones sin dificultad.
2. **Adecuada valoración:** buena identificación de las estructuras y alteraciones, aunque con alguna dificultad (artefacto/ruido).
3. **Valoración muy pobre que limita el diagnóstico:** la calidad de la imagen dificulta la valoración de alteraciones visibles, de forma evidente.

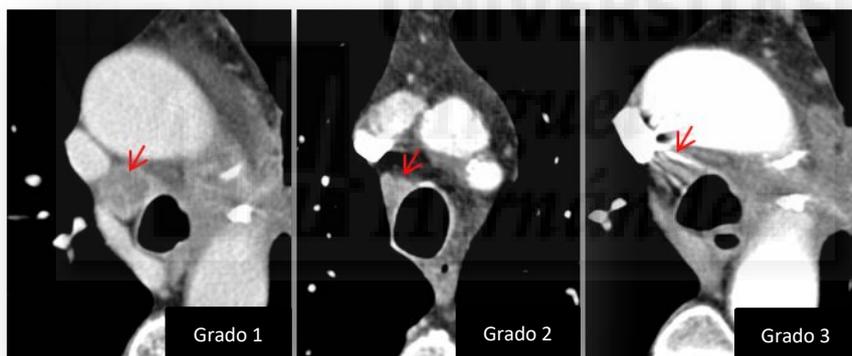


Figura 7. Ejemplos de gradación de la valoración de los ganglios linfáticos

4.4.7. Variables de resultado cualitativas: valoración visual hepática y ruido hepático.

La valoración visual de la calidad de la imagen del parénquima hepático para detectar alteraciones parenquimatosas se gradó según la siguiente escala:

1. **Excelente valoración:** excelente identificación de las estructuras y alteraciones sin dificultad.
2. **Adecuada valoración:** buena identificación de las estructuras y alteraciones aunque con alguna dificultad (artefacto/ruido).
3. **Valoración muy pobre que limita el diagnóstico:** la calidad de la imagen dificulta la valoración de alteraciones visibles, de forma evidente

El **ruido** de las imágenes del **hígado** se gradó utilizando una escala de 5 puntos (figura 7):

1. Ausencia de ruido apreciable.
2. Mínimo ruido.
3. Escaso ruido que no dificulta la valoración hepática.
4. Ruido evidente mayor que la media.
5. Ruido severo que dificulta la valoración hepática.



Figura 8. Ejemplos de gradación del ruido hepático.

4.4.8. Variables de resultado cualitativas: delimitación del tumor.

Se evaluó también la presencia de atelectasia asociada al tumor. En caso de estar presente, se valoró el grado de delimitación del tumor y de los tejidos adyacentes en las series del tórax siguiendo la siguiente escala (figura 9):

1. **Excelente delimitación del tumor**, diferenciándolo perfectamente de la atelectasia asociada.
2. **Aceptable diferenciación** de los márgenes del tumor de la posible atelectasia.
3. **Pobre delimitación del tumor**, no pudiendo diferenciarlo de la atelectasia

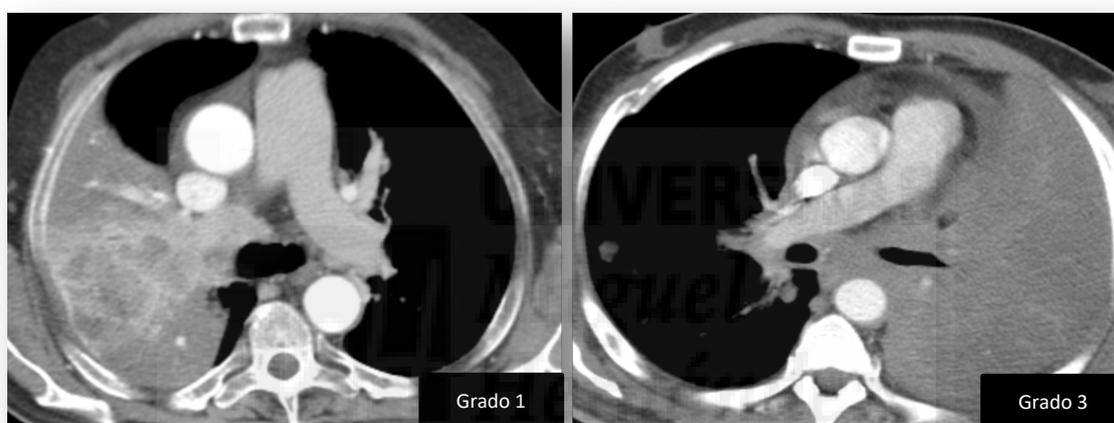


Figura 9. Ejemplos de gradación de diferenciación del tumor y de la atelectasia.

4.4.9. Variables de resultado cualitativas: lesiones pleurales.

Se valoró la presencia de derrame pleural, y si estaba presente, se valoró la existencia de engrosamientos o nódulos pleurales y su grado de visualización, de forma independiente en la adquisición torácica y abdominal, de acuerdo a la siguiente escala (figura 10):

1. **Excelente definición** de las lesiones pleurales, diferenciándolas perfectamente del derrame.
2. **Aceptable diferenciación** de las lesiones pleurales del derrame pleural.
3. **Pobre definición** de las lesiones pleurales, existiendo dificultad para visualizarlas y diferenciarlas del derrame pleural.

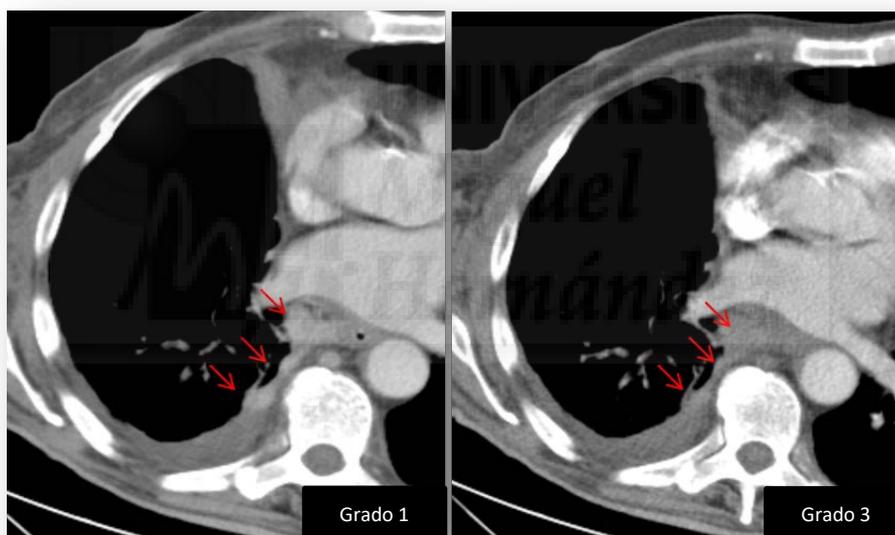


Figura 10. Ejemplos de gradación de la valoración de las lesiones pleurales.

4.4.10. Variables de resultado cualitativas: metástasis hepáticas

También se valoró la presencia de metástasis hepáticas y si había alguna lesión sospechosa, se realizó un análisis cualitativo independientemente en la adquisición torácica y en la abdominal con los mismos criterios que la valoración de la calidad de la imagen hepática mencionados anteriormente (figura 11).

1. **Excelente valoración:** excelente identificación de las metástasis hepáticas sin dificultad.
2. **Adecuada valoración:** buena identificación de las metástasis hepáticas con alguna dificultad (artefacto/ruido).
3. **Valoración muy pobre que limita el diagnóstico:** la calidad de la imagen dificulta la valoración de metástasis, de forma evidente.



Figura 11. Ejemplos de la gradación de la valoración de metástasis hepáticas

4.4.11. Variables de resultado cualitativas: tromboembolismo pulmonar

Se revisaron la presencia o ausencia de embolismo pulmonar en las imágenes de 2 mm de grosor, y cuando estaba presente se clasificaban como central (a nivel segmentario o ramas más proximales), periférico o ambos (figura 12).

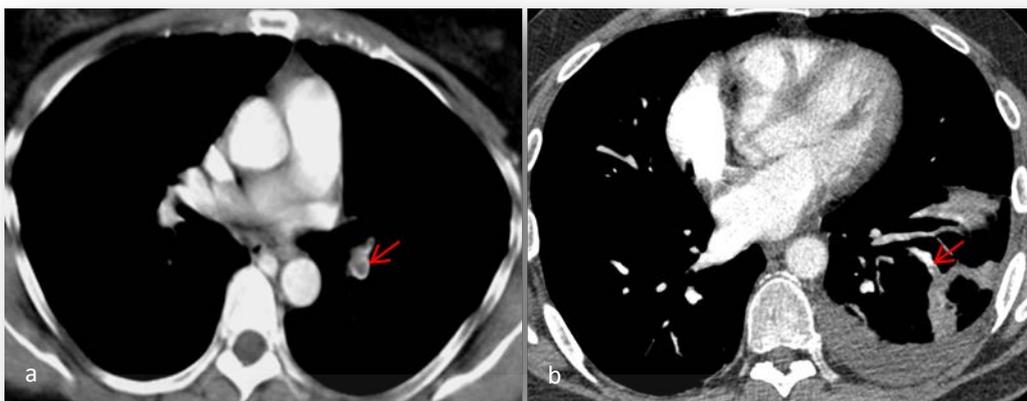


Figura 12. Imagen de TC axial con trombo en arteria lobar inferior izquierda clasificado como central (a). Imagen de TC axial con trombo en arteria subsegmentaria posterolateral izquierda clasificado como periférico, con infarto pulmonar y derrame pleural ipsilateral (b).

4.5. Análisis estadístico

Para los contrastes de hipótesis el nivel de significación estadística utilizado ha sido de $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 21.

4.5.1. Estudio de homogeneidad de los pacientes.

Dentro de las características demográficas de los pacientes, se compararon el sexo mediante la prueba de la χ^2 , y la edad, el peso y altura mediante la prueba de la t-Student para datos no apareados en ambos protocolos.

4.5.2. Estudio de concordancia.

Para cuantificar el grado de concordancia para las variables cuantitativas entre los dos observadores se utilizó el coeficiente de correlación intraclase con sus intervalos de confianza al 95%.

Para cuantificar el grado de concordancia para las variables cualitativas entre los dos observadores se utilizó el índice Kappa que fue interpretado de acuerdo a la escala de Landis y Koch (37) que se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Valoración del coeficiente Kappa (Landis y Koch, 1977)	
FUERZA DE CONCORDANCIA	COEFICIENTE KAPPA
Pobre	0.00
Leve	0.01-0.20
Aceptable	0.21-0.40
Moderada	0.41-0.60
Considerable	0.61-0.80
Casi perfecta	0.81-1.00

4.5.3. Estudio de comparación del grado de realce.

Para la descripción de las variables cuantitativas correspondientes a la atenuación vascular de la arteria pulmonar, aorta torácica y abdominal, así como la visceral hepática y esplénica y las relaciones calculadas (contraste-ruido hepático, señal-ruido hepático) se utilizaron la media y la desviación estándar.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre los protocolos A y B y entre las concentraciones de yodo (350 mgI/mL versus 400 mgI/mL) se utilizó la prueba de la t-Student.

4.5.4. Estudio de comparación de la calidad de la imagen

Para describir las variables cualitativas para valorar la calidad de la imagen, como son la valoración visual de los artefactos perivenosos, los ganglios linfáticos y del hígado se utilizaron la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes de cada una de las categorías de las variables.

Para la comparación de las variables cualitativas entre los protocolos A y B se utilizó la prueba de la χ^2 .

No se procedió a realizar un análisis estadístico comparativo de las variables cualitativas secundarias correspondientes a la valoración de la delimitación del tumor, valoración de las lesiones pleurales, metástasis hepáticas y la presencia del tromboembolismo pulmonar, debido al pequeño tamaño muestral. Se realizaron tablas cruzadas para puntuar su valoración según los dos lectores comparando los 2 protocolos en la valoración de dichas variables. En la valoración de las lesiones pleurales y las metástasis hepáticas, se comparó dentro del protocolo A, la fase precoz de la tardía en la misma exploración cuando existían lesiones visibles en ambas fases.

4.5.5. Análisis de la dosis de radiación

Para la descripción de la dosis de radiación expresada en producto dosis longitud (DLP) en mGy-cm se utilizó la media y la desviación estándar.

Para su comparación entre los protocolos A y B se utilizó la prueba de la t-Student.

4.6 Aspectos éticos

Tal y como se diseñó el estudio, este no implicó la realización de ninguna exploración adicional al paciente, ni tan siquiera supuso la utilización de un protocolo de exploración diferente a lo que constituye la actuación rutinaria en los servicios de radiología. Los dos protocolos que se deseaban comparar eran usados de forma indistinta por los mismos profesionales en nuestro centro y en otros centros, sin más criterios que el del gusto o preferencias personales. Precisamente la comparación de los mismos, que se proponía en este proyecto va encaminada a proporcionar al radiólogo evidencias científicas a favor o en contra de alguno de los dos protocolos. La única intervención que se iba a realizar fue la ordenación y aleatorización de los dos protocolos. De hecho, una revisión de ese mismo tipo de enfermos sin intervención ya demostraba que el mismo paciente en los sucesivos controles se veía sometido a los dos protocolos de forma indistinta según criterio del radiólogo responsable.

Desde el punto de vista ético, el paciente debe conocer que se iba intervenir de alguna manera en cómo se va a realizar la exploración que de forma rutinaria le había solicitado su médico, pero que esta intervención no suponía ningún riesgo añadido, ni tan siquiera una modificación a lo que desde hace años se venía realizando en nuestro servicio a pacientes con la misma patología.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, y cumple los requisitos de la declaración de Helsinki.

A todos los pacientes se les solicitó el consentimiento a participar en el estudio aportándoles una hoja explicativa acerca del mismo en un lenguaje entendible por la mayor parte de la población (anexo 3), así como mediante una entrevista con algún miembro del personal que se encargaba de la realización de los estudios.

5. RESULTADOS



5.- RESULTADOS

5.1. Población del estudio

Durante un período de estudio de 7 meses (desde mayo hasta diciembre del 2015) de entre todos los pacientes que fueron remitidos a nuestro departamento para la realización de un estudio de TC toracoabdominal con contraste, se incluyeron de forma consecutiva a aquellos que cumplían los criterios de inclusión, y a los que se les realizó la TC según el protocolo correspondiente.

Se recogieron un total de 419 pacientes y 557 exploraciones de TC. De ellos, se excluyeron 66 pacientes con 78 exploraciones de TC. De ellos en 61 la administración de contraste no se pudo completar de acuerdo al protocolo especificado por varias causas: tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min en 40 pacientes (46 TC), alergia al contraste yodado en 11 pacientes (13 TC) o por problemas técnicos en relación con la vía de acceso o por extravasación del contraste en 10 pacientes (11 TC). Además, había bajo o sobrepeso en 4 pacientes (7 TC) y un paciente se excluyó por negativa a colaborar en el estudio (1 TC). También se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran una única exploración de TC, quedando 77 pacientes con 2 o más exploraciones de TC, con un total de 203 estudios, número de TC que fue el tamaño muestral final. La figura 13 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

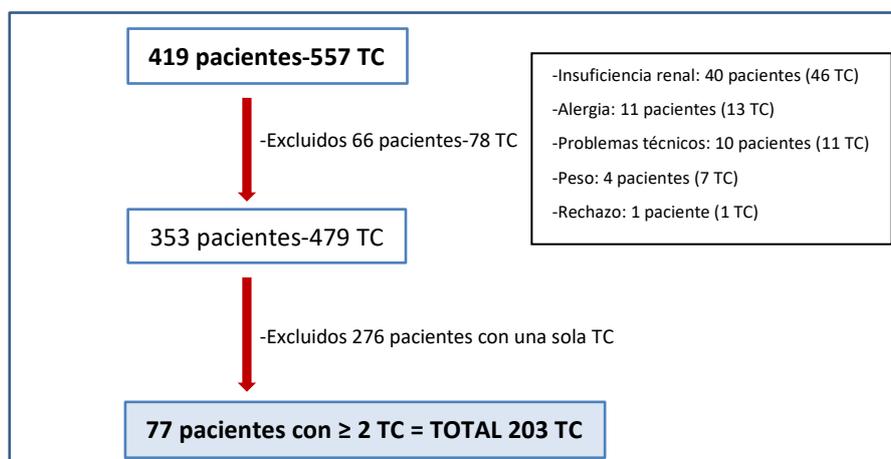


Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

Las características de los pacientes, histología, estadio y tratamientos de las neoplasias pulmonares se detallan en la tabla 4.

Sexo	Hombre	55 (71.4)
	Mujer	22 (28.6)
Edad (años)	64.1 (42-83)*	
Peso (kg)	71.6 (50-100)*	
Altura (cm)	166.3 (150-182)*	
Histología	Adenocarcinoma	40 (51.9)
	Escamoso	20 (26)
	Célula pequeña	15 (19.5)
	No célula pequeña	2 (2.6)
Estadio	IA	6 (7.8)
	IB	5 (6.5)
	IIA	4 (5.2)
	IIB	2 (2.6)
	IIIA	7 (9.1)
	IIIB	4 (5.2)
	IV	49 (63.6)
Tratamiento	Quimioterapia	43 (55.8)
	Quimiorradioterapia	17 (22.1)
	Cirugía	13 (16.9)
	Cirugía y quimioterapia	3 (3.9)
	Radioterapia	1 (1.3)

*Nota- Los valores son número de pacientes y, entre paréntesis, los porcentajes; salvo * que se corresponden con la media y rango entre paréntesis.*

El número de exploraciones de TC por paciente osciló entre 2 y 6, separadas entre sí entre 39 y 174 días, con una media de 88 días, con un total de 101 estudios utilizando el protocolo A y 102 el protocolo B. El peso y la altura del paciente se obtuvieron de la historia clínica y fueron confirmados en cada visita. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad, peso, altura o sexo de los pacientes entre el protocolo A y B tal y como se muestra en la tabla 5.

		PROTOCOLO A	PROTOCOLO B
Sexo	Hombre	66	64
	Mujer	35	38
Edad (años)*		63.9 ± 9.9	64.2 ± 9.7
Peso (kg)*		71.7 ± 12.4	71.4 ± 12.7
Altura (cm)*		166.1 ± 9.2	166.4 ± 10.3

**Los valores son media ± desviación estándar. p>0.05*

5.2. Estudio de concordancia

5.2.1 Variables cuantitativas

El coeficiente de correlación intraclase de las medidas cuantitativas realizadas por los dos lectores fue de casi perfecto para todas las variables, solo ligeramente menor, aunque en el rango de considerable en la evaluación del ruido y las relaciones que tienen que ver con el mismo (tabla 6).

Tabla 6. Resultados del coeficiente de correlación intraclase entre las medidas cuantitativas realizadas por los dos lectores

VARIABLES	Coeficiente	Intervalo de confianza
Atenuación arteria pulmonar	0.997	0.995-0.997
Atenuación aorta ascendente	0.977	0.970-0.983
Atenuación aorta descendente	0.983	0.978-0.987
Atenuación aorta abdominal	0.956	0.941-0.966
Atenuación lóbulo hepático derecho anterior	0.840	0.788-0.879
Ruido lóbulo hepático derecho anterior	0.770	0.696-0.826
Atenuación lóbulo hepático derecho posterior	0.959	0.946-0.969
Atenuación lóbulo hepático izquierdo	0.932	0.911-0.949
Atenuación esplénica	0.956	0.941-0.966
Relación contraste-ruido hepático	0.797	0.732-0.846
Relación señal-ruido hepático	0.801	0.738-0.850

5.2.2. Variables cualitativas

El grado de concordancia de los lectores fue de considerable a casi perfecta para la mayoría de las variables cualitativas, excepto para la evaluación del ruido hepático que fue moderada (0.556) como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Correlación de las variables cualitativas entre los lectores

VARIABLES CUALITATIVAS	Kappa
Artefacto perivenoso axilar	0.710
Artefacto perivenoso subclavio	0.715
Artefacto pericava	0.881
Ganglios axilares	0.760
Ganglios supraclaviculares	0.800
Ganglios paratraqueales superiores	0.845
Ganglios paratraqueales inferiores	0.854
Hígado	0.884
Ruido hepático	0.556

5.3. Análisis de las variables cuantitativas: atenuación vascular y visceral y dosis de radiación

Los resultados de las medidas cuantitativas aparecen reflejados en la tabla 8 desglosados por protocolos y por lectores.

Todas las medidas correspondientes al **realce vascular de vasos torácicos** (aorta ascendente, arteria pulmonar, aorta descendente) fueron significativamente mayores en el protocolo A que en el protocolo B independientemente del lector. El realce de la arteria pulmonar fue inferior a 150 UH en 2 exámenes utilizando el protocolo B y menor de 211 UH en 5 exámenes utilizando el protocolo A. En el protocolo B el 65% de los estudios mostraban una atenuación en la pulmonar inferior a ese nivel.

Un paciente fue excluido de las medidas realizadas sobre el parénquima hepático en sendos estudios del protocolo A y B, debido a la existencia de esteatosis severa. Aunque existía una tendencia a presentar mayor **realce hepático** en el protocolo B, las diferencias solo fueron significativas para la atenuación del lóbulo hepático izquierdo en el lector 2. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las medidas de atenuación hepática, así como tampoco en la relación contraste-ruido y la relación señal-ruido del hígado. Existieron diferencias estadísticamente significativas en el **realce del bazo y de la aorta abdominal**, siendo mayor en el protocolo B.

Con respecto al análisis cuantitativo en el protocolo A y en el protocolo B por las **concentraciones del contraste yodado**, se encontró que la atenuación de la arteria pulmonar para los pacientes en el protocolo A presentaba un mayor realce con el uso de concentraciones de contraste yodado más bajas. En el resto de medidas, no existieron diferencias estadísticamente significativas en el realce vascular o parenquimatoso entre las dos concentraciones de yodo del contraste (tabla 9).

La **dosis de radiación** (DLP total) fue superior de forma estadísticamente significativa en el protocolo A que en el B (645.0 ± 159.9 vs 521.5 ± 96.7 mGy·cm, $p < 0.001$) (tabla 8).

Tabla 8. Resultados del análisis cuantitativo en el protocolo A y protocolo B.

VARIABLES	Lector	PROTOCOLO A (n=101)		PROTOCOLO B (n=102)		p
		Media	DS	Media	DS	
Atenuación arteria pulmonar (UH)	1	331.8	75.6	200.6	23.8	0.000
	2	329.5	73.1	199.7	22.9	0.000
Atenuación aorta ascendente (UH)	1	317.2	50.8	203.0	28.4	0.000
	2	312.5	57.2	202.3	27.5	0.000
Atenuación aorta descendente (UH)	1	297.1	48.7	193.1	32.4	0.000
	2	295.4	51.7	194.9	30.8	0.000
Atenuación aorta abdominal (UH)	1	166.7	22.2	185.5	25.7	0.000
	2	167.2	20.2	183.6	24.2	0.000
Atenuación lóbulo hepático derecho anterior* (UH)	1	118.6	14.1	122.2	14.3	0.081
	2	117.5	18.1	120.6	16.7	0.208
Ruido lóbulo hepático derecho anterior (UH)	1	12.2	2.6	12.3	3.0	0.752
	2	11.9	2.1	12.4	2.7	0.154
Atenuación lóbulo hepático derecho posterior* (UH)	1	113.9	13.4	117.2	13.7	0.090
	2	113.5	13.0	116.2	13.8	0.161
Atenuación lóbulo hepático izquierdo* (UH)	1	120.9	15.5	124.1	14.3	0.129
	2	119.8	14.4	124.8	13.4	0.011
Atenuación hepática media* (UH)	1	117.8	13.5	121.2	12.4	0.070
	2	116.9	13.8	120.5	13.1	0.059
Atenuación esplénica (UH)	1	118.3	12.5	134.5	19.0	0.000
	2	118.6	11.7	134.5	17.2	0.000
Relación contraste-ruido hepático*	1	5.7	1.8	6.1	2.1	0.240
	2	5.7	1.6	5.7	1.8	0.892
Relación señal-ruido hepático*	1	10.1	2.6	10.5	2.9	0.432
	2	10.1	2.2	10.1	2.5	0.889
Producto Dosis Longitud (mGy-cm)		645.0	159.9	521.5	96.7	0.000

Nota- *N=100 en el protocolo A y N=101 en el protocolo B debido a exclusión de uno de los pacientes por esteatosis hepática difusa. UH = unidades Hounsfield; DS = Desviación Estándar.

Tabla 9. Resultados del análisis cuantitativo en el protocolo A y en el protocolo B según las concentraciones del medio de contraste yodado.

VARIABLES	Lector	PROTOCOLO A					PROTOCOLO B				
		Concentración yodo (mgI/mL)				p	Concentración yodo (mgI/mL)				p
		350 (n=43)		400 (n=58)*			350 (n=59)*		400 (n=43)		
		Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
Atenuación arteria pulmonar (UH)	1	354.4	75.2	315.0	72.1	0.009	199.6	21.7	202.0	26.6	0.618
	2	350.4	74.3	314.1	68.9	0.014	199.5	21.6	200.0	24.8	0.908
Atenuación aorta ascendente (UH)	1	322.9	50.3	313.0	51.2	0.337	203.2	29.8	202.8	26.9	0.945
	2	320.8	52.3	306.4	60.3	0.214	202.0	29.9	202.9	24.3	0.869
Atenuación aorta descendente (UH)	1	305.9	40.2	290.6	53.3	0.119	192.2	35.9	194.4	27.2	0.733
	2	302.2	52.7	290.4	50.8	0.258	194.7	33.8	195.1	26.7	0.953
Atenuación aorta abdominal (UH)	1	170.0	24.7	164.2	20.0	0.192	185.2	27.1	186.0	24.1	0.869
	2	169.4	21.1	165.5	19.6	0.332	183.5	25.2	183.7	23.1	0.953
Atenuación lóbulo hepático derecho anterior* (UH)	1	119.1	14.8	118.3	13.8	0.765	122.4	13.5	121.8	15.4	0.842
	2	117.0	23.3	117.9	13.1	0.797	120.2	19.3	121.3	12.6	0.735
Ruido lóbulo hepático derecho anterior (UH)	1	12.2	2.7	12.2	2.6	0.990	12.3	3.2	12.3	2.7	0.928
	2	11.9	2.2	11.9	2.0	0.988	12.4	2.6	12.5	2.9	0.752
Atenuación lóbulo hepático derecho posterior (UH)	1	115.8	13.2	112.5	13.6	0.234	116.9	13.8	117.6	13.9	0.816
	2	115.5	13.5	112.0	12.5	0.182	116.2	13.8	116.2	13.9	0.991
Atenuación lóbulo hepático izquierdo*(UH)	1	122.1	15.1	120.1	15.9	0.533	123.9	14.6	124.4	14.0	0.860
	2	120.8	15.0	119.0	14.0	0.554	124.2	13.8	125.6	12.8	0.621
Atenuación hepática media*(UH)	1	119.0	13.5	117.0	13.5	0.460	121.1	11.9	121.3	13.1	0.938
	2	117.7	15.5	116.3	12.4	0.609	120.2	13.7	121.0	12.4	0.752
Atenuación esplénica (UH)	1	119.9	12.3	117.0	12.6	0.246	136.0	20.9	132.5	16.2	0.362
	2	120.3	12.4	117.3	11.2	0.201	135.4	20.0	133.4	12.7	0.570
Relación contraste-ruido hepático*	1	5.9	1.9	5.6	1.8	0.485	6.2	2.4	5.8	1.7	0.372
	2	5.8	1.6	5.6	1.6	0.390	5.7	2.0	5.7	1.4	0.800
Relación señal-ruido hepático*	1	10.3	2.6	10.2	2.6	0.859	10.7	3.4	10.3	2.5	0.477
	2	10.1	2.7	10.1	2.1	0.987	10.2	3.0	10.0	2.1	0.809

Nota- *N=57 en protocolo A, 400 mgI/mL y N=58 en protocolo B, 350 mgI/mL, debido a la exclusión de 2 exámenes de TC con esteatosis hepática difusa. UH = Unidades Hounsfield; DS = Desviación Estándar.

5.4. Análisis de las variables cualitativas: artefactos perivenosos, ganglios linfáticos y valoración hepática.

Los resultados de las medidas cualitativas aparecen reflejados en la tabla 10 desglosados por protocolos y por lectores.

Los **artefactos perivenosos** relacionados con el contraste fueron más severos en el protocolo A en todos los niveles evaluados (figura 14), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Como consecuencia, y en consonancia con esos resultados, los **ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y mediastínicos paratraqueales** fueron valorados peor en el protocolo A que en el B.

En cuanto a la **valoración de la calidad de la imagen hepática y la gradación subjetiva del ruido hepático** no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 protocolos.

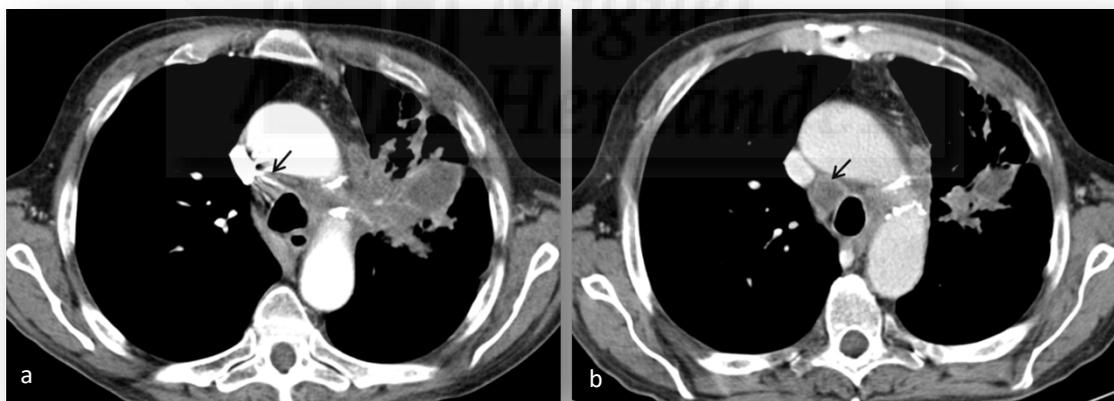


Figura 14. Imágenes de TC helicoidal en el mismo paciente con el protocolo A (a) y con el protocolo B (b). (a) TC axial con el protocolo A muestra un artefacto perivenoso severo que limita la evaluación de los ganglios en la estación ganglionar 4R (flecha). (b) TC axial con el protocolo B realizada 2 meses después muestra la ausencia de artefactos perivenosos con una excelente delimitación de la adenopatía en el nivel 4R (flecha).

Tabla 10. Resultados del análisis cualitativo en el protocolo A y en el protocolo B

VARIABLES	Lector	Grado	Protocolo A	Protocolo B	p
Artefacto perivenoso axilar	1	1	1 (1.0%)	17 (16.7%)	0.000
		2	0 (0.0%)	46 (45.1%)	
		3	100 (99.0%)	39 (38.2%)	
	2	1	1 (1.0%)	25 (24.5%)	0.000
		2	2 (2.0%)	43 (42.2%)	
		3	98 (97.0%)	34 (33.3%)	
Artefacto perivenoso subclavio	1	1	2 (2.0%)	47 (46.1%)	0.000
		2	7 (6.9%)	47 (46.1%)	
		3	92 (91.1%)	8 (7.8%)	
	2	1	0 (0.0%)	66 (64.7%)	0.000
		2	18 (17.8%)	27 (26.5%)	
		3	83 (82.2%)	9 (8.8%)	
Artefacto pericava	1	1	1 (1.0%)	17 (16.7%)	0.000
		2	0 (0.0%)	46 (45.1%)	
		3	100 (99.0%)	39 (38.2%)	
	2	1	1 (1.0%)	25 (24.5%)	0.000
		2	2 (2.0%)	43 (42.2%)	
		3	98 (97.0%)	34 (33.3%)	
Ganglios axilares	1	1	2 (2.0%)	27 (26.5%)	0.000
		2	1 (1.0%)	38 (37.3%)	
		3	98 (97.0%)	37 (36.3%)	
	2	1	1 (1.0%)	35 (34.3%)	0.000
		2	2 (2.0%)	35 (34.3%)	
		3	98 (97.0%)	32 (31.4%)	
Ganglios supraclaviculares	1	1	0 (0.0%)	58 (56.9%)	0.000
		2	16 (15.8%)	35 (34.3%)	
		3	85 (84.2%)	9 (8.8%)	
	2	1	0 (0.0%)	71 (69.6%)	0.000
		2	19 (18.8%)	22 (21.8%)	
		3	82 (81.2%)	9 (8.9%)	
Ganglios paratraqueales superiores	1	1	6 (5.9%)	102 (100.0%)	0.000
		2	37 (36.7%)	0 (0.0%)	
		3	58 (57.4%)	0 (0.0%)	
	2	1	6 (5.9%)	99 (97.1%)	0.000
		2	28 (27.7%)	2 (2.0%)	
		3	67 (66.3%)	1 (1.0%)	
Ganglios paratraqueales inferiores	1	1	5 (5.0%)	102 (100.0%)	0.000
		2	41 (40.6%)	0 (0.0%)	
		3	55 (54.5%)	0 (0.0%)	
	2	1	5 (5.0%)	102 (100.0%)	0.000
		2	35 (34.7%)	0 (0.0%)	
		3	61 (60.4%)	0 (0.0%)	
Hígado	1	1	97 (96.0%)	97 (95.1%)	0.474
		2	3 (3.0%)	5 (4.9%)	
		3	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
	2	1	97 (96.0%)	97 (95.1%)	0.745
		2	4 (4.0%)	5 (4.9%)	
		3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Ruido hepático	1	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.204
		2	32 (31.7%)	34 (33.3%)	
		3	69 (68.3%)	65 (63.7%)	
		4	0 (0.0%)	3 (2.9%)	
		5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	2	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.697
		2	44 (44.0%)	40 (39.2%)	
		3	56 (55.0%)	60 (58.8%)	
		4	1 (1.0%)	2 (2.0%)	
		5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

5.5. Análisis de las variables cualitativas: delimitación del tumor

En 14 pacientes que presentaban neoplasia pulmonar asociada a atelectasia, y en los que se pudo evaluar la delimitación del tumor en los 2 protocolos realizados de forma consecutiva, se comparó la gradación de dicha valoración en 19 lecturas. En el protocolo B se delimitaba mejor el tumor que en el protocolo A en 13 casos según el lector 1, y en 10 casos según el lector 2. Por el contrario, solo en una lectura se delimitaba mejor el tumor con el protocolo A que con el protocolo B. Los resultados de la valoración de la delimitación tumoral están en la tabla 11 y se muestra un ejemplo en la figura 15.

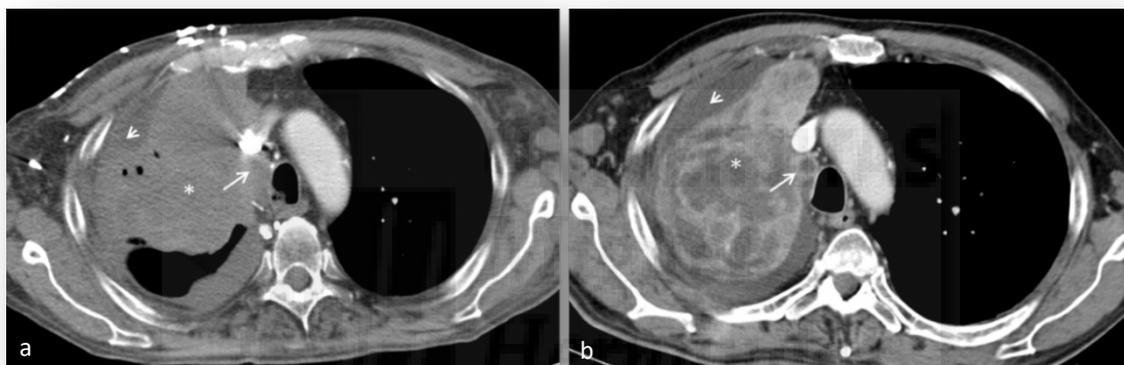


Figura 15. Imágenes de TC helicoidal con contraste intravenoso en el mismo paciente con el protocolo A (a) y con el protocolo B (b). (a) TC axial con el protocolo A muestra una dificultad para delimitar el tumor (asterisco) y diferenciarlo del derrame pleural (cabeza de flecha) y de la adenopatía en el nivel 4R (flecha). Obsérvese la presencia del artefacto perivenoso en la vena cava superior en esta imagen. (b) TC axial con el protocolo B realizada 3 meses más tarde, muestra una excelente diferenciación del tumor (asterisco), del derrame pleural (cabeza de flecha) y de la adenopatía del nivel 4R (flecha).

Tabla 11. Valoración de la delimitación del tumor en el protocolo A y B por los observadores.

PROTOCOLOS		A							
		LECTOR 1				LECTOR 2			
	Valoración	Excelente	Aceptable	Pobre	Total	Excelente	Aceptable	Pobre	Total
B	Excelente	5	7	4	16	6	4	4	14
	Aceptable	0	1	2	3	1	2	2	5
	Pobre	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5	8	6	19	7	6	6	19

Nota- Los datos son números de exploraciones.

5.6. Análisis de las variables cualitativas: lesiones pleurales.

Para el análisis de la valoración del derrame pleural se incluyeron únicamente 37 exploraciones de 17 pacientes que tenían derrame pleural con nódulos o engrosamiento en una exploración realizada con el protocolo A, y de la que se disponía por tanto de imágenes en fase precoz (adquisición torácica) y tardía (adquisición abdominal), en las que se gradaba la valoración del engrosamiento o los nódulos asociados al derrame. De esos 37 estudios, en 18 casos los 2 lectores visualizaron mejor las alteraciones pleurales en la fase abdominal del protocolo A (tabla 12, figura 16).

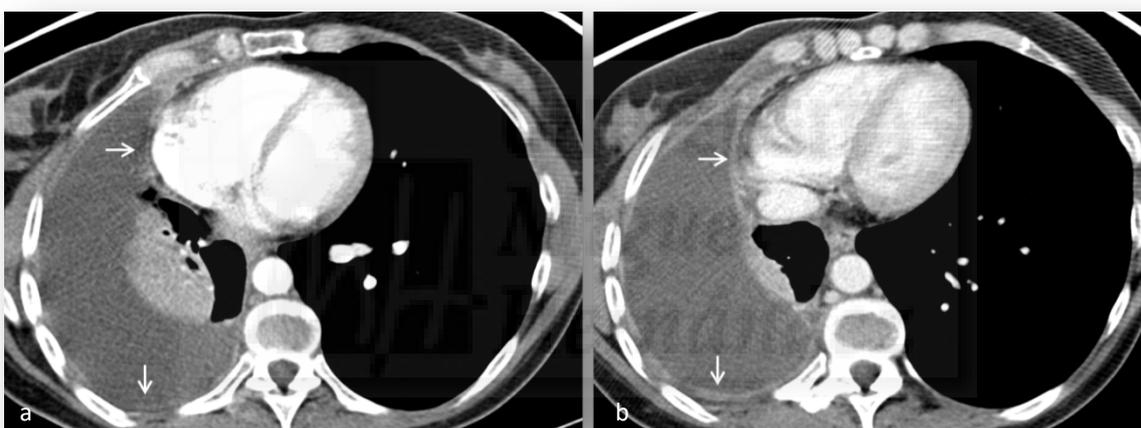


Figura 16. Imágenes de TC helicoidal con contraste intravenoso en el mismo paciente con el protocolo A (a) y 3 meses antes con el protocolo B (b). (a) TC axial con el protocolo A muestra una aceptable definición del engrosamiento pleural (flechas) gradada como 2 (aceptable visualización) por ambos observadores. (b) TC axial con el protocolo B muestra una excelente delimitación del engrosamiento de la pleura costal y mediastínica (flechas) gradada como 1 (excelente visualización) por ambos lectores.

Cuando se analizaba la puntuación media obtenida en la valoración pleural uniendo los datos de la fase tardía del protocolo A con la lectura del protocolo B (medias de 1.28 y 1.19, lectores 1 y 2 respectivamente), dicha puntuación estaba más cercana al valor de 1 que correspondía a la valoración óptima de la pleura, que la fase precoz del protocolo A, que mostraba una peor valoración pleural, con una puntuación media mayor (1.83 y 1.72, lectores 1 y 2 respectivamente), más cercana al 3 (valoración pleural pobre), siendo la diferencia entre ambas medias estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Tabla 12. Valoración del engrosamiento o nódulos pleurales en la fase precoz y tardía del protocolo A por los 2 observadores.

PROTOCOLO A		FASE PRECOZ							
		LECTOR 1				LECTOR 2			
FASE TARDÍA	Valoración	Excelente	Aceptable	Pobre	Total	Excelente	Aceptable	Pobre	Total
	Excelente	13	12	5	30	14	14	3	31
	Aceptable	0	2	1	3	0	2	1	3
	Pobre	0	3	1	4	0	2	1	3
	Total	13	17	7	37	14	18	5	37

Nota- Los datos son números de exploraciones.

5.7. Análisis de las variables cualitativas: metástasis hepáticas.

Los observadores valoraron las metástasis hepáticas en 20 exploraciones de TC de 9 pacientes.

No hubo discrepancias entre los observadores a la hora de detectar las lesiones en ambos protocolos (la fase tardía del protocolo A y el protocolo B). Se realizaron 9 exploraciones de TC utilizando el protocolo A, y en las que contábamos por tanto, con fases precoz y tardía para su comparación. En 3 de estas exploraciones, ambas fases precoz y tardía se gradaron como “excelente” por sendos observadores. En las restantes 6, ambos lectores puntuaron mejor la fase tardía con respecto a la fase precoz a la hora de evaluar las metástasis hepáticas. Los resultados se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Evaluación de las metástasis hepáticas en la fase torácica y abdominal del protocolo A por los observadores.

PROTOCOLO A		FASE PRECOZ							
		LECTOR 1				LECTOR 2			
FASE TARDÍA	Valoración	Excelente	Aceptable	Pobre	Total	Excelente	Aceptable	Pobre	Total
	Excelente	3	3	2	8	3	3	3	9
	Aceptable	0	0	1	1	0	0	0	0
	Pobre	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3	3	3	9	3	3	3	9

Nota- Los datos son números de exploraciones

5.8. Análisis de las variables cualitativas: tromboembolismo pulmonar.

Se diagnosticó de tromboembolismo pulmonar en 8 pacientes, 5 con el protocolo A (1 central y 4 central y periféricos) y 3 con el protocolo B (1 central, 1 periférico y 1 central y periférico).

Cuando estaban disponibles, se revisaron las exploraciones anteriores para valorar la presencia de embolismos previos que hubieran sido omitidos. En ningún caso se detectó el embolismo pulmonar en ninguna de las exploraciones previas, y por tanto ninguna de las TC se puede considerar falso negativo.



6. DISCUSIÓN



6.- DISCUSIÓN

La TC helicoidal con contraste intravenoso del tórax y del abdomen superior desempeña un papel esencial en la estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón (4-8). Sin embargo, no existen recomendaciones por parte de las sociedades médicas ni evidencias científicas acerca del protocolo de exploración que se debe utilizar.

Las características de un protocolo de TC toracoabdominal con contraste en un paciente con cáncer, deben de permitir conseguir una opacificación óptima de los vasos sistémicos y pulmonares, demostrar adecuadamente la relación de la neoplasia con los vasos, que no existan artefactos relacionados con el contraste, una buena valoración de las posibles adenopatías, diferenciar entre el tumor y la atelectasia asociada en aquellos casos que exista, una adecuada detección de nódulos o engrosamiento pleural si los hay, y en el abdomen, alcanzar un realce hepático y de otras vísceras abdominales que permita detectar las posibles lesiones metastásicas. Todo ello se debería conseguir con la mínima dosis de radiación.

Justificación del estudio

Definición de los protocolos a comparar

Antes de plantear nuestro estudio, la “*impresión*” de nuestro equipo de investigación era que, en la práctica clínica, existían principalmente dos protocolos completamente diferentes para la realización de una TC con contraste toracoabdominal. El primero de ellos es similar al utilizado en los equipos de TC clásicos de un único detector, consistente en una **adquisición precoz**, con un retraso de entre 20 y 35 segundos para el tórax y, una **segunda adquisición** con un retraso más tardío (60-70 segundos) en fase venosa portal para el abdomen superior, con la finalidad de valorar el hígado principalmente. El segundo protocolo se puede considerar la “*variante moderna*”, y consiste en una **única adquisición** de todo el tórax y el abdomen superior, con un retraso tardío que incluye al hígado en fase portal.

Sin embargo, no hay información acerca de las ventajas e inconvenientes de estos protocolos, o de forma más concreta, si con una sola adquisición del tórax y abdomen se puede obtener un realce vascular adecuado en el tórax manteniendo una buena calidad de imagen en el abdomen.

Por tanto, en la **fase preliminar** de nuestro estudio y como **justificación** del mismo, nos planteamos la pregunta de si realmente esos dos protocolos son una realidad en los servicios de radiodiagnóstico de nuestro medio, y de forma más concreta cuáles son las características de los protocolos empleados en los mismos. Para responder a esta cuestión, diseñamos una **encuesta sobre protocolos de TC** empleados para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de pulmón en nuestro país (32). La tasa de participación fue del 73%, con un total de 57 hospitales y 89 equipos de TC. Esta tasa de participación puede considerarse alta para este tipo de encuestas e incluyó un amplio rango de hospitales, desde comarcales con pequeño número de camas hasta algunos de los mayores hospitales del país, por lo que en conjunto, los resultados eran un reflejo aceptable de las prácticas habituales. Con estos datos pudimos realizar un mapa de los protocolos empleados, así como obtener una idea de

los parámetros usados (kilovoltaje, miliamperaje, cantidad de contraste, velocidad y retraso, principalmente). El primer resultado destacable de la encuesta fue la distribución de los protocolos entre dos fases torácica y abdominal frente a adquisición única tardía, de un **58%** frente al **42%**, respectivamente. Este dato supone una sólida justificación para el estudio que diseñamos, ya que, si demostramos que realmente existen diferencias entre ambos protocolos, un porcentaje importante de los encuestados están usando un protocolo peor que el resto.

Por otro lado, aunque teníamos una idea preconcebida acerca de cómo eran los dos protocolos que queríamos comparar, los datos de la encuesta nos definían con mayor claridad todos los **parámetros que teníamos que escoger para el diseño de los protocolos a estudio**.

El siguiente factor a considerar era **qué equipo utilizar** para el estudio. En el momento de realizar el ensayo contábamos con 3 equipos, uno con 10 filas de detectores, otro de 16 y un tercero de 64. Consideramos que realizar todos los enfermos en un mismo equipo le confería homogeneidad a la muestra y restaba una fuente de variabilidad a los resultados que no era lo que queríamos investigar en ese momento. Como vimos en la encuesta, y en consonancia con los datos referidos en el último informe sobre el perfil tecnológico hospitalario (11), los equipos en más del 85% de los casos eran de 16 o más filas de detectores. Escogimos el equipo Siemens de 16 filas porque, aunque los de 64 también están extendidos, no es raro que algunos hospitales de menor tamaño solo cuenten con un equipo, y este sea de 16.

Los **parámetros técnicos** y de **inyección de contraste** de los dos protocolos que definimos (A y B) y los resultados de la encuesta aparecen reflejados a continuación en la tabla 14.

Tabla 14. Parámetros técnicos y de inyección de contraste de los protocolos A y B y los resultados de la encuesta entre radiólogos españoles para un paciente estándar de 70 kg de peso (32)

PARÁMETROS	RESULTADOS DE LA ENCUESTA		PROTOCOLO A	PROTOCOLO B
Kilovoltaje (kV)	Mediana (rango)	120 (100-140)	110	110
	Moda (%)	120 (78,6)		
Miliamperaje tórax (mAs)	Mediana (rango)	150 (60-440)	150	170
	Moda (%)	100 (21,1)		
Miliamperaje abdomen (mAs)	Mediana (rango)	200 (95-750)	200	170
	Moda (%)	200 (18,3)		
Concentración (mg/ml)	Mediana (rango)	300 (300-400)	350/400	
	Moda (%)	300 (61,5)		
Volumen (ml)	Mediana (rango)	100 (60-140)	100/88	
	Moda (%)	100 (31,8)		
Velocidad de inyección (ml/s)	Mediana (rango)	3 (2-4)	2.5/2.2	
	Moda (%)	3 (48,3)		

En cuanto a los parámetros técnicos, el dato que más diferencia a nuestros protocolos de la media es el **kilovoltaje**. Este valor viene condicionado por las características del tubo de cada equipo. En concreto, la marca Siemens es la única del mercado que entre sus opciones incluye kilovoltaje de 110 y 130, mientras que el resto de marcas, en estos niveles de kilovoltaje permiten elegir entre 120 y 140 kV. Entre 10 encuestados con equipos Siemens que tenían que decidir entre estas dos posibilidades, 5 optaban por 110 kV y 5 por 130 kV. Desde el estudio de *Heyer et al.* (38) en el que demostraron la posibilidad de obtener mayor realce en angio-TC pulmonar con menor kilovoltaje, sin detrimento de la calidad, otros estudios han demostrado la aplicabilidad de menor potencia del tubo en exploraciones de TC de rutina (20, 39). Aunque en el momento de diseñar el protocolo no estaba disponible, un estudio publicado posteriormente (40) que analizaba la relación contraste-ruido, demostró que esta fue similar empleando los valores de 110 y 130 kV en un equipo de TC Siemens. Otros estudios posteriores también confirman las posibilidades de reducción de kilovoltaje sin perder calidad (41). Optamos por la configuración de 110 kV en base a esos datos, y a nuestra experiencia profesional de que los niveles de ruido son aceptables prácticamente siempre para el rango de peso de los pacientes incluidos en el estudio.

El valor del **miliamperaje**, en cambio, permite rangos amplios de variabilidad en todos los equipos. Nuestro valor en el protocolo A lo escogimos en la mediana de los obtenidos en la encuesta, modificando ligeramente nuestra práctica previa en la que empleábamos menor miliamperaje en el tórax. En el protocolo B, la decisión era más compleja y optamos por un valor intermedio para garantizar radiación suficiente en el abdomen, también ligeramente por encima de nuestra práctica habitual, aunque por debajo de otros que usaban este protocolo con miliamperajes más elevados. Hay que recordar, sin embargo, que estamos hablando de miliamperaje de referencia en un equipo con modulación de dosis adaptativa, y que la mayor parte de los modelos de TC modernos la incluyen, lo que condicionan que el valor real del miliamperaje se vea modificado de acuerdo a las características del paciente.

En relación a la **dosis de contraste yodado** empleado, el primer dato que llamó la atención en la encuesta, fue que solo el 17% de los hospitales hacía algún tipo de individualización de la dosis, probablemente una “herencia” de las posibilidades de los equipos antiguos y de la posología del contraste, donde la dosis de 100-120 mL eran la rutina. No hay dudas de que, para el realce vascular, con los equipos habituales, basta con dosis de entre 25 y 60 mL (42, 43) y que incluso dosis menores, de hasta 15 mL, pueden ser suficientes para realzar aceptablemente las estructuras vasculares hiliares y mediastínicas para algunos propósitos concretos (44). Sin embargo, se debe asumir que el motivo de administrar más cantidad de contraste es conseguir realce tisular, y en el abdomen especialmente del hígado. Los factores más importantes que influyen en el realce hepático para diferenciar las metástasis son la cantidad de yodo administrado y el peso (12, 13). Aunque se han sugerido otros índices corporales (45, 46), el peso y la dosis de 0.5-0.6 g de yodo por kilogramo, es la más frecuentemente utilizada debido a su simplicidad (13, 14, 23, 47, 48). La combinación de volúmenes fijos de contraste, concentraciones variables del contraste, generalmente bajas (sobre todo de 300 mgI/mL), y velocidades de inyección que no tenían en cuenta el resto de parámetros, hacían que el análisis de la dosis y tasa de administración de contraste en la encuesta sea poco demostrativo, y que de hecho traduzca esa ausencia de individualización. Por tanto, el protocolo de contraste que empleamos difería de la media, pero tenía en cuenta los datos de la literatura acerca de la valoración hepática,

y estaba condicionado por el uso de concentraciones de yodo elevadas (350 y 400 mgI/mL), que es la práctica rutinaria del hospital. Este último dato, sin embargo, como analizaremos posteriormente, no debería tener una influencia importante en los resultados.

Aparte del ajuste de la dosis total de yodo, los otros dos parámetros que van a influir en el resultado del estudio son **la velocidad y el tiempo de inyección** del medio de contraste, los cuales, van a estar interconectados. Aunque para los estudios vasculares es necesaria una velocidad elevada, la valoración oncológica, y en concreto la evaluación del hígado en fase portal, en la mayoría de los casos no es tan exigente (12, 13, 23). *Ertuk et al.* (49) en un estudio sobre la influencia de la duración de la inyección y el realce hepático, encontraron que, aunque existía mayor realce de la aorta, la porta y el hígado con bolos de contraste más cortos, la influencia sobre la atenuación hepática era mínima entre los 35, 40 y 45 segundos de inyección. En otro estudio, *Tsuge et al.* (50), comparando dos protocolos de 25 y 35 segundos de duración de la inyección respectivamente, encontraron que el primero de ellos era mejor para la valoración vascular, mientras que el protocolo de 35 segundos proporcionaba mayor atenuación hepática. En base a estos datos, a las recomendaciones de varias revisiones (12, 14, 23), y los resultados de la encuesta (32) que se reflejan en la tabla 11, el cálculo de la velocidad de inyección media para la valoración en fase portal del hígado fue de 900 mg de yodo por segundo, lo que se traduce en un tiempo de inyección de 40 segundos, que fue el parámetro que finalmente escogimos junto con la dosis total de yodo en base al peso.

Completamos el protocolo de inyección de contraste con el empleo de **un bolo de suero** salino de empuje. Aunque un estudio (51) sugiere la cantidad de 18 mL, y en muchos centros se emplean 20 mL, nuestra práctica habitual es usar 30 mL, que en teoría eliminaría de forma más eficaz el contraste del espacio muerto vascular. Como veremos posteriormente, el uso de un bolo de suero tras la inyección del contraste reduce los artefactos perivenosos en el tórax (35, 52), sin embargo, la existencia en algunos casos de artefacto perivenoso en los vasos subclavios y axilares en el protocolo B, podría indicar que una mayor cantidad de bolo de suero podría contribuir a eliminar

el contraste remansado en los mismos de forma más efectiva. El papel del bolo de suero en el realce hepático es menos evidente, y en ese sentido una revisión sistemática de la literatura (53) concluye que su empleo no aumenta el realce hepático.



Realce vascular

El realce vascular óptimo en TC viene definido por la concentración del medio de contraste en el vaso, y principalmente caracterizada por el valor en Unidades Hounsfield de la atenuación del mismo. Sin embargo, existe un fenómeno pernicioso de las altas concentraciones de contraste cuando este entra por las venas del brazo, que consiste en la presencia de un fenómeno de endurecimiento del haz que da lugar a **artefactos perivenosos** lineales, llamado en inglés “*streak artifact*” (“artefactos en rayas”), que pueden difuminar los límites del vaso y, en los casos más evidentes de los tejidos de alrededor (54). Cuando son severos, estos artefactos pueden limitar la evaluación de ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y mediastínicos, particularmente en las cadenas mediastínicas superiores anteriores y paratraqueales derechas. Se ha demostrado que el uso de un **bolo de suero** tras la inyección del contraste, permite reducir la dosis de contraste y los artefactos perivenosos en el tórax (35, 52).

En nuestra serie, la frecuencia de artefactos significativos asociados con el contraste en el protocolo A, de entre alrededor de un 65 y un 100% según el nivel del vaso que se considere, fue mayor si lo comparamos con los datos de otros estudios. Así *Setty et al.* (16) encuentran entre 10 y 16% según la concentración del contraste, *Haage et al.* (35) entre el 8% (con el uso de suero salino) y el 28% (sin suero de empuje) y *Hopper et al.* (52), aunque con diferencias metodológicas respecto a nuestro estudio, también encuentran menores frecuencias para diversas cantidades de contraste y según el empleo de suero o no. En nuestro caso empleamos el empuje con suero de contraste de forma sistemática, por lo que no es esa la causa de las discrepancias. Sin embargo, la principal diferencia con estos estudios fue que la gran mayoría de los pacientes en ellos recibieron una dosis total de yodo menor, y tiempos de inyección más cortos que los nuestros. En cualquier caso, la frecuencia de los artefactos perivenosos de endurecimiento del haz asociados con el contraste, **sufre una drástica reducción con el empleo del protocolo B**, ya que, en esos pacientes, con el retraso de 60 segundos el 95% no presentan ningún artefacto en la cava superior

frente a solo el 2% en el protocolo A. Entre las razones para ello probablemente el factor clave es el retraso y la duración de la inyección, junto con el empuje del bolo de salino, que promueve un lavado del contraste y da tiempo a que exista aclaramiento del mismo en las venas (35). Además, con el retraso de 60 segundos el contraste está ya recirculando por el torrente sanguíneo, lo que condiciona un realce homogéneo y óptimo de las venas yugulares, subclavias, braquiocefálicas y de la cava superior (12, 55), imposible de conseguir con retrasos precoces. De hecho, en nuestra experiencia y de otros autores (55), la valoración de los vasos venosos torácicos es óptima con el empleo de un retraso de 60 segundos, lo que facilita la valoración de los ganglios de la región supraclavicular.

En cuanto al **realce vascular** de las arterias pulmonares y de la aorta y sus ramas, como era esperable, había diferencias obvias en la atenuación vascular entre los 2 protocolos, con una **mayor** atenuación de todos los vasos torácicos en la fase precoz del **protocolo A** comparado con el protocolo B para todos los niveles analizados. El volumen de contraste y el retraso de la exploración torácica en el protocolo A, hace que estemos realizando un estudio vascular de primer paso como el que se emplea para cualquier estudio de angio-TC, difiriendo únicamente en la velocidad de inyección, menos exigente para nuestro propósito. No hay estudios que nos digan qué estudio vascular es adecuado y cuál no, en cualquier caso, los valores de atenuación para la aorta y la arteria pulmonar fueron mayores de 200 UH en la gran mayoría de los pacientes utilizando el protocolo A, un nivel que arbitrariamente se puede considerar aceptable para los estudios angiográficos, y por tanto estas exploraciones están sobradamente contrastadas para tratarse de un estudio no vascular. Para el **protocolo B**, los niveles de atenuación vascular fueron de más de 150 UH en la mayoría de los pacientes, un valor considerado **aceptable** para un estudio torácico de rutina por algunos autores (14).

Wittram (56), en una revisión publicada en AJR, realiza un cálculo teórico de la atenuación vascular necesaria para visualizar tromboembolismo crónico en las **arterias pulmonares**, que es de 211 UH, mientras que para el tromboembolismo agudo la atenuación requerida sería menor. Más del 93% de los pacientes en el protocolo A

alcanzaron una atenuación mayor de ese valor de 211 UH, mientras que en el protocolo B, solamente un 35% de los pacientes superaron dicha atenuación. Resulta evidente, que como *“angio-TC pulmonar”* el protocolo B es *“a priori”* insuficiente y se puede asumir que ese protocolo es menos efectivo en la detección de tromboembolismo pulmonar.

Sin embargo, desde nuestro punto de vista, los valores de atenuación alcanzados en el protocolo B son adecuados para la valoración clínica rutinaria de las estructuras mediastínicas y vasculares en la TC torácica, y la detección de tromboembolismo pulmonar en la rutina diaria es un hecho frecuente con ese protocolo, como lo demuestra los casos en los que se ha detectado en este estudio, que están en el rango de los detectados en las series de tromboembolismo pulmonar incidental (57-62) y de la frecuencia con la que se refieren embolismo pulmonar en arterias segmentarias y distales en los estudios de TC abdominal, con retrasos similares a los del protocolo B (63).

Es conocido que el hallazgo de **tromboembolismo pulmonar incidental** es frecuente, y especialmente en pacientes oncológicos (57-63), como los incluidos en nuestra serie. Sin embargo, se debe de tener en cuenta que, cuando realizamos una TC para la evaluación de un cáncer de pulmón, el objetivo principal no es la detección de tromboembolismo pulmonar. A pesar de que el tromboembolismo pulmonar periférico no sospechado pueda ser relativamente frecuente en esta población (64), este hecho no debería hacernos cambiar los objetivos primarios en la imagen. Por otro lado, es creciente el interés de la comunidad médica sobre el posible sobrediagnóstico que supondría el embolismo pulmonar subsegmentario aislado y cuál sería la conducta más apropiada (65-68). Sobre ese diagnóstico se ciernen tres dudas principales: la débil correlación interobservador en el propio diagnóstico, las dudas sobre su significación clínica real y los efectos secundarios de la anticoagulación en estos pacientes, que podría superar los del teórico beneficio de la misma. Por tanto, se puede admitir que la fase tardía no es óptima para detectar tromboembolismo pulmonar, pero también podemos asumir que los embolismos no identificados probablemente sean de menor tamaño y aislados, cuya significación puede estar en entredicho.

El **realce aórtico** es todavía más secundario que el de las arterias pulmonares con valores medios alrededor de los 190-200 UH que son suficientes para valorar cualquier patología importante de la aorta. Aunque en el protocolo A la aorta ascendente y descendente se realzaban de forma importante, en el rango de un estudio angiográfico, es llamativo que en la fase tardía el realce de la aorta es ligeramente mayor, aunque de forma significativa en el protocolo B.



Realce tisular en el tórax

Una de las desventajas de la exploración torácica con retraso precoz es que la distribución del contraste en los tejidos no se ha producido, y por tanto el realce tisular es menor, o en ocasiones inexistente. Por el contrario, con el estudio tardío el realce teórico de las lesiones tumorales y la diferenciación de estructuras anatómicas normales es mayor gracias a la distribución del contraste al espacio extravascular e intersticial. Cuando se examinan neoplasias pulmonares, esto es particularmente relevante para la diferenciación y delimitación de la tumoración y en la valoración del engrosamiento pleural y la identificación de las lesiones nodulares de las superficies pleurales asociadas al derrame maligno.

En el caso de la **valoración pleural**, aunque no se aportan evidencias científicas para apoyar esa recomendación, la *British Thoracic Society* recomienda un retraso de 60 segundos tras la administración de contraste en la realización de las exploraciones de TC de pacientes con mesotelioma maligno (26). El engrosamiento o los nódulos pleurales pueden ser difíciles de diferenciar durante la fase precoz de un estudio con contraste debido a la ausencia de realce. Esta ausencia de realce de la pleura es especialmente llamativa cuando se comparan los datos de una angioTC pulmonar con una TC torácica rutinaria en fase venosa, tal y como demuestran *Tsim et al.* (69). En su estudio compararon la capacidad diagnóstica de una TC de rutina en fase venosa con los estudios de angio-TC que se les había realizado a pacientes con sospecha de patología maligna pleural, siendo la sensibilidad para la fase tardía del 61%, mientras que para la angio-TC fue solo del 27% (69). *Raj et al.* (70) utilizando un tiempo de retraso de 60 segundos, encontraron mayor realce en las superficies pleurales utilizando dosis más altas del medio de contraste. En nuestra serie, las imágenes tanto de la fase tardía del protocolo A como en el protocolo B, fueron puntuadas mejor que la fase precoz del estudio torácico del protocolo A. Sin embargo, al realizar la lectura los dos lectores apreciamos que, en esta valoración, el sesgo de conocimiento del protocolo podría ser especialmente importante, ya que la identificación del realce de la aorta junto a la pleura en las fases precoz y tardía era muy diferente, y el

reconocimiento de la fase obvio en todos los casos. Tras obtener los resultados comentados, diseñamos un estudio adicional de valoración de las dos fases precoz y tardía, con especial atención a eliminar el posible sesgo de conocimiento del protocolo (71). El estudio incluyó 36 pacientes, de ellos 12 pertenecían a la población de este ensayo, pero los 24 restantes eran otros derrames metastásicos y pacientes con mesotelioma. El estudio consistió en el cegado por parte de una estudiante de sexto grado de medicina (como parte de su trabajo fin de grado), de imágenes de TC con derrame pleural que mostraban engrosamiento o nódulos. Se le instruyó para modificar las imágenes, de forma que cualquier estructura vascular o el bazo, que pudieran sugerir la fase, estuviera completamente oculta al lector. El resultado de esa valoración ciega tanto de las imágenes individuales como por pares de la misma lesión en fase precoz y tardía, fue que la puntuación era mejor para la fase tardía y que los 6 lectores (3 residentes y 3 facultativos), en la valoración pareada prefirieron las imágenes de la fase tardía entre el 78 y el 92% de los casos. Además, el realce de las lesiones o el engrosamiento pleural fue significativamente mayor en la fase tardía (76.0 frente a 57.5 UH).

Con respecto a la **delimitación de la neoplasia pulmonar**, uno de los principales retos de la imagen es la diferenciación entre tumor y atelectasia. El comportamiento del tumor y la atelectasia con el contraste es variable, con casos en los que uno realza más que la otra o viceversa, y casos en los que se diferencian muy bien y otros en los que no, siendo necesaria para su diferenciación la PET o incluso la RM (72-75). No hay estudios que investiguen el papel de las diferentes fases del contraste en la delimitación tumoral y la diferenciación entre tumor y atelectasia. De acuerdo con nuestros resultados, en tan solo 14 pacientes con lesiones tumorales y atelectasia persistentes en 2 estudios consecutivos, el protocolo B fue superior que el protocolo A en la mayoría de los casos.

Valoración abdominal

En la evaluación del cáncer de pulmón por imagen está indicada la inclusión del abdomen (6) para la valoración de las adrenales, así como las **metástasis** viscerales, principalmente hepáticas, pero también renales y esplénicas.

Ningún estudio ha evaluado sistemáticamente la necesidad de una fase arterial para la valoración de metástasis hepáticas en el cáncer de pulmón. Por tanto, estas exploraciones normalmente se han realizado sólo en la fase portal (13, 17, 29). En nuestra serie, la definición de las lesiones hepáticas fue considerada mejor con el retraso tardío que en la fase precoz de la adquisición torácica en 2 de cada 3 estudios que presentaban metástasis en las 2 fases.

Ya se ha comentado anteriormente, que para conseguir un realce adecuado del hígado normal o metastásico, los factores más importantes que influyen en la calidad del estudio son la cantidad total de yodo administrado y el peso (12, 13, 47). Un estudio reciente (47), que comparaba el uso de un software específico para el cálculo de la dosis de contraste basado en el peso del paciente, con una cantidad fija solo modificada en casos extremos según la sección del paciente, demostró que el protocolo basado en el peso mantiene o mejora la calidad del estudio en los pacientes oncológicos, salvo en aquellos casos en los que la dosis estimada por el software era menor de 38.5 g de yodo, en los que la puntuación de las imágenes fue menor. Este último dato, por ser muy reciente no ha sido tenido en cuenta en nuestra serie.

La velocidad de inyección y la duración de la inyección (23, 49, 50) por un lado y el uso de un bolo de suero de empuje por otro (53), tienen un papel secundario en el realce hepático como ya se ha comentado.

Por tanto, los protocolos utilizados en los pacientes oncológicos deben tener en consideración la **dosis de contraste adaptada a las características corporales** específicas de cada paciente, tal y como se ha hecho en nuestro estudio, tomando como referencia los datos de la bibliografía (13, 14, 23, 48). Los pocos casos con metástasis hepáticas incluidos en el estudio impiden extraer conclusiones en términos

de sensibilidad de una fase u otra, y para la valoración de estas lesiones se aplica también el posible sesgo de conocimiento de la fase que hemos comentado para la valoración pleural. El ruido, las relaciones calculadas contraste-ruido y señal-ruido del hígado, y la valoración visual del hígado no presentaron diferencias significativas entre las fases tardías de ambos protocolos, siendo ambas equivalentes. Sin embargo, todas las **medias de atenuación** del hígado y la atenuación del bazo y de la aorta abdominal **fueron mayores en el protocolo B**, aunque no todas ellas con significación estadística.

La justificación de este hecho no está clara, puede ser debida a mínimas diferencias en los tiempos o a la diferente técnica radiológica entre los dos protocolos, en cualquier caso, incluso en aquellos valores en que fueron significativas, las diferencias son escasas.



Influencia de la concentración de yodo del medio de contraste

Nuestro estudio se caracteriza por emplear medio de contraste con concentraciones de yodo relativamente altas respecto a la media (32), hecho condicionado únicamente por la política de compra de la farmacia del hospital. La influencia de estas concentraciones en las imágenes obtenidas es probablemente **escasa**, sin embargo, el hecho de emplear dos concentraciones diferentes nos permitió analizar el posible impacto de la concentración en los diferentes parámetros estudiados.

La única diferencia significativa en ambos lectores entre las dos concentraciones de yodo se limitó a los pacientes en el protocolo A, que mostraron un **grado de realce de la arteria pulmonar mayor** con el uso de **menor concentración** de contraste yodado. Este hecho está en concordancia con otros estudios en animales (76) y clínicos (16, 17), y posiblemente es debido a la necesidad de un mayor volumen del medio de contraste para inyectar la misma cantidad de yodo.

Con algunas excepciones (77), la mayoría de los estudios, como el nuestro, demuestran que, a igual dosis total de yodo, la concentración del medio de contraste presenta pocos efectos en el realce hepático (17, 33, 78-82).

La única ventaja significativa de la mayor concentración del medio de contraste sería la de permitir una velocidad de inyección menor para introducir la misma cantidad de yodo en un tiempo determinado (83), lo que puede ser una ventaja en pacientes con acceso venoso inadecuado.

“Traslacionalidad” del estudio

El objetivo primario de nuestro estudio era proveer una **evidencia científica** para recomendar uno de los protocolos para la realización de exploraciones de TC de tórax y abdomen en el **cáncer de pulmón**. Los resultados obtenidos nos permiten aconsejar nuestro **protocolo B** para ello, y por tanto establecerlo como rutina en una de las exploraciones de TC que más frecuentemente se realiza en una sección de imagen torácica.

Además, consideramos que estos resultados pueden ser **extrapolados** a los estudios de TC con contraste de rutina del tórax, abdomen y pelvis realizados en pacientes con **otras neoplasias**. Así, por ejemplo, en la estadificación y seguimiento de las neoplasias de mama, tampoco hay guías claras acerca de qué protocolo emplear, sin embargo, algunos autores recomiendan una valoración hepática multifásica (84-86). En ese caso, la inclusión del tórax en la fase arterial podría condicionar que artefactos por endurecimiento del haz por la entrada de contraste limiten la valoración de los ganglios axilares y supraclaviculares. Por ese motivo, en base a los resultados del presente estudio, en nuestro centro introdujimos una modificación del protocolo de exploración de TC en el cáncer de mama, y ahora la fase arterial se limita al hígado, mientras que el tórax con la región supraclavicular y axilar la realizamos a los 60 segundos, en lugar de en una fase precoz que incluya el tórax y el hígado en fase arterial como realizábamos anteriormente. De esta manera conseguimos un óptimo realce vascular venoso y libre de artefactos.

Del mismo modo, en el estudio del derrame **pleural** de causa desconocida y en la sospecha de mesotelioma o de afectación metastásica pleural en pacientes con neoplasias conocidas, los resultados que presentamos, junto con el estudio que hemos publicado posteriormente (71), son evidencias suficientes para apoyar el empleo de una fase tardía de rutina.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presentó varias limitaciones que vamos a intentar analizar y justificar. En primer lugar, nos hemos centrado en comparar una variable principal en el protocolo de exploración combinada torácica y abdominal, que es el retraso de inicio tras la administración de contraste. Se puede argumentar que la variación de otras variables podría solucionar algunos de los **problemas detectados en la evaluación de las imágenes**. Modificaciones de cualquiera de estos parámetros de forma aislada o conjuntamente aportan multitud de variaciones posibles. Sin embargo, los parámetros de inyección del medio de contraste (sobre todo la dosis de contraste, velocidad y duración de la inyección, y el volumen y velocidad de inyección del bolo de suero) y los parámetros del equipo (voltaje y corriente del tubo principalmente), se seleccionaron de acuerdo a unas prácticas clínicas establecidas y a las evidencias existentes en la literatura. De hecho, hemos hecho esfuerzos por trasladar de la mejor manera posible los datos de la literatura y los resultados de la encuesta a la definición de los dos protocolos de estudios que definimos para su comparación.

Segundo, entre las **características técnicas** que distinguen este estudio, está el hecho de que se utilizó un voltaje del tubo de 110 kV, que como se ha dicho anteriormente es debida a nuestra configuración del voltaje del fabricante. Cuando se diseñó el estudio, entre los equipos de TC que teníamos disponibles en nuestra institución, elegimos el de 16 coronas de detectores, por ser uno de los más frecuentemente utilizados en cualquier servicio de radiología y porque los tiempos de adquisición son similares en la mayoría de las máquinas de 16 filas de detectores. El voltaje del tubo más bajo, comparado con el más habitual de 120 kV, podría incrementar los valores de atenuación de las estructuras vasculares y no vasculares contrastadas. Aunque se necesitarían más estudios para confirmarlo, en nuestra institución se realizan de forma rutinaria protocolos de TC similares en otras máquinas utilizando tanto 100 kV como 120 kV, con resultados parecidos y clínicamente aceptables. Lo mismo se aplica a la corriente del tubo, la cual fue relativamente alta en sendos protocolos. También de forma rutinaria en la práctica clínica se debería utilizar

una corriente y un voltaje del tubo basado en el peso, lo que ampliaría los posibles protocolos disponibles, y por tanto la variabilidad en los resultados.

Tercero, los observadores, como radiólogos experimentados, son capaces de **reconocer el protocolo utilizado** debido a diferencias evidentes en el realce vascular y parenquimatoso de los órganos, así como por el número de hélices empleadas. Este conocimiento podría condicionar la interpretación. Para intentar evitarlo, la lectura de las imágenes comenzó por la serie abdominal, ya que en el estudio torácico las diferencias entre ambos protocolos podrían ser más evidentes. Además, al generar los protocolos en el software de la máquina, se crearon el mismo número de series de reconstrucción y en el mismo orden para que no se pudieran diferenciar al abrir el estudio y condicionar la lectura desde el principio.

Por último, existe amplia controversia acerca de la necesidad o no de emplear correcciones estadísticas para la aceptación o rechazo de la hipótesis nula en el análisis estadístico de las comparaciones múltiples de un grupo de variables (87, 88). El empleo del método de corrección de Bonferroni u otras variantes, se justifica por la necesidad de corregir el aumento de la posibilidad de encontrar por azar un falso positivo cuando se realizan varias comparaciones, siendo su aplicación de especial utilidad cuando se comparan tres o más grupos. Los contrarios al uso de estas correcciones se basan en que se trata de un método muy conservador, que penaliza mucho la posibilidad de las características individuales de cada medición, ya que la naturaleza y las mediciones que efectuamos no se rigen únicamente por el azar. Aunque varios de los estudios comentados en esta discusión empleaban el controvertido método (16-19, 48), nosotros decidimos no emplearlo en base a la relativa dependencia de los datos analizados, que penalizaría la posible significación, y a las propias características de los datos. De cualquier modo, una corrección del nivel de significación de la p en base al método Bonferroni aplicado a nuestros resultados, mantendría la significación en las diferencias de las variables cuantitativas y cualitativas que queríamos demostrar que eran diferentes (atenuación de las arterias pulmonares, artefactos y calidad de valoración de los ganglios), mientras que, por el contrario, restaría significación a pequeñas diferencias como la atenuación obtenida

por uno de los lectores en el lóbulo izquierdo o la diferencia en el protocolo A en la atenuación de la arteria pulmonar entre las dos concentraciones del medio de contraste, ambas de menor trascendencia en la confirmación de nuestra hipótesis principal. Precisamente esta última diferencia entre las concentraciones de yodo del contraste, en consonancia con las obtenidas por otros estudios (16, 17, 76), abalaría el carácter penalizador del uso de correcciones como el método de Bonferroni al analizar algunos resultados, sobre todo cuando se trata de confirmar la significación estadística de pequeñas diferencias.



7. CONCLUSIONES



7.- CONCLUSIONES

- En los pacientes con cáncer de pulmón, el protocolo de TC de una única adquisición toracoabdominal con un retraso tardío de 60 segundos tras la inyección del contraste (protocolo B) en comparación con el protocolo de dos adquisiciones (protocolo A) aporta mejor calidad de imagen por presentar:
 - ✓ Menos artefactos perivenosos relacionados con el contraste.
 - ✓ Mejor visualización de los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y mediastínicos.
 - ✓ Mejor delimitación tumoral.
 - ✓ Mejor visualización de las lesiones pleurales.
- Esta mejoría de la calidad del protocolo B se consigue a expensas de un menor, aunque aceptable realce vascular, y sin afectar al realce y calidad de la valoración hepática.
- El protocolo B proporciona una menor dosis de radiación al paciente.
- La concordancia entre los dos lectores fue considerable o casi perfecta en la gran mayoría de las variables evaluadas.

EN CONCLUSIÓN, nuestros resultados apoyan el uso del protocolo de TC de una única adquisición toracoabdominal con un retraso tardío de 60 segundos en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con neoplasias broncopulmonares.

8. BIBLIOGRAFIA



8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825.
3. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Annals of Oncology* 2017;28(5): 1117–1123.
4. Ettinger DS, Wood D, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019. 12/19/18. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Accessed February 4, 2019.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29 (suppl 4):192–237.
6. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. 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(suppl 5):e211S-50S.
7. White B, Baker M, Baldwin D, et al. Lung cancer: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG121) NICE guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>. Accessed February 4, 2019.
8. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010;65(suppl 3):1-27.
9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
10. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol.* 2014;32:973-82.

11. Perfil Tecnológico Hospitalario en España. Sector de Tecnología y Sistemas de Información Clínica http://panelfenin.es/uploads/fenin/documento_estudios/pdf_documento_34.pdf. Publicado en Diciembre de 2017. Acceso el 4 de febrero de 2019.
12. Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology*. 2010;256(1):32-61.
13. Fleischmann D, Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(1):13-26.
14. Bae KT. Optimization of contrast enhancement in thoracic MDCT. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(1):9-29.
15. Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VA. Using thoracic helical CT to assess iodine concentration in a small volume of nonionic contrast medium during vascular opacification: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(3):783-7.
16. Setty BN, Sahani DV, Ouellette-Piazza K, Hahn PF, Shepard JA. Comparison of enhancement, image quality, cost, and adverse reactions using 2 different contrast medium concentrations for routine chest CT on 16-slice MDCT. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(5):818-22.
17. Behrendt FF, Mahnken AH, Stanzel S, et al. Intraindividual comparison of contrast media concentrations for combined abdominal and thoracic MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(1):145-50.
18. Mühlenbruch G, Behrendt FF, Eddahabi MA, et al. Which Iodine concentration in chest CT? A prospective study in 300 patients. *Eur Radiol*. 2008;18(12):2826-32.
19. Behrendt FF, Plumhans C, Keil S, et al. Contrast enhancement in chest multidetector computed tomography: intraindividual comparison of 300 mg/ml versus 400 mg/ml iodinated contrast medium. *Acad Radiol*. 2009;16(2):144-9.
20. Sigal-Cinqualbre AB, Hennequin R, Abada HT, Chen X, Paul JF. Low-kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: feasibility and effect on image quality and iodine dose. *Radiology*. 2004;231(1):169-74.

21. Mayer C, Meyer M, Fink C, et al. Potential for radiation dose savings in abdominal and chest CT using automatic tube voltage selection in combination with automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(2):292-9.
22. Lurz M, Lell MM, Wuest W, et al. Automated tube voltage selection in thoracoabdominal computed tomography at high pitch using a third-generation dual-source scanner: image quality and radiation dose performance. *Invest Radiol.* 2015;50(5):352-60.
23. Johnson PT, Fishman EK. IV contrast selection for MDCT: current thoughts and practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(2):406-15.
24. Brink JA. Contrast optimization and scan timing for single and multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(Suppl 1):S3-8.
25. Hopper KD, Singapuri K, Finkel A. Body CT and oncologic imaging. *Radiology.* 2000;215(1):27-40.
26. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax.* 2007;62(Suppl 2):ii1-ii19.
27. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(Suppl3):178S-201S.
28. William S. General techniques for examinations discussing CT, biopsy and MRI: Nicholson T (ed). *Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management, Second edition.* London: The Royal College of Radiologists, 2014.
29. Gleeson F, Desai S. *Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management, Second edition.* Lung Cancer. London: The Royal College of Radiologists, 2014.
30. Ferreirós J, Cabeza B, Gayete A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. Consenso nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica y la Sociedad Española de Oncología Médica. *Radiología.* 2015; 57:66-78.

31. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin North Am.* 2012;50(5):935-49.
32. García Garrigós E, Arenas Jiménez JJ, Sánchez Payá J, Sirera Matilla M, Gayete Cara À. Computed tomography protocols used in staging bronchopulmonary carcinoma: results of a national survey. *Radiologia.* 2016;58(6):460-467.
33. Paparo F, Garello I, Bacigalupo L, et al. CT of the abdomen: Degree and quality of enhancement obtained with two concentrations of the same iodinated contrast medium with fixed iodine delivery rate and total iodine load. *Eur J Radiol.* 2014;83:1995-200.
34. Ramos-Duran L, Kalafut JF, Hanley M. Current Contrast Media Delivery Strategies for Cardiac and Pulmonary Multidetector-row Computed Tomography Angiography. *J Thorac Imag.* 2010; 25:270–277.
35. Haage P, Schmitz-Rode T, Hübner D, Piroth W, Günther RW. Reduction of contrast material dose and artifacts by a saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax. *Am J Roentgenol.* 2000;174(4):1049-53.
36. Szucs-Farkas Z, Strautz T, Patak MA, et al. Is body weight the most appropriate criterion to select patients eligible for low-dose pulmonary CT angiography? Analysis of objective and subjective image quality at 80 kVp in 100 patients. *Eur Radiol.* 2009;19(8):1914-22.
37. Landis J, Koch G: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
38. Heyer CM, Mohr PS, Lemburg SP, Peters SA, Nicolas V. Image quality and radiation exposure at pulmonary CT angiography with 100- or 120-kVp protocol: prospective randomized study. *Radiology.* 2007;245(2):577-83.
39. Kim MJ, Park CH, Choi SJ, Hwang KH, Kim HS. Multidetector computed tomography chest examinations with low-kilovoltage protocols in adults: effect on image quality and radiation dose. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(3):416-21.

40. Galiñanes M, Pombar M, Remy-Jardin M, et al. Dose Optimization Studies by Selecting Kilovoltage in Oncologic Chest CT. *J Biomed Eng Med Devic.* 2016, 1:115.
41. Park C, Gruber-Rouh T, Leithner D, et al. Single-source chest-abdomen-pelvis cancer staging on a third generation dual-source CT system: comparison of automated tube potential selection to second generation dual-source CT. *Cancer Imaging.* 2016;16(1):33.
42. Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VA. High opacification of hilar pulmonary vessels with a small amount of nonionic contrast medium for general thoracic CT: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1377-81.
43. Wu CC, Lee EW, Suh RD, Levine BS, Barack BM. Pulmonary 64-MDCT angiography with 30 mL of IV contrast material: vascular enhancement and image quality. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(6):1247-51.
44. Engelkemier DR, Tadros A, Karimi A. Lower iodine load in routine contrast-enhanced CT: an alternative imaging strategy. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(2):191-5.
45. Kidoh M, Nakaura T, Oda S, et al. Contrast enhancement during hepatic computed tomography: effect of total body weight, height, body mass index, blood volume, lean body weight, and body surface area. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(2):159-64.
46. Awai K, Kanematsu M, Kim T, et al. The Optimal Body Size Index with Which to Determine Iodine Dose for Hepatic Dynamic CT: A Prospective Multicenter Study. *Radiology.* 2016;278(3):773-81.
47. Jensen CT, Blair KJ, Wagner-Bartak NA, et al. Comparison of Abdominal Computed Tomographic Enhancement and Organ Lesion Depiction Between Weight-Based Scanner Software Contrast Dosing and a Fixed-Dose Protocol in a Tertiary Care Oncologic Center. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(1):155-162.
48. Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M, et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material--a prospective randomized study. *Radiology.* 2000;216(3):718-23.

49. Erturk SM, Ichikawa T, Sou H, Tsukamoto T, Motosugi U, Araki T. Effect of duration of contrast material injection on peak enhancement times and values of the aorta, main portal vein, and liver at dynamic MDCT with the dose of contrast medium tailored to patient weight. *Clin Radiol*. 2008;63(3):263-71.
50. Tsuge Y, Kanematsu M, Goshima S et al. Abdominal vascular and visceral parenchymal contrast enhancement in MDCT: effects of injection duration. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 259-64
51. Yamaguchi I, Kidoya E, Suzuki M, Kimura H. Evaluation of required saline volume in dynamic contrast-enhanced computed tomography using saline flush technique. *Comput Med Imaging Graph*. 2009;33(1):23-8.
52. Hopper KD, Mosher TJ, Kasales CJ, TenHave TR, Tully DA, Weaver JS. Thoracic spiral CT: delivery of contrast material pushed with injectable saline solution in a power injector. *Radiology*. 1997;205(1):269-71.
53. Takao H, Nojo T, Ohtomo K. Use of a saline chaser in abdominal computed tomography: a systematic review. *Clin Imaging*. 2009;33(4):261-6.
54. Barret JF, Keat N. Artifacts in CT: Recognition and Avoidance. *Radiographics* 2004; 24: 1679-91.
55. Sundaram B, Kuriakose JW, Stojanovska J, Watcharotone K, Parker RA, Kazerooni EA. Thoracic central venous evaluation: comparison of first-pass direct versus delayed-phase indirect multidetector CT venography. *Clin Imaging*. 2015;39(3):412-6.
56. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1255-61.
57. Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, Huang J, Rizk NW. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology*. 1998;208:209-15.
58. Storto ML, Di Credico A, Guido F, Larici AR, Bonomo L. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *Am J Roentgenol*. 2005;184:264-7.

59. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology*. 2006;240:246-55.
60. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4928-32.
61. Tallón Guerola P, Arenas Jiménez J, de la Hoz Rosa J, Massutí Sureda B, García Marco JM. The clinical and radiological characteristics and evolution of incidentally diagnosed pulmonary thromboembolism. *Radiologia*. 2008;50(3):239-43.
62. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol*. 2010;5:798-803.
63. Lim KY, Kligerman SJ, Lin CT, White CS. Missed pulmonary embolism on abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Apr;202(4):738-43
64. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer*. 2012;78(2):161-6.
65. Raslan IA, Chong J, Gallix B, Lee TC, McDonald EG. Rates of Overtreatment and Treatment-Related Adverse Effects Among Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1272-1274.
66. Moores LK. Are We Overtreating Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism?: First Do No Harm. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1274-1275.
67. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-352.
68. Di Nisio M, Lee AY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):880-3.

69. Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017;103:38-43.
70. Raj V, Kirke R, Bankart MJ, Entwisle JJ. Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *Br J Radiol*. 2011;84(1005):796-9.
71. Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Escudero-Fresneda C, et al. Early and delayed phases of contrast-enhanced CT for evaluating patients with malignant pleural effusion. Results of pairwise comparison by multiple observers. *Br J Radiol*. 2018;91(1089):20180254.
72. Yang R-M, Li L, Wei X-H, Guo Y-M, Huang Y-H, et al. Differentiation of central lung cancer from atelectasis: comparison of diffusion-weighted MRI with PET/CT. *PLoS One*. 2013;8(4):e60279.
73. Saida T, Shiotani S, Mori K, et al. Steady-State Free-Precession Sequence for Differentiating Bronchogenic Carcinoma from Adjacent Atelectasis. *OMICS J Radiol*. 2016; 5(1): 214.
74. Qi LP, Zhang XP, Tand L, et al. Using diffusion weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2009;19:333-341.
75. Verschakelen JA, Bogaert J, De Weaver W. Computed tomography in staging for lung cancer. *Eur Respir J*. 2002;19:40-48.
76. Behrendt FF, Pietsch H, Jost G, Palmowski M, Günther RW, Mahnken AH. Identification of the iodine concentration that yields the highest intravascular enhancement in MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(5):1151-6.
77. Romano L, Grazioli L, Bonomo L, et al. Enhancement and safety of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients undergoing abdominal multidetector CT. *Br J Radiol*. 2009;82(975):204-11.
78. Sahani DV, Soulez G, Chen KM, et al. Investigators of the IMPACT Study. A comparison of the efficacy and safety of iopamidol-370 and iodixanol-320 in patients undergoing multidetector-row computed tomography. *Invest Radiol*. 2007;42(12):856-61.

79. Sandstede JJ, Werner A, Kaupert C, et al. A prospective study comparing different iodine concentrations for triphasic multidetector row CT of the upper abdomen. *Eur J Radiol.* 2006;60(1):95-9.
80. Guerrisi A, Marin D, Nelson RC, et al. Effect of varying contrast material iodine concentration and injection technique on the conspicuity of hepatocellular carcinoma during 64-section MDCT of patients with cirrhosis. *Br J Radiol.* 2011;84(1004):698-708.
81. Marchianò A, Spreafico C, Lanocita R, et al. Does iodine concentration affect the diagnostic efficacy of biphasic spiral CT in patients with hepatocellular carcinoma? *Abdom Imaging.* 2005;30(3):274-80.
82. Rengo M, Caruso D, De Cecco CN, et al. High concentration (400 mgI/mL) versus low concentration (320 mgI/mL) iodinated contrast media in multi detector computed tomography of the liver: a randomized, single centre, non-inferiority study. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3096-101.
83. Brink JA. Use of high concentration contrast media (HCCM): principles and rationale body CT. *Eur J Radiol.* 2003;45(Suppl 1):S53-8.
84. Frederick MG, Paulson EK, Nelson RC. Helical CT for detecting focal liver lesions in patients with breast carcinoma: comparison of noncontrast phase, hepatic arterial phase, and portal venous phase. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21(2):229-35.
85. Sheafor DH, Frederick MG, Paulson EK, Keogan MT, DeLong DM, Nelson RC. Comparison of unenhanced, hepatic arterial-dominant, and portal venous-dominant phase helical CT for the detection of liver metastases in women with breast carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):961-8.
86. Zimmerman P, Lu DS, Yang LY, Chen S, Sayre J, Kadell B. Hepatic metastases from breast carcinoma: comparison of noncontrast, arterial-dominant, and portal-dominant phase spiral CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(2):197-203.
87. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology.* 1990;1: 43-46.

88. VanderWeele TJ, Mathur MB. Some desirable properties of the Bonferroni correction: is the Bonferroni correction really so bad? *Am J Epidemiol.* 2019; 188(3):617-618



9. ANEXOS



9.1 **ANEXO 1. Hoja de información al paciente**

HOJA DE INFORMACIÓN

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un proyecto de investigación en el que se le invita a participar, titulado **“Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón.”**, que se está realizando en el Servicio de Radiodiagnóstico, siendo los investigadores principales la Dra. Elena García Garrigós (facultativo especialista adjunto) y el Dr. Juan José Arenas Jiménez (jefe de sección).

LO QUE USTED DEBE SABER SOBRE EL ESTUDIO QUE ESTAMOS REALIZANDO:

Su médico le ha solicitado un estudio de TC de tórax y abdomen que precisa el uso del contraste intravenoso.

Este tipo de exploraciones pueden realizarse de diferentes formas, todas ellas aceptadas y utilizadas rutinariamente en este y muchos hospitales.

Lo que nos proponemos estudiar es si pequeñas variaciones en los datos técnicos con los que realizamos la exploración pueden tener beneficios en cómo vemos las imágenes obtenidas. En concreto, nosotros vamos a controlar el tiempo desde que le inyectamos el contraste y empezamos a realizar el estudio (cuando el aparato le dice que no respire). Las dos formas de realizar el estudio se llevan a cabo indistintamente en este hospital y en otros sin que sepamos si alguna de ellas es mejor que la otra. Por ese motivo, la primera vez que le realicemos el estudio usaremos una de estas dos formas y la siguiente vez que acuda a nuestro servicio lo haremos de la otra forma estudiada, para comparar los resultados obtenidos en usted y en el resto de pacientes que como usted accedan a participar.

Usted debe saber que participar en el estudio no implica la realización de ninguna exploración adicional ni someterle a usted a un riesgo añadido al que supone la realización de la exploración que su médico le ha solicitado y que es necesaria para conocer el estado de su enfermedad. Ni tan siquiera supone la utilización de un protocolo de exploración diferente a lo que constituye la actuación rutinaria en los servicios de radiología a nivel nacional. Los dos protocolos que se desean comparar son usados de forma indistinta por los mismos profesionales en nuestro centro y en otros centros, y con su comparación deseamos saber si alguno de las dos formas de realizar el estudio tiene ventajas.

La única intervención que se va a realizar es la ordenación de los dos protocolos y el uso de los datos obtenidos para analizarlos. Esperamos que la comparación de los datos que se propone en este proyecto proporcione al radiólogo evidencias científicas a favor de alguna de las dos formas de realizar el estudio. En caso de duda, contactar con el investigador principal la Dra. García Garrigós del servicio, FEA del servicio de radiodiagnóstico (Extensión 445371).

PARTICIPACION VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello le ocasione perjuicio alguno en la relación con los profesionales.

PRINCIPIOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD:

Le informamos que sus datos se recogerán de forma anonimizada de acuerdo a la Ley de Protección de datos, por lo que nadie podrá asociar con usted la información recogida.

El estudio se realizará siguiendo las guías de la buena práctica clínica y teniendo en cuenta los Principios Éticos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki 1964, (última revisión Fortaleza, Brasil, 2013). El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

9.2 **ANEXO 2. Consentimiento informado**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio sobre la “Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón”.

D. _____, con DNI: _____

Declaro que:

- He sido informado de forma satisfactoria del estudio de investigación titulado: **“Comparación en el grado de realce, calidad de imagen y dosis de radiación en las exploraciones de tomografía computarizada combinada torácica y abdominal entre dos protocolos con retrasos de inicio de exploración diferentes en pacientes con cáncer de pulmón”**
- He leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Considero que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con solo comunicarlo al equipo de investigación.

Firma de la persona que le informa

Firma del participante del estudio

Fecha: _____

Revocación del Consentimiento

D: _____, con DNI, revoco el consentimiento anteriormente dado para continuar participando en el estudio de investigación.

Firma: _____

Fecha: _____

9.3 **ANEXO 3. Asignación de sujetos a tipo de protocolo de estudio:**

Protocolo de estudio: 1- A

Número de los sujetos seleccionados: 130

3	4	6	10	11	12	13	14	20	21
22	23	25	28	29	32	34	36	37	38
39	40	41	42	47	52	53	57	59	60
61	63	68	69	70	71	74	75	77	83
84	85	87	92	93	97	98	101	103	104
105	106	107	109	110	111	112	113	114	117
118	121	123	124	127	133	135	136	137	139
140	142	143	144	147	148	149	150	151	155
156	158	163	164	165	167	169	170	175	176
178	179	181	182	186	188	191	192	193	197
198	199	202	203	204	205	209	210	211	212
214	215	222	223	224	225	227	229	230	231
233	237	241	243	245	247	248	251	252	255

Protocolo de estudio: 2- B

Número de los sujetos seleccionados: 130

1	2	5	7	8	9	15	16	17	18
19	24	26	27	30	31	33	35	43	44
45	46	48	49	50	51	54	55	56	58
62	64	65	66	67	72	73	76	78	79
80	81	82	86	88	89	90	91	94	95
96	99	100	102	108	115	116	119	120	122
125	126	128	129	130	131	132	134	138	141
145	146	152	153	154	157	159	160	161	162
166	168	171	172	173	174	177	180	183	184
185	187	189	190	194	195	196	200	201	206
207	208	213	216	217	218	219	220	221	226
228	232	234	235	236	238	239	240	242	244
246	249	250	253	254	256	257	258	259	260

9.4 ANEXO 4. Hoja de recogida de datos

NÚMERO DE REGISTRO:

DATOS DEL PACIENTE	
Edad (años)	
Sexo	
Talla (cm)	
Peso (kg)	

NEOPLASIA A ESTUDIO	
Tipo histológico	
Estadio inicial	
Tratamiento	

PARÁMETROS DE LA EXPLORACIÓN	
Cantidad de contraste	
Concentración de contraste	
Velocidad de inyección del contraste	
Dosis de radiación administrada (DLP)	
Lado de la vena de inyección (derecha/izquierda)	

PROTOCOLO EMPLEADO	
<input type="checkbox"/> PROTOCOLO A	<input type="checkbox"/> PROTOCOLO B

9.5. ANEXO 5. Hoja de lectura

LECTOR	
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

LADO DE INYECCIÓN _____

VARIABLES CUANTITATIVAS	Valor (UH)
Atenuación arteria pulmonar	
Atenuación aorta torácica ascendente	
Atenuación aorta torácica descendente	
Atenuación aorta abdominal	
Atenuación lóbulo hepático derecho anterior	
Ruido del lóbulo hepático derecho anterior	
Atenuación lóbulo hepático derecho posterior	
Atenuación lóbulo hepático izquierdo	
Atenuación esplénica	
Atenuación músculo paravertebral	

VARIABLES CUALITATIVAS	
Artefacto perivenoso axilar	1.- Artefacto que interfiere con el diagnóstico
	2.- Artefacto presente que no interfiere
	3.- Ausencia de artefacto
Artefacto perivenoso subclavio	1.- Artefacto que interfiere con el diagnóstico
	2.- Artefacto presente que no interfiere
	3.- Ausencia de artefacto
Artefacto pericava superior	1.- Artefacto que interfiere con el diagnóstico
	2.- Artefacto presente que no interfiere
	3.- Ausencia de artefacto
Ganglios axilares	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
	2.- Adecuada valoración
	3.- Excelente valoración
Ganglios supraclaviculares	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
	2.- Adecuada valoración
	3.- Excelente valoración
Ganglios paratraqueales superiores	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
	2.- Adecuada valoración
	3.- Excelente valoración
Ganglios paratraqueales inferiores	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
	2.- Adecuada valoración
	3.- Excelente valoración
Hígado	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
	2.- Adecuada valoración
	3.- Excelente valoración
Ruido hepático	1.- Ausencia de ruido apreciable
	2.- Mínimo ruido
	3.- Escaso ruido que no dificulta la valoración hepática
	4.- Ruido evidente más que la media
	5.- Ruido severo que dificulta la valoración hepática

Presencia de tumor con atelectasia obstructiva	No	
	SI Diferenciación tumor - atelectasia	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
		2.- Adecuada valoración
		3.- Excelente valoración
Lesiones pleurales	No	
	SI (fase precoz)	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
		2.- Adecuada valoración
		3.- Excelente valoración
	SI (fase tardía)	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
		2.- Adecuada valoración
		3.- Excelente valoración
Metástasis hepáticas	No	
	SI (fase precoz)	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
		2.- Adecuada valoración
		3.- Excelente valoración
	SI (fase tardía)	1.- Valoración muy pobre que limita el diagnóstico
		2.- Adecuada valoración
3.- Excelente valoración		
Tromboembolismo pulmonar	No	
	SI	Central
		Periférico
		Ambos



9.6. ANEXO 6. Publicaciones

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA 1

García Garrigós E, Arenas Jiménez JJ, Sánchez Payá J, Sirera Matilla M, Gayete Cara À. Computed tomography protocols used in staging bronchopulmonary carcinoma: results of a national survey.

Radiologia. 2016 Nov - Dec;58(6):460-467.

doi:10.1016/j.rx.2016.06.005. Epub 2016 Jul 25. English, Spanish. PubMed PMID:27457089.

Resumen

Objetivos. Conocer los protocolos de exploración de tomografía computarizada empleados en la estadificación del carcinoma broncopulmonar en España.

Material y métodos. Mediante correo electrónico se enviaron encuestas a radiólogos de 129 hospitales. Las encuestas incluían preguntas sobre la organización del servicio, tipo y marca del escáner, extensión del estudio, técnica empleada y protocolo de administración del contraste.

Resultados. Cincuenta y nueve hospitales respondieron con datos de 91 equipos. La mayoría de los hospitales fueron universitarios con organización por órganos y sistemas. Los modelos empleados incluyen cuatro marcas, el 68% de 16 o 64 detectores. En un 61% de los hospitales sólo se modificaba la dosis de contraste en pacientes con pesos extremos y en el 22% no existía individualización. La mayoría de los hospitales realizaba un estudio del tórax y abdomen superior con contraste, un 42.4% con una única adquisición toracoabdominal, y un 55.9% dos adquisiciones independientes, existiendo relación significativa de ambos protocolos con dos marcas de escáner y con el carácter universitario del hospital. Los parámetros técnicos más empleados fueron 120 kV con modulación de dosis y variable miliamperaje.

Conclusión. El tipo de escáner empleado, la extensión del estudio y los parámetros técnicos empleados en la estadificación del cáncer broncopulmonar muestran escasa variabilidad entre los hospitales. La mayoría individualiza la dosis de contraste sólo en pesos extremos. Hay amplia división entre el empleo de una o dos adquisiciones para el tórax y el abdomen, existiendo relación del número de adquisiciones con la marca del escáner y el carácter universitario del hospital.

Palabras clave. Tomografía computarizada multidetector. Estadificación de neoplasias. Neoplasia pulmonar

Abstract

Objective. To know the CT scan protocols used for lung cancer staging in Spain.

Material and methods. A survey questionnaire was sent by e-mail to 129 hospitals. The survey included questions about the structure of the service, type and vendor of scanner, extension of the examination, technical parameters and contrast administration protocols.

Results. Fifty-nine centers responded with data from 91 scanners. Most were university hospitals and organ system structured. The scanners used included 4 vendors, 68% with 16 or 64 rows of detectors. In 61% of the hospitals contrast dose was individualized only in patients with extreme weights and in 22% there was no individualization. Most hospitals performed a contrast enhanced examination including the chest and the abdomen, in 42.4% a single acquisition covering both the chest and abdomen was performed, while 55.9% used two independent acquisitions for chest and abdomen, respectively. There was a statistically significant relationship between the number of acquisitions with two vendors and the university status of the hospital. The technical parameters most frequently used were 120 kV with dose modulation and variable milliamperage.

Conclusion. The type of scanner, extent of the study and technical parameters used for lung cancer staging show little variability among hospitals. Most individualize the contrast dose only in extremely weighted patients. There is a wide division between the use of one or two acquisitions for the chest and abdomen with a statistically significant relationship between the number of acquisitions with two vendors and the university character of the hospital.

Keywords. Multidetector computed tomography. Staging neoplasms. Lung carcinoma.

Introducción

El cáncer broncopulmonar es la neoplasia más frecuente en incidencia y mortalidad en varones a nivel mundial y, en los países más desarrollados, la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres (1). Su valoración radiológica comienza generalmente por la realización de una tomografía computarizada (TC) con fines diagnósticos y para la aproximación a la estadificación. La evolución tecnológica de los equipos de TC multidetector ha permitido que en pocos años sea posible la realización de estudios torácicos y abdominales cada vez con menor grosor de corte y mayor rapidez, ello hace que las posibilidades técnicas y de empleo de contraste con las que cuenta el radiólogo sean muy numerosas.

No existen guías claras acerca de los protocolos de estudio que se deben emplear en la valoración inicial de un cáncer de pulmón, en nuestro país se ha publicado recientemente un documento de consenso de las sociedades españolas de radiología médica y de oncología médica sobre el diagnóstico del cáncer broncopulmonar, en el que las recomendaciones acerca del protocolo de exploración de TC y de administración de contraste se emitían en forma de opinión de expertos (2).

En este contexto, nos planteamos la realización de una encuesta para conocer los protocolos de adquisición del estudio y de administración de contraste que se emplean en España para la estadificación inicial del cáncer broncopulmonar.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional mediante la realización de una encuesta acerca de los protocolos de adquisición del estudio y de administración de contraste empleados para la estadificación inicial del cáncer broncopulmonar.

La encuesta fue enviada a radiólogos españoles seleccionados por dos vías: por un lado se siguió un muestreo oportunista a través del entorno de los autores, intentando cubrir toda la geografía española y todos los tipos de hospital, y por otro se solicitó la participación a todos los miembros de la Sociedad Española de Imagen Cardiorrespiratoria (SEICAT). El contacto se realizó en todos los casos a través del correo electrónico con envío de hasta tres recordatorios, con inicio de los primeros envíos en Noviembre de 2014 y la última recepción en Mayo de 2015.

Todos los envíos iban encabezados por una carta de presentación aclarando el objetivo de la encuesta e invitando a cumplimentarla aportando los datos de cada hospital, y de aquel o aquellos equipos de TC (hasta un máximo de 2 por hospital) usados habitualmente para la estadificación inicial del cáncer broncopulmonar.

La encuesta constaba de cuatro apartados: a) acerca del hospital, modelos de escáner empleados y si la organización del servicio de radiología era por órganos y sistemas; b) extensión del estudio (tórax, abdomen, pelvis y cráneo) y, en los casos que se incluía el abdomen o abdomen y pelvis, si se realizaba con una sola adquisición o con dos diferentes para el tórax y el abdomen, así como si se hacía estudio previo sin contraste; c) en relación con el contraste intravenoso se preguntaba si se usaba y, en su caso, acerca de los protocolos de administración del mismo (concentración, velocidad de

inyección y cantidad usada para un paciente estándar de 70 kg de peso), así como si se usaba la misma cantidad de contraste para todos los pacientes o si existía individualización de la dosis de contraste y si existía, en base a qué criterios, planteando como opciones: no se individualiza, sólo en valores extremos de peso e individualizada para cada paciente (indicando criterio y medio usado); y d) acerca de una serie de parámetros técnicos para un paciente estándar de 70 kg considerando el retraso del estudio, diferenciando entre el tórax y el abdomen para aquellos que hacían dos adquisiciones diferentes. Los parámetros de adquisición que se solicitaban eran el kilovoltaje, miliamperaje, si se usaba modulación de dosis, colimación, velocidad de la mesa, tiempo de rotación y grosor de corte empleado para la valoración rutinaria del estudio. Para cada serie se solicitaba el retraso desde el inicio de la administración de contraste o, en aquellos casos que usan técnica de seguimiento del bolo, el retraso desde que se alcanza el umbral de intensificación y la localización en la que se mide la atenuación para alcanzar dicho umbral.

El número de camas y el carácter de universitario de cada hospital se obtuvo de diferentes registros nacionales y autonómicos de hospitales. Se consideró un criterio de inclusión que el hospital tuviera al menos 100 camas

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cualitativas se ha utilizado la frecuencia absoluta y relativa en porcentajes de cada uno de los valores de las variables, y para las cuantitativas, se han utilizado como medidas de centralización la moda y la mediana, y como medidas de dispersión el rango. Para estudiar la asociación entre las características de los hospitales (número de camas agrupándolos en más o menos de 500, ser universitario, etc.) y el número de adquisiciones o la individualización del uso de contraste (nunca individualiza frente a siempre o en valores extremos de peso), tanto para el total de los equipos como por hospitales, se ha utilizado la prueba de la Ji cuadrado. El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis comentados ha sido $p < 0.05$. El análisis de datos se ha realizado con el programa SPSS 10.1 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

Tasa de participación, características de los hospitales y de los equipos de TC

Las encuestas fueron enviadas a radiólogos de 129 hospitales, de los que en 88 había al menos un miembro de la SEICAT, y respondieron 59 hospitales (45.7%), que incluían datos de 91 equipos de TC. La distribución geográfica de las encuestas recibidas aparece en la figura 1. Ninguno de los hospitales que respondieron era menor de 100 camas.

Las características de los 59 hospitales incluidos en el análisis se describen en la Tabla 1.

El número de coronas de detectores oscilaba entre 1 y 320, siendo la mayoría de 64 (33 de 91, el 36.2%) y 16 (29 de 91, el 31.8%). Sólo 12 de los 91 equipos (13.2%) tenían menos de 16 coronas, sólo 3 de ellos de 2 coronas y 1 de una corona, el resto de 4 o 6. La distribución por marcas de los 91 equipos aparece en la tabla 1.

Extensión del estudio, número de adquisiciones y empleo de contraste

Todos los hospitales realizaban una TC de tórax y abdomen superior con contraste intravenoso, en 23 (38.9%) se extendían a la pelvis y 14 (23.7%) incluían estudio craneal en casos seleccionados, principalmente en base a la histología (microcíticos y adenocarcinomas). Ningún hospital realizaba estudio previo sin contraste como rutina. En 53 de los 91 equipos (58.2%) se realizaban dos adquisiciones diferentes, una para el tórax y otra para el abdomen o, en su caso, también la pelvis, mientras que el 41.8% restante empleaba una sola adquisición abarcando tórax y abdomen. Únicamente un hospital empleaba una adquisición en uno de sus equipos y dos en el otro, mientras que el resto de hospitales con dos escáneres usaban el mismo número de adquisiciones en los dos (el 55.9% dos y el 42.4% una). La distribución del número de adquisiciones por las diferentes configuraciones de detectores era similar a excepción de los tres equipos con menor número de detectores que usaban siempre dos adquisiciones diferentes para el tórax y el abdomen.

El retraso empleado para el estudio del tórax se dividió en 2 grupos, el que se consideró precoz entre 25 y 50 segundos (el más frecuente 35 segundos), usado en 60 equipos (65.9%) y el tardío entre 55 y 80 segundos (el más frecuente 60 segundos), en el 34.1% restante. Un 56% (51 equipos) usaba dos adquisiciones con retraso precoz para el tórax y tardío para el abdomen, en 29 (31.9%) se empleaba una sola adquisición con retraso tardío, en 9 protocolos (9.9%) se empleaba una sola adquisición con retraso precoz y por último, un hospital empleaba en sus 2 equipos un protocolo con dos adquisiciones una tardía para el tórax y una segunda fase a los 90 segundos para el abdomen. En 2 hospitales se usaba la PET-TC para la estadificación inicial y en 4 equipos (4.4%) se usaba la técnica de seguimiento del bolo para marcar el inicio del estudio. En un hospital los protocolos de retraso del estudio fueron diferentes para 2 equipos de diferentes marcas, mientras que en el resto el protocolo de retraso que se usaba era similar en todos los equipos.

La distribución geográfica de los protocolos que se muestra en la figura 1 no presentaba una agrupación llamativa por regiones, aunque en proporción se concentra el de una sola adquisición con retraso tardío en las provincias gallegas y vascas, y en la provincia de Alicante.

Protocolo de administración de contraste yodado

Algunas de las características de los protocolos de administración de contraste de los 59 hospitales aparecen en la tabla 1.

La mayor parte de los hospitales (36 de los 59, el 61%), individualizaba el contraste sólo en valores extremos de peso, en 13 hospitales (22%) no existía ninguna individualización y tan sólo en los 10 restantes (17%) se individualizaba en todos los pacientes, por métodos variables, habitualmente empleando una dosis de contraste de 2 mL/kg y, en algún hospital usando un software comercial diseñado para este fin.

Parámetros técnicos

Los valores de algunos de los parámetros técnicos recogidos se resumen en la tabla 1. El kilovoltaje más usado (78.6%) fue 120 KV. Del resto, en 5 equipos para cada uno se usaba kilovoltaje de 100, 110 y 130 kV respectivamente, mientras que sólo en un hospital se empleaba 140 kV en sus 2 equipos. A destacar que todos los protocolos con 110 o 130 kV corresponden a la marca Siemens.

Para aquellos protocolos con adquisiciones independientes para el tórax y el abdomen, el miliamperaje fue más elevado para el abdomen o al menos igual, excepto en un equipo que empleaba mayor miliamperaje en el tórax que en el abdomen. Un 72% de los protocolos incluía el uso de algún tipo de modulación de dosis que variaba dependiendo del fabricante y modelo de escáner.

El rango de colimación utilizada varió ampliamente en relación con el número de filas de detectores y la configuración de las mismas según el modelo de escáner, siendo las más usadas 64 x 0,625 y 16 x 1,5. Igualmente, la velocidad de la mesa varió acorde a las posibilidades técnicas de cada uno de los equipos.

El grosor de corte con el que se leen los estudios más frecuentemente es de 5 mm (28.6%), seguido de 3 mm (16.4%). Sólo en dos equipos se leen con cortes superiores a 5 mm.

Relaciones entre las variables estudiadas

La relación entre las características de los hospitales y los equipos (número de camas, universitario, organización por órganos y sistemas y marcas de los equipos) y el número de adquisiciones o la individualización de la dosis de contraste, aparecen en la Tabla 2. La única diferencia estadísticamente significativa fue la mayor tendencia de los hospitales universitarios a usar protocolos de una sola adquisición. Además, se observó una tendencia al mayor uso de protocolos con dos adquisiciones cuando los equipos eran de la marca Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) o Philips (Philips Healthcare, Eindhoven, Holanda), por lo que se analizaron las cuatro marcas agrupándolas con este criterio y se encontró una relación estadísticamente significativa a que las marcas General Electric (GE Healthcare, Chicago, EEUU) y Toshiba (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokio, Japon) empleen una sola adquisición y Siemens y Philips dos, tanto en el análisis por hospitales ($p=0.04$) como por equipos ($p=0.003$), como se muestra en la Tabla 3.

Discusión

La realización de una TC para la aproximación a la estadificación y seguimiento de la neoplasia broncopulmonar es uno de los estudios de TC torácica que más frecuentemente realizan los radiólogos. La rápida evolución tecnológica de los equipos de TC ha hecho que las opciones técnicas y de administración de contraste con las que cuentan los radiólogos sean muy numerosas. Por otro lado, no existen guías claras acerca de los protocolos de estudio que se deben emplear en la valoración inicial de un cáncer de pulmón, existiendo recomendaciones de expertos que se basan en muchos casos en gustos y costumbres individuales. Esta encuesta aporta datos acerca de las prácticas más comunes en nuestro país en la realización de TC para la estadificación del cáncer broncopulmonar y muestra una amplia variabilidad en algunos de los parámetros analizados.

La tasa de participación se puede considerar alta para este tipo de encuestas (3,4) e incluye un amplio rango de hospitales, desde comarcales con pequeño número de camas hasta algunos de los mayores hospitales del país, por lo que en conjunto, los resultados pueden ser un reflejo aceptable de las prácticas habituales.

Las características de los equipos reportados por los participantes, con más del 85% con 16 o más coronas de detectores está en consonancia con los datos referidos en el último informe sobre el perfil tecnológico hospitalario español (5), que refleja que en el año 2014 el 78% de los equipos de TC de nuestro país eran de menos de 10 años.

Respecto a la extensión del estudio, existe unanimidad en el empleo rutinario de una TC de tórax y abdomen superior con contraste intravenoso, mientras que aproximadamente un 39% incluye la pelvis y en cerca de la cuarta parte se realiza TC craneal empleando diversos criterios. Esta disparidad obedece nuevamente a la falta de unas guías claras de actuación, a la inclusión en los protocolos de la PET y la RM, y a la consideración en algunos hospitales de factores derivados del paciente, de su presentación clínica, del estadio y de las opciones terapéuticas que se planteen para cada paciente, así como de la histología para elegir el protocolo de estudio a emplear. Está más allá del objetivo de este artículo analizar las ventajas e inconvenientes y el posible papel de cada técnica de imagen en la estadificación del carcinoma broncopulmonar. Sin embargo, respecto a la extensión de la exploración, Gross et al. (6) analizaron cuál era la cobertura anatómica óptima de una TC en la estadificación del cáncer broncopulmonar comparando los datos aportados por la TC con los de la PET-TC en 113 pacientes, y concluyeron que la exploración desde la región supraclavicular hasta por debajo de las suprarrenales aumenta la rentabilidad diagnóstica de la TC, mientras que la extensión por debajo de ese nivel era considerada de baja rentabilidad por los autores. En cuanto al estudio craneal, una encuesta realizada a radiólogos ingleses sobre el tema (4) reveló que un 49% de los que respondieron realizaban algún tipo de estudio de imagen en al menos algunos grupos de pacientes con cáncer de pulmón, y de ellos el 72% usaban la TC como primera técnica de imagen, estas cifras son superiores a las encontradas en nuestro estudio. Es conocido que pueden existir metástasis cerebrales clínicamente ocultas en un porcentaje no despreciable de pacientes asintomáticos en cualquier estadio e histología, aunque el riesgo aumenta en adenocarcinomas y tumores indiferenciados, así como con el aumento de los factores T y N de los pacientes (7). Por otro lado, también hay evidencias de que la RM es superior a la TC en el diagnóstico de las metástasis cerebrales (8), aunque muchos de los estudios que apoyan esa afirmación están realizados con máquinas y protocolos previos a la tecnología multicorte. Un estudio retrospectivo más reciente que comparaba la TC craneal sin contraste, con la TC con contraste y la RM cerebral con contraste en pacientes con carcinoma broncopulmonar en estadio III neurológicamente asintomáticos, encontró que la RM no mostraba lesiones metastásicas en ningún paciente en los que la TC con contraste no las identificaba, por lo que concluyeron que la RM no aporta un valor añadido frente a la TC con contraste (9). Lo que parece claro, es que la búsqueda de metástasis con inclusión del estudio de la pelvis y el cráneo, en un porcentaje variable que dependerá de todos esos factores mencionados, revelará metástasis clínicamente ocultas, con la ventaja de que si se realiza como primera exploración en la aproximación a la estadificación del paciente, esa TC completa puede convertirse en lo que los anglosajones denominan "one stop shop" permitiendo detectar estadios metastásicos desde el inicio sin recurrir a otras técnicas.

El empleo de una o dos adquisiciones y el retraso tras la administración del contraste son unos de los aspectos técnicos que mayor disparidad presentan y que, posiblemente, tengan más transcendencia sobre las imágenes resultantes y la apariencia radiológica de las lesiones que se están estudiando. Aunque algunos centros usan variaciones de los

protocolos algo distintas, la mayoría se encuadran en tres grupos: a) dos adquisiciones distintas para tórax y abdomen, b) una adquisición con retraso precoz o c) una adquisición con retraso tardío. Las ventajas e inconvenientes que se le pueden presumir a cada uno de los protocolos son la ausencia de solapamiento, con teórica menor radiación para la adquisición única, en aquellos protocolos que usan retraso precoz generalmente se consigue un realce óptimo de los vasos pero, teóricamente, menos adecuado para el hígado, mientras que con el retraso tardío el realce de los vasos pulmonares es peor, pero el tisular es mayor y el hígado está en una fase portal más adecuada para la valoración de posibles metástasis. En el caso de las dos adquisiciones, aunque existe solapamiento, el retraso pulmonar muestra los vasos pulmonares de forma adecuada, lo que facilita la valoración de adenopatías hiliares, la relación del tumor con los vasos centrales y además valora el hígado en dos fases, la arterial precoz con el tórax y la abdominal que se realiza en una fase portal óptima. Por otro lado, el miliamperaje, generalmente mayor en el protocolo de abdomen, mejora la relación señal-ruido y facilita la identificación de lesiones. No hay estudios que comparen los posibles protocolos de estudio y por tanto, no hay recomendaciones claras sobre qué protocolo y retraso emplear; como ejemplo de ello el documento de consenso de la SERAM y la SEOM mencionado anteriormente pasa por alto estos aspectos. La British Thoracic Society, sin embargo, en sus recomendaciones para el estudio del mesotelioma recomienda un protocolo de TC que incluya tórax y abdomen superior con un retraso de 60 segundos (10). El uso de una o dos adquisiciones y sus variantes posiblemente está influenciado por gustos y preferencias personales en su mayor parte, aunque en algunos casos, especialmente en los equipos más antiguos, pueden ser debidos a limitaciones técnicas por la duración del estudio. Destaca sin embargo el hecho de que exista una mayor agrupación de protocolos con una sola adquisición en hospitales universitarios y en las marcas General Electric y Toshiba, aunque representan un menor porcentaje de los equipos analizados. Una explicación de este último dato podría ser que los protocolos incluidos en los equipos, y que transmiten sus técnicos de aplicaciones, estén diseñados así, y los radiólogos en muchos casos los mantengan.

Es llamativo el escaso número de hospitales que individualiza la dosis de contraste en todos los pacientes, siendo mayoritario el grupo que individualiza sólo en valores extremos de peso. Si atendemos únicamente al realce vascular pulmonar la individualización puede tener una importancia menor, ya que el factor clave será el retraso del estudio y la velocidad de inyección; sin embargo, para el realce de órganos como el hígado, la dosis total de contraste puede tener más relevancia (11). Así por ejemplo, para la administración de la misma dosis de 0.5 mgI/kg a dos pacientes con pesos no extremos como podrían ser 60 y 75 kg, usando un contraste con concentración de Yodo de 300 mgI/mL, la diferencia de volumen de contraste necesaria serían 25 mL. Esta cantidad, aunque es significativa, posiblemente no sea tenida en cuenta por la persona que realiza el estudio en aquellos centros que usan individualización sólo en valores extremos de peso. La utilización rutinaria de tablas simples divididas por tramos de pesos, que incluyan la dosis estándar que equivale a la concentración del contraste usado es un método ágil de individualización de contraste que podría sustituir al más usado de los valores extremos a juicio del que realiza la exploración. En cuanto a la dosis a emplear, un estudio clásico que analizaba el realce hepático y vascular encontró que 2 mL/kg de un contraste con concentración de 300 mgI/mL era una dosis adecuada (12), y precisamente esta es la dosis más empleada en aquellos hospitales que realizan individualización.

Respecto a la concentración del contraste, los resultados de los estudios son variables, con algunos que encuentran mejor realce empleando concentraciones menores (13), otros que no demuestran diferencias (14, 15), y otros que encuentran ventajas usando contrastes con mayores concentraciones a la misma velocidad de inyección (16).

El kilovoltaje en la mayor parte de los equipos fue de 120 kV. El empleo de kilovoltajes menores puede reducir la radiación y contribuye a mejorar el realce vascular (17). Aunque hay autores que demuestra la posibilidad de valorar de forma adecuada lesiones hepáticas en algunos pacientes empleando un kilovoltaje muy bajo, de tan sólo 80 Kv (18), no hay estudios en cáncer de pulmón que analicen el posible impacto en la calidad de las imágenes del aumento del ruido inherente al uso de estas potencias de tubo.

El resto de parámetros técnicos presenta variabilidad dependiendo de las posibilidades técnicas de los equipos, y algunos como la velocidad de la mesa y de rotación del tubo, aunque pueden influir en el tiempo de estudio (de utilidad en los estudios vasculares), no son un factor determinante de la calidad para el tipo de exploración que estamos tratando.

Por último, el grosor de corte con el que se lee el estudio muestra una amplia disparidad, desde cortes por debajo de 1 mm hasta los 8 mm. En la actualidad las técnicas de postprocesado multiplanares realizadas en las estaciones de trabajo de los equipos o en los PACS, posiblemente dejen obsoleta la valoración únicamente en el plano axial. Tampoco hay estudios que sugieran el grosor de corte óptimo y el solapamiento necesario para la valoración de estas neoplasias, pero en nuestra experiencia la adquisición con cortes finos (2-3 mm) y su lectura multiplanar con mayor grosor (3-5 mm) aporta una información anatómica suficiente con escaso ruido de las imágenes.

Entre las limitaciones del estudio se debe considerar el número de encuestas obtenidas, especialmente en algunas áreas geográficas que aparecen poco representadas en el mapa de la figura 1. Otra limitación es la falta de inclusión de un apartado específico acerca de la extensión de la exploración a la región supraclavicular, ya que aunque en muchos centros se realiza rutinariamente, no podemos determinar su frecuencia por no haberlo preguntado expresamente.

Como conclusión, esta encuesta muestra que el tipo de escáner empleado, la extensión del estudio y algunos parámetros técnicos usados para la estadificación del cáncer broncopulmonar muestran escasa variabilidad entre los diferentes hospitales españoles, que existe escasa individualización de la dosis del contraste y que hay amplia división entre el empleo de una única adquisición o dos distintas para el tórax y abdomen, existiendo relación del número de adquisiciones con la marca del escáner y el carácter universitario del hospital.

Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65 :87-108.
2. Ferreirós J, Cabeza B, Gayete A, Sánchez M, Torres MI, Cobo M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. Consenso nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica y la Sociedad Española de Oncología Médica. *Radiología.* 2015; 57:66-78.
3. Prosch H, Schaefer-Prokop CM, Eisenhuber E, Kienzl D, Herold CJ. CT protocols in interstitial lung diseases—a survey among members of the European Society of Thoracic Imaging and a review of the literature. *Eur Radiol.* 2013;23:1553-63.
4. Hudson BJ, Crawford MB, Curtin JJ. Brain imaging in lung cancer patients without symptoms of brain metastases: a national survey of current practice in England. *Clin Radiol.* 2015;70:610-3.
5. Perfil Tecnológico Hospitalario en España. Sector de Tecnología y Sistemas de Información Clínica <http://www.fenin.es/publicaciones/documentos-estudios/2015>. Publicado en Abril de 2015. Acceso el 13 de Diciembre de 2015.
6. Gross BH, Brown RK, Kalemkerian GP. Optimal anatomic coverage for CT in staging lung cancer: lessons from PET-CT correlation. *Lung Cancer.* 2011;73:59-62.
7. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology.* 2007;242:882-8.
8. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46:357-60.
9. Hendriks LE, Bootsma GP, de Ruyscher DK, Scheppers NA, Hofman PA, Brans BT, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer.* 2013;80:293-7.
10. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax.* 2007;62 Suppl II:ii1-ii19.
11. Bae KT. Optimization of contrast enhancement in thoracic MDCT. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:9-29.
12. Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M, Uchida M, Hayabuchi N, Shimizu T, et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material—a prospective randomized study. *Radiology.* 2000;216:718-23.
13. Behrendt FF, Mahnken AH, Stanzel S, Seidensticker P, Jost E, Günther RW, et al. Intraindividual comparison of contrast media concentrations for combined abdominal and thoracic MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:145-50.
14. Behrendt FF, Plumhans C, Keil S, Mühlenbruch G, Das M, Seidensticker P, et al. Contrast enhancement in chest multidetector computed tomography: intraindividual comparison of 300 mg/ml versus 400 mg/ml iodinated contrast medium. *Acad Radiol.* 2009;16:144-9.
15. Mühlenbruch G, Behrendt FF, Eddahabi MA, Knackstedt C, Stanzel S, Das M, et al. Which Iodine concentration in chest CT? a prospective study in 300 patients. *Eur Radiol.* 2008;18:2826-32.

16. Setty BN, Sahani DV, Ouellette-Piazzo K, Hahn PF, Shepard JA. Comparison of enhancement, image quality, cost, and adverse reactions using 2 different contrast medium concentrations for routine chest CT on 16-slice MDCT. J Comput Assist Tomogr. 2006 ;30:818-22.
17. Heyer CM, Mohr PS, Lemburg SP, Peters SA, Nicolas V. Image quality and radiation exposure at pulmonary CT angiography with 100- or 120-kVp protocol: prospective randomized study. Radiology. 2007;245:577-83.
18. Goshima S, Kanematsu M, Noda Y, Kondo H, Watanabe H, Kawada H, et al. Determination of optimal intravenous contrast agent iodine dose for the detection of liver metastasis at 80-kVp CT. Eur Radiol. 2014;24:1853-9.

Figuras

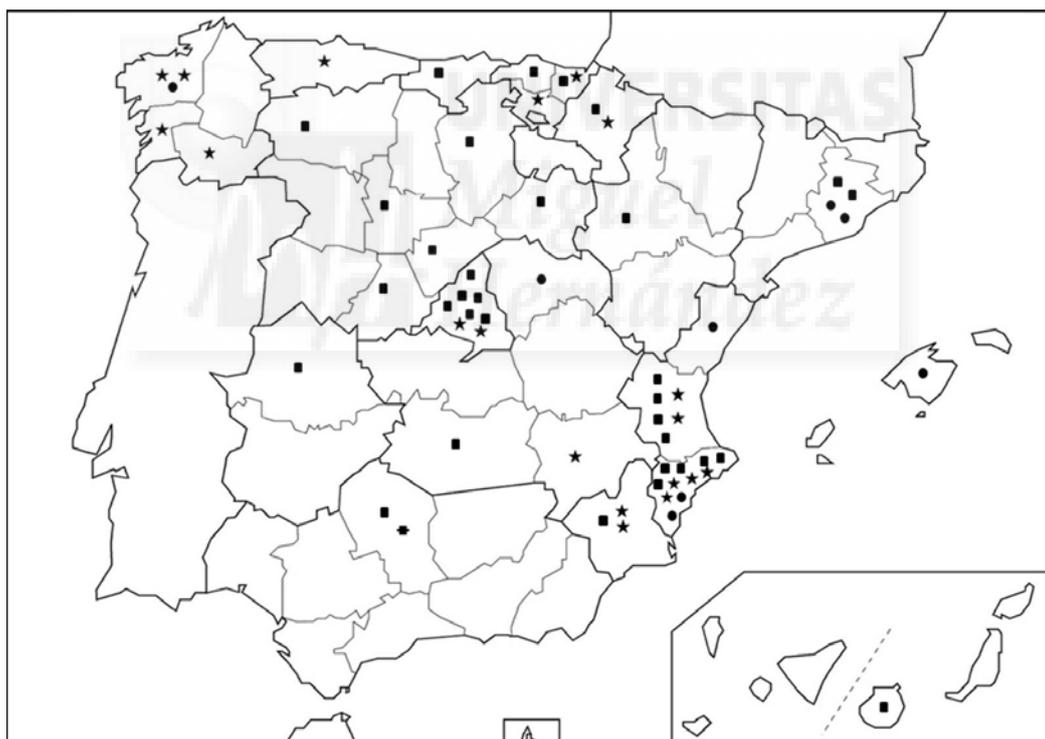


Figura 1. Representación en un mapa de la distribución por hospitales de los protocolos empleados en la estadificación de las neoplasias pulmonares clasificados en base al número de adquisiciones y retraso del contraste (cuadrado: protocolo con dos adquisiciones; círculo: protocolo con una adquisición con retraso precoz; estrella: protocolo con una adquisición con retraso tardío; cruz: protocolo no incluido en esta clasificación).

Tablas

Tabla 1. Características de los hospitales, de parámetros de los protocolos de administración de contraste y de parámetros técnicos para un paciente de 70 kg de peso y de parámetros técnicos

	Número de hospitales N=59	Número de equipos N=91
Nº de camas		
≤500	47.5% (28/59)	
>500	52.5% (31/59)	
Universitario		
Sí	66.1% (39/59)	
No	33.9% (20/59)	
Organos y sistemas		
Sí	74.6% (44/59)	
No	25.4% (15/59)	
Marca del equipo		
GE		19 (20.9%)
Philips		31 (34.1%)
Siemens		30 (32.9%)
Toshiba		11 (12.1%)
Concentración (mgI/mL)		
Mediana (rango)	300 (300-400)	
Moda (%)	300 (61.5)	
Volumen (mL)		
Mediana (rango)	100 (60-140)	
Moda (%)	100 (31.8)	
Velocidad de inyección (mL/seg)		
Mediana (rango)	3 (2-4)	
Moda (%)	3 (48.3)	
Kilovoltaje (kV)		
Mediana (rango)		120 (100-140)
Moda (%)		120 (78.6)
Miliamperaje tórax (mAs)		
Mediana (rango)		150 (60-440)
Moda (%)		100 (21.1)
Miliamperaje abdomen (mAs)		
Mediana (rango)		200 (95-750)
Moda (%)		200 (18.3)
Tiempo de rotación (segundos)		
Mediana (rango)		0.60 (0.28-1.00)
Moda (%)		0.50 (45.0)
Grosor de corte (mm)		
Mediana (rango)		5.0 (0.6-8.0)
Moda (%)		5.0 (29.3)

Tabla 2. Relación entre las características y organización de los 59 hospitales y el número de hélices del protocolo y tipo de individualización del contraste.

	Utilización de una hélice N=58*		Individualización de la dosis de contraste** N=59	
Nº de camas				
≤500	39.3% (11/28)	p=0.57	82.1% (23/28)	p=0.60
>500	46.7% (14/30)		77.4% (24/31)	
Universitario				
Sí	52.6% (20/38)	p=0.04	82.0% (32/39)	p=0.55
No	25.0% (5/20)		75.0% (15/20)	
Órganos y sistemas				
Sí	41.9% (18/43)	p=0.74	84.0% (37/44)	p=0.16
No	46.7% (7/15)		66.7% (10/15)	
Marca del equipo*				
GE-Toshiba	63.6% (14/22)	p=0.01	77.3% (17/22)	p=0.76
Philips-	30.6% (11/36)		80.6% (29/36)	
Siemens				

*N=58. Se excluye del análisis un hospital con dos equipos que emplean un número de hélices diferentes

**Para el análisis se incluyen conjuntamente como "individualización de la dosis de contraste" aquellos hospitales que individualizan en valores extremos de peso y los que lo hacen en todos los pacientes frente a los que no individualizan nunca.

Tabla 3. Relación entre las marcas de los 91 equipos y el número de hélices del protocolo

	Una hélice
GE	63.2% (12/19)
Philips	32.3% (10/31)
Siemens	30.0% (9/30)
Toshiba	63.6% (7/11)
GE-Toshiba	63.3% (19/30)
Philips-Siemens	p=0.003
	31.1% (19/61)

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA 2

García-Garrigós E, Arenas-Jiménez JJ, Sánchez-Payá J. Best Protocol for Combined Contrast-Enhanced Thoracic and Abdominal CT for Lung Cancer: A Single-Institution Randomized Crossover Clinical Trial.

AJR Am J Roentgenol. 2018 Jun;210(6):1226-1234.

doi: 10.2214/AJR.17.19185. Epub 2018 Mar 23. PubMed PMID: 29570376. **Q1**

ABSTRACT

Purpose

The purpose of this study was to evaluate the superiority of either of two protocols for combined contrast-enhanced thoracic and abdominal CT of patients with lung cancer by comparing contrast enhancement, contrast-related artifacts, image quality, and radiation dose.

Materials and Methods

In this randomized controlled crossover clinical trial, 77 patients who underwent 203 CT examinations were enrolled. All patients underwent at least two examinations performed with both protocols. Protocol A consisted of two acquisitions: one 35-second delayed CT acquisition for the chest followed by a 70-second delayed abdominal acquisition. Protocol B was a single 60-second delayed acquisition covering the chest and the abdomen. Attenuation and noise of the aorta, pulmonary artery, and liver were measured. Contrast-related artifacts, mediastinal lymph node visualization, liver enhancement, and noise were visually scored. Dose-length product was recorded. Statistical analysis was performed by t and chi-square tests and kappa statistics.

Results

Contrast-related artifacts were more severe at all evaluated levels, and visualization of lymph node regions was statistically significantly worse with protocol A. There were no differences in enhancement or noise score of the liver. Tumor delineation and pleural findings were better evaluated with delayed phase images. Dose-length product was significantly higher with protocol A (645.0 vs 521.5 mGy·cm; $p < 0.0001$).

Conclusion

A single 60-second delayed acquisition for thoracic and abdominal contrast-enhanced CT is associated with less contrast artifact and affords better visualization of lymph nodes at a lower radiation dose while acceptable vascular and hepatic contrast enhancement is maintained.

MAIN BODY

INTRODUCTION

Contrast-enhanced CT of the chest and upper abdomen has an important role in the initial workup and follow-up of lung cancer, and is one of the most frequent examinations requested to thoracic radiologists. Standard guidelines in management of lung cancer (1-5) include the need for both a chest and upper abdomen contrast-enhanced CT scan.

The introduction of multidetector CT technology has dramatically decreased scan time, making it necessary to adjust contrast injection and scan parameters to the capabilities of these new technologies (6). The role of iodinated contrast medium in these examinations is to allow for adequate depiction of hilar and mediastinal vascular structures together with optimal enhancement of tumoral lesions and abdominal viscera. The literature for scanning parameters of routine chest or combined chest and abdomen scans is limited, with few reports focused on the influence of contrast medium concentration (7-11) and kilovoltage (12-14). Protocols vary among institutions according to the technical characteristics of equipment and personal preferences of radiologists.

Many parameters affecting the quality of the examinations and their accuracy must be taken into account when designing a contrast enhanced CT protocol, such as CT acquisition parameters (length, kilovoltage, milliamperage), patient characteristics (weight, height, cardiovascular condition) and the contrast medium (quantity, concentration, rate of injection, delay) (6). No single, standardized protocol exists for performing combined thoracic and abdominal CT, and imaging guidelines for lung cancer lack specific scanning protocol recommendations (1-5). When a protocol is suggested, the level of evidence is low and primarily based on expert opinion (15-18).

In contemporary clinical practice with newer technologies, there are two commonly accepted methods for performing combined contrast-enhanced CT of the chest and abdomen. The first method incorporates a single, delayed acquisition scan combining the chest and upper abdomen. The second method consists of two independent CT acquisitions: 1) CT of the chest with an early delay acquisition after contrast medium injection, 2) CT of the upper abdomen including the liver in a portal phase. Protocol recommendations (15-18) and literature containing data about scanning protocols (7-14, 19, 20) also show division on the use of one or two separate acquisitions for combined chest and abdominal CT. It is therefore unclear whether a single, delayed phase acquisition of the chest and abdomen provides adequate vascular attenuation of the chest while maintaining adequate image quality in the abdomen.

The purpose of our study was to compare contrast enhancement, contrast related artifacts, image quality, and radiation dose between single and double acquisition protocols for combined contrast-enhanced thoracic and abdominal CT in patients with lung cancer. The double acquisition protocol included two independent acquisitions of the chest (early phase) and the abdomen (delayed phase) respectively. The single scan acquisition included both the chest and abdomen during the delayed phase.

MATERIALS AND METHODS

This prospective randomized controlled crossover clinical trial was reviewed and approved by the institutional review board and local ethic committee. Written informed consent was obtained from all participants in the study.

Patient population

From May to December 2015, patients referred to our department for combined chest and abdominal contrast-enhanced CT as initial workup or follow-up of lung cancer were enrolled in the study. Patients were excluded if they had an estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min, if they had an allergy to iodinated contrast material, or if the contrast injection protocol could not be achieved as required owing to inadequate vein access, extravasation, or any other problem during contrast injection. Patients weighting less than 50 kg or more than 100 kg were excluded. When the patients were enrolled, they were initially randomized to one of the two scanning protocols, A or B. On each subsequent imaging visit, the other protocol was used.

We initially enrolled 419 patients in the study for a total of 557 CT examinations. The patient enrollment flowchart is shown in Figure 1. After exclusions, the final study population consisted of 203 scans of 77 patients. Patient characteristics, histologic results, staging, and treatments are detailed in Table 1. The number of CT examinations per patient ranged from two to six; 101 were performed with protocol A and 102 with protocol B. Weight and height were obtained from patient clinical charts. There were no statistically significant differences in patient sex, age, weight, or height in the two protocol groups.

CT protocols

All CT scans were obtained with a 16-MDCT scanner (Somatom Emotion 16, Siemens Health-care). Protocol A consisted of two acquisitions, one of the chest ending at the lung bases beginning 35 seconds after the initiation of contrast administration. This was followed by a 70-second delayed abdominal acquisition starting at the dome of the diaphragm and extending inferiorly. In this way there was always overlap of the two acquisitions. In protocol B, the acquisition coverage was the same as in protocol A, but a single acquisition was performed at 60-second delay.

In both protocols scanning was performed in the craniocaudal orientation with the patient in supine position with arms above the head. Acquisition began approximately 2 cm above the lung apices to include the supraclavicular regions and extended through the upper abdomen to include the whole liver.

Scan parameters for protocol A were as follows: collimation, 16 × 1.5 mm; pitch, 1.2; rotation time, 0.6 second; reference tube current–time products, 150 mAs for the chest and 200 mAs for the abdomen at 110 kVp. Scan parameters for protocol B were as follows: collimation, 16 × 1.5 mm; pitch, 1.2; rotation time, 0.6 second; reference tube current–time product, 170 mAs at 110 kVp. Automatic tube current modulation (CARE Dose 4D, Siemens Healthcare) was switched on for all examinations.

Image reconstruction was performed with a medium-smooth soft-tissue kernel (B30) at a slice thickness of 5 mm without overlap and a slice thickness of 2 mm with 1.2-mm interval (one independent series each for the chest and another for the abdomen) and with a high-spatial-frequency reconstruction kernel (B70) at a slice thickness of 2 mm with 1.2-mm interval for the chest. Finally, five series were reconstructed for each patient and sent to the PACS in the same order for all patients independently of the

scanning protocol used. All images were reviewed at a PACS workstation at window settings appropriate for viewing the lung parenchyma (level, -700 HU; width, 1500 HU) and the mediastinum (level, 50 HU; width, 400 HU).

All patients received a standardized IV injection through a power injector consisting of iomeprol (Iomeron, Bracco) with either 350 or 400 mg I/mL at a dose of 0.5 g I/kg body weight fixed 40-second duration of injection followed by a 30-mL saline chaser at the same rate as for the contrast medium. Contrast concentration was not controlled and was subject to availability at the time of the CT examination. No specific instructions were given to the technicians to choose a specific concentration. Dose-length product provided by the CT scanner was recorded for each examination.

Image Analysis

Two thoracic radiologists (10 and 20 years of thoracic CT interpretation experience) blinded to the acquisition protocol independently reviewed CT images at a PACS workstation (Centricity PACS Universal Viewer 6.0, GE Healthcare). They were instructed to begin reading at the 5-mm abdominal series to avoid interpretation bias due to knowledge of the imaging protocols, which can be more apparent in chest series.

Quantitative assessment

Quantitative assessment was performed by placing a circular ROI of approximately 1.5 cm² in the 5-mm-thickness reconstructions and measuring attenuation values in Hounsfield units. Thoracic vascular attenuation measurements were performed in the pulmonary trunk at the level of the bifurcation and in the ascending and descending thoracic aorta, all at the same slice level. Abdominal attenuation measurements were in the left hepatic lobe, anterior and posterior right hepatic lobes, right erector spinae muscle, spleen, and aorta at the level of the main portal vein, all at the same slice level. The size of the ROI in the muscle was adapted to avoid inclusion of fat in the measurement. Vessels, bile ducts, focal steatosis, and other focal lesions were avoided when placing the ROI in the liver and spleen. When there was clearly prominent diffuse hepatic steatosis, liver attenuation measurements from that patient were excluded from analysis by consensus of the two readers. SD of the measurement of the anterior right hepatic lobe was registered as image noise. Mean attenuation of the liver was calculated as the average of the three hepatic measurements. Contrast-to-noise ratio (CNR) and signal-to-noise ratio (SNR) of the liver were calculated according to the following formulas [13, 21]: $CNR = (\text{mean attenuation of the liver} - \text{ROI attenuation of the muscle}) / \text{noise of the liver}$; $SNR = \text{mean attenuation of the liver} / \text{noise of the liver}$.

Qualitative analysis

Qualitative analysis was performed in 5-mm-thick reconstructions. Perivenous artifacts at three levels (subclavian and axillary veins on the side of injection, supraclavicular region on the side of injection, and bilateral brachiocephalic veins or superior vena cava) were graded as follows: 1, no artifact; 2, artifact present not interfering with evaluation; 3, severe artifact limiting evaluation. Similarly, evaluation of potential lymph nodes adjacent to the vessels in the axillary and subclavian regions, supraclavicular region, levels 2R and 2L, and level 4R was graded according to the following scale: 1, excellent, vessels and surrounding tissue clearly defined; 2, good, some evident artifacts present but not limiting evaluation; 3, poor, severe artifacts potentially limiting lymph node margins and subsequent measurements.

Presence of possible atelectasis associated with the tumor was evaluated. When it was found, observers were asked to grade tumor delineation from surrounding tissues in the chest series on the following scale: 1, excellent delineation of the tumor; 2, acceptable differentiation of tumor margins from possible atelectasis; and 3, bad delineation of the tumor. They also evaluated the presence of pleural effusion; when they found it, they graded visualization of pleural thickening or nodules according to the following scale: 1, excellent definition; 2, acceptable definition; 3, poor definition. In the same way, they were asked to determine the visual assessment of the liver on the following scale: 1, excellent definition; 2, acceptable definition; 3, poor definition.

The presence of hepatic metastases was evaluated, and if there were any suspicious lesions, qualitative analysis of tumor conspicuity was performed independently in the thoracic and abdominal series with the same criteria as for the liver. Finally, noise in the liver images was subjectively graded on the following 5-point scale: 1, no appreciable noise; 2, minimum noise; 3, average noise not disturbing liver evaluation; 4, above average noise; 5, too much noise, potentially limiting evaluation.

Presence or absence of pulmonary embolism was assessed on 2-mm-thickness images. When present it was classified as central (segmental or proximal pulmonary arteries), peripheral, or both.

Statistical Analysis

The two protocol groups were compared by chi-square test for sex and age and unpaired t test for weight and height. The quantitative measurements between the two protocol groups and between iodine concentrations were compared by t test. A paired t test was used to compare consecutive measurements between the two protocols in the same patient. The qualitative analysis results were compared between protocols by chi-square test. Weighted kappa statistics were used to measure the degree of agreement between observers in evaluation of qualitative variables. Statistical analysis was performed with the software package IBM SPSS Statistics (version 21, IBM). Statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

Quantitative Assessment

The mean enhancement of the pulmonary artery, ascending aorta, and descending aorta were significantly higher in protocol A than that in protocol B for both independent observers (Table 2). Pulmonary artery enhancement was under 150 HU in 2 examinations using protocol B, and less than 211 HU in 5 scans using protocol A. There were no statistically significant differences in all abdominal liver attenuation measurements or for the calculated abdominal CNR and SNR measurements except for the left hepatic lobe attenuation in reader 2 that was higher in protocol B (table 2). There was statistically significant greater enhancement of the spleen and abdominal aorta in protocol B. When paired t test analysis was performed in a subset of 182 consecutive examinations (91 paired consecutive examinations in protocol A and B in the same patient), differences between protocols were also statistically significant in the thoracic vessels, spleen, and abdominal aorta for both readers.

Pulmonary artery attenuation for patients in protocol A showed greater enhancement with use of the lower concentration iodinated contrast. There was otherwise no statistically significant difference in the vascular or parenchymal enhancement between both iodine concentration groups (Appendix Table S1).

Dose length product was statistically significant higher in protocol A than B (645.0 ± 159.9 vs 521.5 ± 96.7 mGy·cm, $p < 0.001$).

Visual Assessment

Contrast related perivenous artifact scores (figure 2) were more severe in protocol A for all levels evaluated, which was statistically significant (table 3). Subsequently, mediastinal lymph nodes levels were judged to be evaluated worse in protocol A than in B. Both liver assessment score and subjective noise gradation showed no statistically significant difference between both protocols (table 3).

Agreement between observers was good to excellent for most qualitative variables except for hepatic noise evaluation which was 0.556 (table 4).

Other CT Findings Assessment

Tumor delineation was evaluated by readers 1 and 2 using both protocols for 19 readings in 14 patients. Protocol B performed better than protocol A (figure 3) in 13 cases by reader 1 and 10 cases by reader 2. In contrast, only one reading performed better with protocol A than protocol B.

The thoracic phase was compared with the abdominal phase of protocol A for grading of pleural findings, including pleural thickening or nodules associated with pleural effusions in 37 examinations. In 18 cases, both observers scored pleural findings better during the abdominal phase of protocol A (Figure 4). Mean scores for both protocol B and abdominal phase of protocol A (1.28 and 1.19, readers 1 and 2 respectively) performed better than early phase in protocol A (1.83 and 1.72, $p < 0.001$).

Hepatic metastases were evaluated by both observers for 20 examinations in 9 patients. There was no interobserver disagreement on lesion detectability between protocols A and B. Nine examinations were performed using protocol A. In 3 of them, both thoracic and abdominal phases were graded 1 by both observers. In the remaining 6 scans, observers scored the abdominal phase better than the thoracic phase.

Pulmonary embolism was diagnosed in 8 patients, 5 with protocol A (1 central, 4 both central and peripheral) and 3 with protocol B (1 central, 1 peripheral, and 1 both central and peripheral). When available, prior CT scans were reviewed for potentially missed pulmonary emboli, although none were discovered.

DISCUSSION

Contrast-enhanced CT of the chest and upper abdomen plays an essential role in staging and follow-up of patients with lung cancer. However, appropriate recommendations for the optimal scanning protocol are lacking. The goal of the radiologist in a combined contrast enhanced CT of the chest and abdomen is to achieve optimal contrast opacification of systemic and pulmonary vessels, avoid contrast related artifacts, and obtain adequate contrast enhancement of pathologic lesions, the liver, and other viscera. In clinical practice, two distinct protocols exist for combined contrast enhanced chest and abdominal CT. The first is similar to that used in classic single detector scanners, with one early (20-35 s delayed) acquisition for the chest and a second delayed portal venous phase for the abdomen. The second protocol consists of one single acquisition covering the whole chest and upper abdomen, with a scanning delay that includes the liver during the portal venous phase. However, information is lacking regarding the advantages and disadvantages of these protocols, or more specifically, if a single delayed acquisition of the chest and abdomen provides adequate vascular enhancement in the chest while maintaining image quality in the abdomen. In this setting, we conducted a randomized trial to evaluate these protocols and determine whether differences exist between these scanning options.

A primary concern with use of early delays in contrast-enhanced chest CT, is the presence of perivenous artifacts due to concentrated contrast medium entering through the superior vena cava. When severe, these artifacts can blur perivascular structures and limit evaluation of mediastinal lymph nodes, particularly the superior mediastinal chains. Use of a saline chaser bolus after contrast injection allows reducing contrast dose and artifacts in the chest (22, 23), although this has no effect on liver enhancement (24). In our series, frequency of significant contrast related perivenous artifacts in protocol A was higher when compared with data from other studies (8, 22, 23). However, the vast majority of patients in those studies received a lower total dose of iodine and shorter injection times in comparison to ours. Regarding contrast related perivenous artifacts, our results show benefits of a 60 s delayed chest scan. The reasons for this are likely twofold. On one hand, the contrast delay with saline push promotes appropriate contrast washout and clearing of the veins (23). On the other, contrast is already recirculating, resulting in optimal, homogeneous enhancement of jugular, subclavian, brachiocephalic and superior cava veins (6, 25).

As expected, there were obvious differences in contrast enhancement of thoracic vessels between the two protocols, with greater attenuation in the early phase of protocol A compared with protocol B for all levels analyzed. Attenuation values for the aorta and pulmonary artery were over 200 HU in the vast majority of patients utilizing protocol A, a level acceptable for angiographic studies. For protocol B, levels were over 150 HU in most patients, a value considered acceptable for routine chest scanning (17). More than 93 % of patients in protocol A achieved attenuation greater than 211 HU, a value that Wittram (26) suggests as the theoretic minimum attenuation required to see pulmonary venous thromboemboli, with only 35% in protocol B. However, from our point of view, attenuation values achieved in protocol B are suitable for routine clinical evaluation of the mediastinal and vascular structures in chest CT. It can be assumed that protocol B is less effective for detecting pulmonary emboli, but in general we are not seeking pulmonary emboli when performing CT scans for lung cancer evaluation. Although

unsuspected pulmonary embolism involving peripheral pulmonary arteries is relatively frequent in this population (27), this should not make us to change our primary imaging objectives.

One of the advantages of delayed scanning of the chest is a theoretical optimal contrast opacification of tumoral lesions due to timing of the contrast bolus, with greater contrast distribution into the extravascular, interstitial space. In thoracic imaging, this is particularly relevant for evaluation of pleural thickening, tumoral lesions accompanying pleural effusions, and differentiation and delineation of lung tumors. The British Thoracic Society statement on malignant mesothelioma (16) recommends a 60 s delayed scan for this specific reason. Pleural thickening or nodules can be difficult to distinguish during the early phases of contrast enhanced chest CT due to lack of contrast enhancement. This is particularly true when comparing data from CT pulmonary angiography with routine thoracic CT during the venous phase, as shown in a recent report evaluating diagnostic performance of routine CT in patients with suspected pleural malignancy (28). Raj et al. (29) using 60 s delayed scan time, found greater contrast of pleural surfaces using higher doses of contrast medium. In our series, images from either the abdominal phase in protocol A or protocol B scored better than the early phase of the chest scan. Regarding delineation of lung tumors, their appearance and differentiation from atelectasis is variable; however, according to our results in 14 patients with persistent tumoral lesions and atelectasis on two consecutive scans, protocol B was superior to protocol A in most cases.

No study has systematically evaluated the need for an arterial phase of the liver when imaging metastases in lung cancer. Therefore, these CT scans are usually performed only in the portal phase (9, 19). In our series, liver lesion definition was considered better at the delayed abdominal phase than the thoracic phase in 66% of scans showing metastases in both phases. For an adequate tumor-to-normal liver contrast, the most important factors to be considered are the total amount of iodine delivered and the body weight (6, 19). For this reason, protocols in patients with cancer must take into consideration the contrast dose adapted to the patient's specific body characteristics as in our study. Although other body size indexes have been suggested (30), body weight, at doses of 0.5 - 0.6 g of Iodine per kilogram, is the most frequently used due to its simplicity (17, 19, 31, 32). Contrast enhancement, noise, calculated CNR and SNR, and visual assessment of the liver were not different between portal phase using both protocols, making both abdominal phases equivalent in terms of enhancement and quality. Moreover, attenuation of the spleen and abdominal aorta are even higher in protocol B.

As also shown by other studies (8, 9), patients in protocol A demonstrated a higher degree of enhancement of the pulmonary artery with the use of lower iodine contrast concentration. However, iodine concentration has been shown to have no effect on liver enhancement (9, 33). The primary advantage of higher concentration contrast medium is allowing for a lower injection rate to provide the same amount of iodine injected for a specific time.

Finally, although the primary purpose of our study was to provide scientific evidence and imaging protocol recommendations for performing CT scan of the chest in lung cancer, our results can be extrapolated for routine contrast enhanced CT scans of the chest, abdomen, and pelvis for other neoplasms.

Our study had some limitations. First, we have focused on comparing a primary variable in the combined chest and abdominal CT scan protocol, which is the delay after beginning of contrast administration. It can be argued that variation of other variables could overcome some of the problems detected in the evaluation of the images. However, the contrast medium injection parameters (overall contrast dose, delivery rate, injection duration, saline chaser volume and rate) and the scanning parameters (tube voltage and current, pitch and others) were selected according to established clinical practices and existing evidence in the literature. Second, a 110 kV tube voltage was used due to our existing manufacturer voltage configuration. When designing the study, we chose the sixteen-slice detector among the available scanners at our institution for being one of the most commonly used scanners at radiology facilities. Scanning times are similar for most 16-slice scanners, although that tube voltage is not so broadly extended. The lower tube voltage compared with 120 kV could increase attenuation values. Although further studies should be necessary to confirm, we routinely perform similar scanning protocols in other scanners using both 100 kV and 120 kV, with similar clinically acceptable results. The same applies to tube current, which was relatively high in both protocols. A weight-based tube voltage and current should be applied in routine practice. Third, while reading the examinations, observers could suspect which protocol was utilized in each case, thus leading to a possible interpretation bias. To partially overcome this problem, readers were asked to begin reading during the abdominal phase.

In conclusion, for patients with lung cancer, a single, 60 seconds delayed acquisition for contrast-enhanced CT of the chest and abdomen is preferable to two independent acquisitions. It provides less contrast related perivenous artifacts and better evaluation of mediastinal lymph node stations, pleural lesions, and tumor delimitation. This benefit is achieved while maintaining the same abdominal enhancement and quality, a lower but acceptable thoracic vascular enhancement, and a lower radiation dose.

REFERENCES

- 1.- Ettinger DS, Wood D, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2017. 07/14/17. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Accessed August 8, 2017.
- 2.- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1-v27.
- 3.- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. 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):e211S-50S.
- 4.- White B, Baker M, Baldwin D, et al. Lung cancer: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG121.) NICE guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>. Accessed June 1, 2017.
- 5.- Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65 Suppl 3:iii1-27.
- 6.- Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 2010;256(1):32-61.
- 7.- Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VA. Using thoracic helical CT to assess iodine concentration in a small volume of nonionic contrast medium during vascular opacification: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):783-7.
- 8.- Setty BN, Sahani DV, Ouellette-Piazza K, Hahn PF, Shepard JA. Comparison of enhancement, image quality, cost, and adverse reactions using 2 different contrast medium concentrations for routine chest CT on 16-slice MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(5):818-22.
- 9.- Behrendt FF, Mahnken AH, Stanzel S, et al. Intraindividual comparison of contrast media concentrations for combined abdominal and thoracic MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(1):145-50.
- 10.- Mühlenbruch G, Behrendt FF, Eddahabi MA, et al. Which Iodine concentration in chest CT? A prospective study in 300 patients. *Eur Radiol* 2008;18(12):2826-32.
- 11.- Behrendt FF, Plumhans C, Keil S, et al. Contrast enhancement in chest multidetector computed tomography: intraindividual comparison of 300 mg/ml versus 400 mg/ml iodinated contrast medium. *Acad Radiol* 2009;16(2):144-9.
- 12.- Sigal-Cinqualbre AB, Hennequin R, Abada HT, Chen X, Paul JF. Low-kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: feasibility and effect on image quality and iodine dose. *Radiology* 2004;231(1):169-74.
- 13.- Mayer C, Meyer M, Fink C, et al. Potential for radiation dose savings in abdominal and chest CT using automatic tube voltage selection in combination with automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):292-9.
- 14.- Lurz M, Lell MM, Wuest W, et al. Automated tube voltage selection in thoracoabdominal computed tomography at high pitch using a third-generation dual-source scanner: image quality and radiation dose performance. *Invest Radiol* 2015;50(5):352-60.
- 15.- Hopper KD, Singapuri K, Finkel A. Body CT and oncologic imaging. *Radiology* 2000;215(1):27-40.
- 16.- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62 Suppl 2:ii1-ii19.
- 17.- Bae KT. Optimization of contrast enhancement in thoracic MDCT. *Radiol Clin North Am* 2010;48(1):9-29.

- 18.- William S. General techniques for examinations discussing CT, biopsy and MRI: Nicholson T (ed). Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management, Second edition. London: The Royal College of Radiologists, 2014.
- 19.- Fleischmann D, Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art. *Radiol Clin North Am* 2009;47(1):13-26
- 20.- García Garrigós E, Arenas Jiménez JJ, Sánchez Payá J, Sirera Matilla M, Gayete Cara À. Computed tomography protocols used in staging bronchopulmonary carcinoma: results of a national survey. *Radiologia* 2016;58(6):460-467.
- 21.- Szucs-Farkas Z, Strautz T, Patak MA, et al. Is body weight the most appropriate criterion to select patients eligible for low-dose pulmonary CT angiography? Analysis of objective and subjective image quality at 80 kVp in 100 patients. *Eur Radiol* 2009 ;19(8):1914-22.
- 22.- Hopper KD, Mosher TJ, Kasales CJ, TenHave TR, Tully DA, Weaver JS. Thoracic spiral CT: delivery of contrast material pushed with injectable saline solution in a power injector. *Radiology* 1997;205(1):269-71.
- 23.- Haage P, Schmitz-Rode T, Hübner D, Piroth W, Günther RW. Reduction of contrast material dose and artifacts by a saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(4):1049-53.
- 24.- Takao H, Nojo T, Ohtomo K. Use of a saline chaser in abdominal computed tomography: a systematic review. *Clin Imaging* 2009;33(4):261-6.
- 25.- Sundaram B, Kuriakose JW, Stojanovska J, Watcharotone K, Parker RA, Kazerooni EA. Thoracic central venous evaluation: comparison of first-pass direct versus delayed-phase indirect multidetector CT venography. *Clin Imaging* 2015 39(3):412-6.
- 26.- Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(5):1255-61.
- 27.- Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer* 2012;78(2):161-6.
- 28.- Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017;103:38-43.
- 29.- Raj V, Kirke R, Bankart MJ, Entwisle JJ. Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *Br J Radiol* 2011;84(1005):796-9.
- 30.- Awai K, Kanematsu M, Kim T, et al. The Optimal Body Size Index with Which to Determine Iodine Dose for Hepatic Dynamic CT: A Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2016;278(3):773-81.
- 31.- Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M, et al. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material--a prospective randomized study. *Radiology* 2000;216(3):718-23.
- 32.- Johnson PT, Fishman EK. IV contrast selection for MDCT: current thoughts and practice. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(2):406-15.
- 33.- Rengo M, Caruso D, De Cecco CN, et al. High concentration (400 mgI/mL) versus low concentration (320 mgI/mL) iodinated contrast media in multi detector computed tomography of the liver: a randomized, single centre, non-inferiority study. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3096-101.

TABLES

Table 1. Patient Demographic Data and Tumor Characteristics.

Sex	Male	55 (71.4)
	Female	22 (28.6)
Age		64.1 (42-83)*
Weight (kg)		71.6 (50-100)*
Height (cm)		166.3 (150-182)*
Histology	Adenocarcinoma	40 (51.9)
	Squamous	20 (26)
	Small cell	15 (19.5)
	Non small cell	2 (2.6)
Stage	IA	6 (7.8)
	IB	5 (6.5)
	IIA	4 (5.2)
	IIB	2 (2.6)
	IIIA	7 (9.1)
	IIIB	4 (5.2)
Treatment	IV	49 (63.6)
	Chemotherapy	43 (55.8)
	Chemoradiotherapy	17 (22.1)
	Surgical	13 (16.9)
	Surgical and chemotherapy	3 (3.9)
	Radiotherapy	1 (1.3)

Note- Data in parenthesis are percentages except *data in parenthesis are ranges.

Table 2. Quantitative analysis results in Protocol A and Protocol B.

	Reader	PROTOCOL A (n=101)*		PROTOCOL B (n=102)*		p value
		Mean	SD	Mean	SD	
Pulmonary artery attenuation (HU)	1	331.8	75.6	200.6	23.8	0.000
	2	329.5	73.1	199.7	22.9	0.000
Pulmonar artery noise (HU)	1	12.5	2.5	10.1	2.1	0.000
	2	13.4	2.6	10.6	1.9	0.000
Ascending aorta attenuation (HU)	1	317.2	50.8	203.0	28.4	0.000
	2	312.5	57.2	202.3	27.5	0.000
Descending aorta attenuation (HU)	1	297.1	48.7	193.1	32.4	0.000
	2	295.4	51.7	194.9	30.8	0.000
Abdominal aorta attenuation (HU)	1	166.7	22.2	185.5	25.7	0.000
	2	167.2	20.2	183.6	24.2	0.000
Anterior right hepatic lobe attenuation* (HU)	1	118.6	14.1	122.2	14.3	0.081
	2	117.5	18.1	120.6	16.7	0.208
Anterior right hepatic lobe noise (HU)	1	12.2	2.6	12.3	3.0	0.752
	2	11.9	2.1	12.4	2.7	0.154
Posterior right hepatic lobe attenuation* (HU)	1	113.9	13.4	117.2	13.7	0.090
	2	113.5	13.0	116.2	13.8	0.161
Left hepatic lobe attenuation* (HU)	1	120.9	15.5	124.1	14.3	0.129
	2	119.8	14.4	124.8	13.4	0.011
Mean hepatic attenuation* (HU)	1	117.8	13.5	121.2	12.4	0.070
	2	116.9	13.8	120.5	13.1	0.059
Spleen attenuation (HU)	1	118.3	12.5	134.5	19.0	0.000
	2	118.6	11.7	134.5	17.2	0.000
Hepatic CNR*	1	5.7	1.8	6.1	2.1	0.240
	2	5.7	1.6	5.7	1.8	0.892
Hepatic SNR*	1	10.1	2.6	10.5	2.9	0.432
	2	10.1	2.2	10.1	2.5	0.889
Dose Lengh Product (DLP) (mGy·cm)		645.0	159.9	521.5	96.7	0.000

Note- *N=100 in protocol A and N=101 in protocol B due to exclusion of one patient with diffuse hepatic steatosis. HU: Hounsfield units.

Table 3. Qualitative analysis results in Protocol A and Protocol B.

Assesment	Reader	Grade	Protocol A	Protocol B	p value
Axillary lymph nodes	1	1	2 (2.0%)	27 (26.5%)	0.000
		2	1 (1.0%)	38 (37.3%)	
		3	98 (97.0%)	37 (36.3%)	
	2	1	1 (1.0%)	35 (34.3%)	
		2	2 (2.0%)	35 (34.3%)	
		3	98 (97.0%)	32 (31.4%)	
Supraclavicular lymph nodes	1	1	0 (0.0%)	58 (56.9%)	0.000
		2	16 (15.8%)	35 (34.3%)	
		3	85 (84.2%)	9 (8.8%)	
	2	1	0 (0.0%)	71 (69.6%)	
		2	19 (18.8%)	22 (21.8%)	
		3	82 (81.2%)	9 (8.9%)	
2R lymph nodes	1	1	6 (5.9%)	102 (100.0%)	0.000
		2	37 (36.7%)	0 (0.0%)	
		3	58 (57.4%)	0 (0.0%)	
	2	1	6 (5.9%)	99 (97.1%)	
		2	28 (27.7%)	2 (2.0%)	
		3	67 (66.3%)	1 (1.0%)	
4R lymph nodes	1	1	5 (5.0%)	102 (100.0%)	0.000
		2	41 (40.6%)	0 (0.0%)	
		3	55 (54.3%)	0 (0.0%)	
	2	1	5 (5.0%)	102 (100.0%)	
		2	35 (34.7%)	0 (0.0%)	
		3	61 (60.4%)	0 (0.0%)	
Hepatic parenchymal enhancement	1	1	97 (96.0%)	97 (95.1%)	0.474
		2	3 (3.0%)	5 (4.9%)	
		3	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
	2	1	97 (96.0%)	97 (95.1%)	
		2	4 (4.0%)	5 (4.9%)	
		3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hepatic noise	1	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.204
		2	32 (31.7%)	34 (33.3%)	
		3	69 (68.3%)	65 (63.7%)	
		4	0 (0.0%)	3 (2.9%)	
		5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	2	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
		2	44 (44.0%)	40 (39.2%)	
		3	56 (55.0%)	60 (58.8%)	
		4	1 (1.0%)	2 (2.0%)	
		5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Axillary artifact	1	1	1 (1.0%)	17 (16.7%)	0.000
		2	0 (0.0%)	46 (45.1%)	
		3	100 (99.0%)	39 (38.2%)	
	2	1	1 (1.0%)	25 (24.5%)	
		2	2 (2.0%)	43 (42.2%)	
		3	98 (97.0%)	34 (33.3%)	
Supraclavicular artifact	1	1	2 (2.0%)	47 (46.1%)	0.000
		2	7 (6.9%)	47 (46.1%)	
		3	92 (91.1%)	8 (7.8%)	
	2	1	0 (0.0%)	66 (64.7%)	
		2	18 (17.8%)	27 (26.5%)	
		3	83 (82.2%)	9 (8.8%)	
Cava artifact	1	1	2 (2.0%)	98 (96.1%)	0.000
		2	34 (33.7%)	4 (3.9%)	
		3	65 (64.4%)	0 (0.0%)	
	2	1	2 (2.0%)	96 (94.1%)	
		2	32 (31.7%)	6 (5.9%)	
		3	67 (66.3%)	0 (0.0%)	

Table 4. Kappa correlation between the readers in qualitative variables assessment.

Qualitative variables	Kappa
Axillary lymph nodes	0.760
Supraclavicular lymph nodes	0.800
2R lymph nodes	0.845
4R lymph nodes	0.854
Hepatic parenchymal enhancement	0.884
Hepatic noise	0.556
Axillary vein artifact	0.710
Supraclavicular vein artifact	0.715
Cava vein artifact	0.881

Appendix Table S1

Quantitative analysis results in Protocol A and Protocol B by contrast medium concentration.

	Reader	Protocol A					Protocol B				
		Iodine concentration (mg/ml)		p value	Iodine concentration (mg/ml)		p value				
		350 (n=43)	400 (n=58)*		350 (n=59)**	400 (n=43)					
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
Pulmonary artery attenuation (HU)	1	354.4	75.2	315.0	72.1	0.009	199.6	21.7	202.0	26.6	0.618
	2	350.4	74.3	314.1	68.9	0.014	199.5	21.6	200.0	24.8	0.908
Pulmonary artery noise (HU)	1	12.6	2.1	12.4	2.8	0.623	10.6	2.0	9.5	2.0	0.005
	2	13.5	2.5	13.3	2.7	0.738	10.9	1.9	10.2	1.9	0.084
Ascending aorta attenuation (HU)	1	322.9	50.3	313.0	51.2	0.337	203.2	29.8	202.8	26.9	0.945
	2	320.8	52.3	306.4	60.3	0.214	202.0	29.9	202.9	24.3	0.869
Descending aorta attenuation (HU)	1	305.9	40.2	290.6	53.3	0.119	192.2	35.9	194.4	27.2	0.733
	2	302.2	52.7	290.4	50.8	0.258	194.7	33.8	195.1	26.7	0.953
Abdominal aorta attenuation (HU)	1	170.0	24.7	164.2	20.0	0.192	185.2	27.1	186.0	24.1	0.869
	2	169.4	21.1	165.5	19.6	0.332	183.5	25.2	183.7	23.1	0.953
Anterior right hepatic lobe attenuation* (HU)	1	119.1	14.8	118.3	13.8	0.765	122.4	13.5	121.8	15.4	0.842
	2	117.0	23.3	117.9	13.1	0.797	120.2	19.3	121.3	12.6	0.735
Anterior right hepatic lobe noise* (HU)	1	12.2	2.7	12.2	2.6	0.990	12.3	3.2	12.3	2.7	0.928
	2	11.9	2.2	11.9	2.0	0.988	12.4	2.6	12.5	2.9	0.752
Posterior right hepatic lobe attenuation* (HU)	1	115.8	13.2	112.5	13.6	0.234	116.9	13.8	117.6	13.9	0.816
	2	115.5	13.5	112.0	12.5	0.182	116.2	13.8	116.2	13.9	0.991
Left hepatic lobule attenuation* (HU)	1	122.1	15.1	120.1	15.9	0.533	123.9	14.6	124.4	14.0	0.860
	2	120.8	15.0	119.0	14.0	0.554	124.2	13.8	125.6	12.8	0.621
Hepatic mean attenuation* (HU)	1	119.0	13.5	117.0	13.5	0.460	121.1	11.9	121.3	13.1	0.938
	2	117.7	15.5	116.3	12.4	0.609	120.2	13.7	121.0	12.4	0.752
Spleen attenuation (HU)	1	119.9	12.3	117.0	12.6	0.246	136.0	20.9	132.5	16.2	0.362
	2	120.3	12.4	117.3	11.2	0.201	135.4	20.0	133.4	12.7	0.570
Hepatic CNR*	1	5.9	1.9	5.6	1.8	0.485	6.2	2.4	5.8	1.7	0.372
	2	5.8	1.6	5.6	1.6	0.390	5.7	2.0	5.7	1.4	0.800
Hepatic SNR*	1	10.3	2.6	10.2	2.6	0.859	10.7	3.4	10.3	2.5	0.477
	2	10.1	2.7	10.1	2.1	0.987	10.2	3.0	10.0	2.1	0.809

Note- *N=57 and **N=58 due to exclusion of two CT scans with diffuse hepatic steatosis. HU: Hounsfield units.

FIGURES

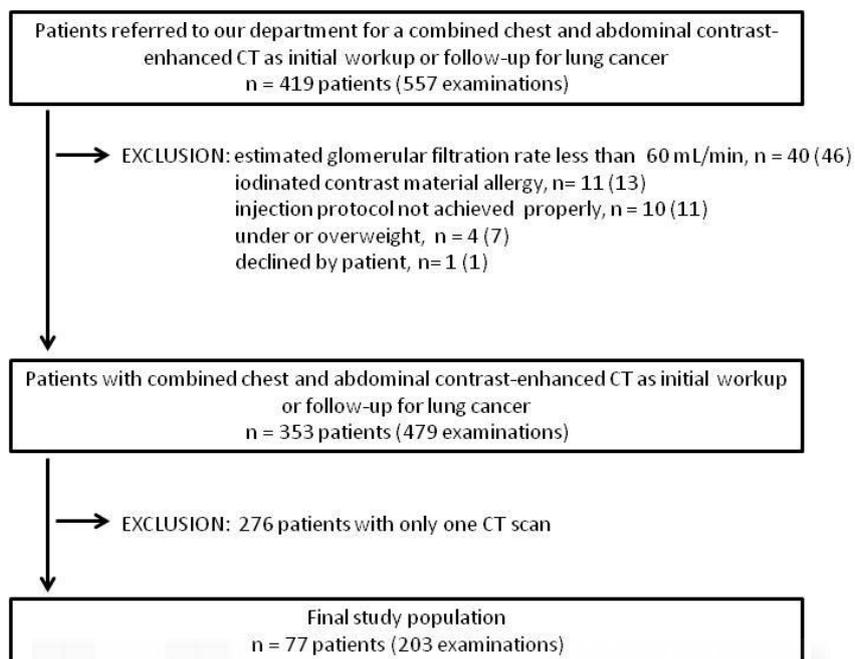


Figure 1. Flowchart of exclusion and inclusion criteria for the study. CT= computed tomography, *n* are patients, parenthesis are CT examinations

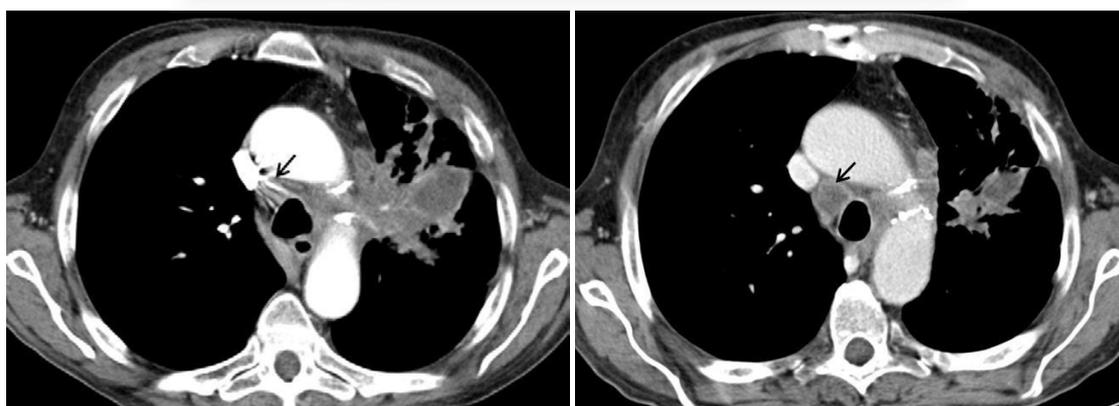


Figure 2. Contrast-enhanced helical CT scans of the same patient at protocol A (a) and protocol B (b). (a) Axial CT scan at protocol A shows severe perivenous artifact limiting the evaluation of lymph node at 4R nodal station (arrow). (b) Axial CT scan at protocol B performed 2 months later, shows absence of perivenous artifacts and excellent delimitation of node at 4R nodal station (arrow).

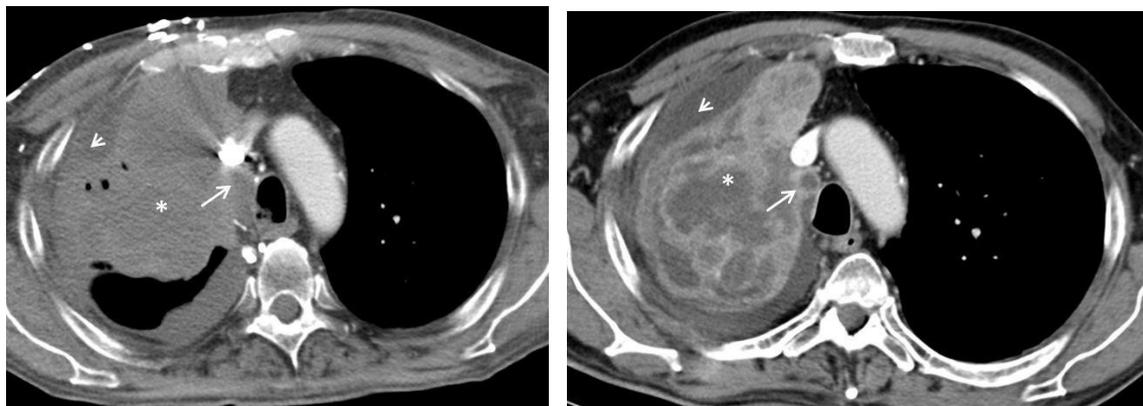


Figure 3. Contrast-enhanced helical CT scans of the same patient with protocol A (a) and protocol B (b). (a) Axial CT scan at protocol A shows poor tumor delimitation (asterisk) from pleural effusion (arrowhead) and 4R lymph node (arrow). Note the presence of perivenous artifact at the superior vena cava. (b) Axial CT scan at protocol B 3 months later, shows an excellent differentiation of the tumor (asterisk), pleural effusion (arrowhead) and 4R lymph node (arrow).

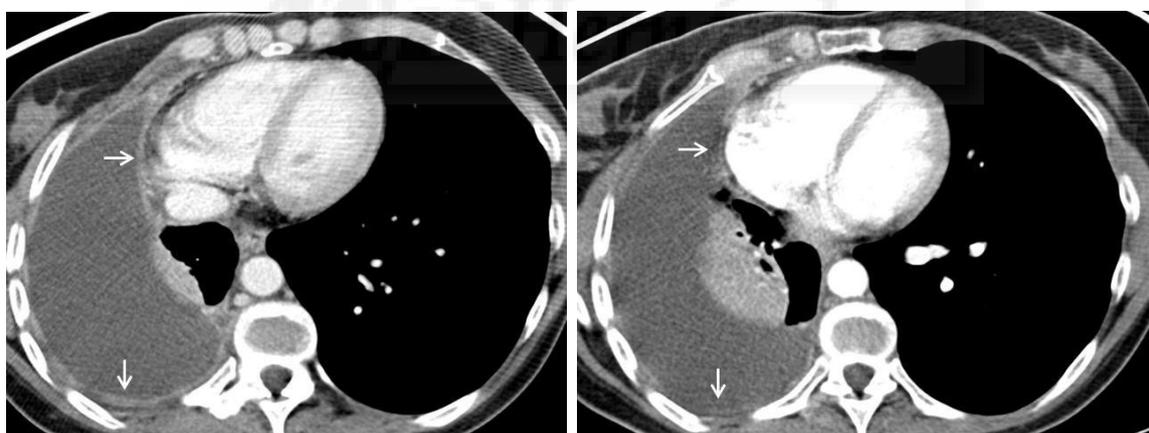


Figure 4. Contrast-enhanced helical CT scans of the same patient at protocol B (a) and protocol A 3 months later (b). (a) Axial CT scan at protocol B shows an excellent definition of the pleural thickening at the costal and mediastinal pleura (arrows) graded 1 by both observers. (b) Axial CT scan at protocol A shows acceptable definition of the pleural thickening (arrows) graded 2 by both observers.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA 3

Arenas-Jiménez JJ, García-Garrigós E, Escudero-Fresneda C, Sirera-Matilla M, García-Pastor I, Quirce-Vázquez A, Planells-Alduvin M. **Early and delayed phases of contrast-enhanced CT for evaluating patients with malignant pleural effusion. Results of pairwise comparison by multiple observers.** Br J Radiol. 2018 Sep;91(1089):20180254. doi: 10.1259/bjr.20180254. Epub 2018 Jun 27. PubMed PMID: 29916720; PubMed Central PMCID: PMC6223142. **Q3**

ABSTRACT

Objectives

To compare images from early and delayed phases of contrast-enhanced thoracic computed tomography for assessing pleural thickening or nodules in a series of patients with malignant pleural effusions.

Methods

Blinded images from 36 patients with malignant pleural effusions showing pleural lesions in both early (35 seconds delayed) and delayed (70 seconds delayed) phases of thoracic and abdominal contrast enhanced CT scan were retrospectively assessed by 6 observers. First, images were individually scored in a 6 point scale grading the quality of visualization of pleural findings such as pleural thickening or nodules. This was followed by a paired analysis, where the readers had to choose the one showing the highest quality between two images presented together corresponding to both phases of the same patient showing the same pleural lesion. When possible, contrast attenuation of the abnormal pleura was measured. Statistical analysis was performed by using paired t test and χ^2 .

Results

Mean attenuation of pleural lesions was significantly higher in the delayed phase (76.0±25.1 vs 57.5±20.7, p<0.001). Mean score and score of individual images was statistically significant better for the delayed phase for all observers. In the paired analysis, all the readers preferred the delayed phase over the early phase in 77.8 to 91.7% of the cases.

Conclusions

Delayed phase of contrast enhanced CT is preferable to early phase for evaluating pleural findings.

Advances in knowledge

Pleural attenuation is greater for the delayed phase compared with the early phase of contrast enhanced chest CT.

In the pairwise comparison, all the observers prefer the delayed phase over the early phase for pleural evaluation.

INTRODUCTION

Contrast-enhanced computed tomography of the chest and abdomen has an important role in the workup of patients with suspected malignant pleural effusion and in the routine evaluation of patients with malignancies metastasizing the pleura.

Although with variable sensitivity and specificity, characterization of a pleural effusion as malignant on computed tomography is supported by the presence of pleural thickening or nodules¹⁻⁷, but an adequate contrast enhancement is required for a better delineation of those abnormalities in the pleural surfaces.

The introduction of multidetector CT technology has dramatically decreased scan time, making it necessary to adjust contrast injection and scan parameters to the capabilities of these new technologies⁸. When evaluating pleural effusion by CT, the role of iodinated contrast medium is to allow for an optimal enhancement of pleural thickening and tumoral lesions, for that purpose scan delay after contrast injection can greatly influence the degree of pleural thickening or nodule enhancement.

These lesions can be difficult to distinguish in the early phases of contrast enhanced CT of the chest due to the lack of contrast enhancement, this is particularly true when comparing data from CT pulmonary angiography with thoracic CT performed at venous phase, as shown in a recent report evaluating diagnostic performance of routine CT in patients with suspected pleural malignancy⁹.

Aside from angiographic examinations, thoracic CT scans are routinely performed with a variety of protocols, with many institutions using early phases for scanning the chest and delayed phases for the abdomen¹⁰. British Thoracic Society statement on malignant mesothelioma specifically recommends scanning at 60 seconds delay to achieve a better contrast of the tumoral lesions¹¹, while other guidelines¹² specifically recommend an early (25-30 seconds delay) for the chest acquisition in cancer follow-up.

There is lack of studies comparing routine non-angiographic early chest CT (25-35 seconds delay) with more delayed phases for the evaluation of pleural findings associated to malignancy.

In this setting, we performed this study to compare early and delayed phases of contrast-enhanced thoracic computed tomography for assessing pleural thickening or nodules in a series of patients with malignant pleural effusions.

MATERIALS AND METHODS

This study was accepted by the Institutional review board and informed consent was obtained from all the participants.

Patient population

From May 2015 to January 2017 all the patients with malignant pleural effusions who met the inclusion criteria were retrospectively included in the study.

To be included, the patients were required to have a malignant effusion diagnosed based on a cytological or histological confirmation, or in some patients based on clinical and

radiological criteria supported by data from follow-up, when presented in a patient with known malignancy.

Inclusion criteria were the existence of a CT scan according to the protocol detailed below, a malignant effusion and CT findings such as pleural thickening or nodules visible on both the chest and abdominal phases of the scan.

All the patients had a chest and upper abdomen contrast enhanced CT scan that included the chest in an early phase and the abdomen in a delayed phase. It was mandatory that the CT examinations showed any grade of visible pleural thickening or nodule on the sections of the abdominal phase covering the lower chest. In this way, we had an early (chest phase) and delayed (abdominal phase) of the same pleural lesion.

Patients were excluded if they weighted less than 50 kg or more than 100 kg, had an estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min, iodinated contrast material allergy, or if the contrast injection protocol could not be achieved as required due to inadequate vein access, extravasation, or any other problem during contrast injection.

After selecting eligible patients meeting the inclusion criteria, clinical charts were reviewed and patients were excluded if they had a previous pleural intervention such as thoracoscopy or pleurodesis prior to the CT scan. Seven patients were excluded for this reason. Only one scan was included per patient, choosing the earlier one showing any grade of pleural abnormality apart from the effusion. Finally, 36 patients were enrolled in the study. A subset of the patients (12 cases) came from a randomized prospective study evaluating two CT scanning protocols in patients with lung cancer¹³. Final study population were 23 males and 13 females, mean age 66,2 years (range 46-81). Nineteen patients had malignant pleural effusion due to lung cancer (16 adenocarcinoma, and one each microcytic, squamous and non-otherwise specified), 8 had pleural metastasis from breast origin, 7 malignant mesothelioma, 1 metastatic cholangiocarcinoma and 1 metastatic adenocarcinoma of unknown origin.

CT examination

All CT scans were performed using a sixteen-detector row scanner (Siemens Somatom Emotion 16; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Scanning protocol consisted of two different acquisitions, one of the chest including the whole lung ending at the lung bases, beginning 35 seconds after the initiation of contrast administration. This was followed by a 70 s delayed abdominal acquisition, starting at the dome of the diaphragm and extending inferiorly. In the subset of patients belonging to the referred randomized prospective study evaluating two CT scanning protocols in patients with lung cancer¹³, the protocol was selected according to the corresponding randomization at the moment of the scan. In the rest of the patients, protocol was selected among our institutional protocols according to the criteria of the radiologist responsible of the examination.

Scan parameters were as follows: collimation, 16 × 1.5 mm; pitch 1.2; rotation time, 0.6 s; reference tube current–time products of 150 mAs for the chest and 200 mAs for the abdomen at a tube voltage of 110 kVp. Automatic tube current modulation (CARE Dose 4D, Siemens, Erlangen, Germany) was switched on for all examinations.

Image reconstruction was performed with a medium-smooth soft-tissue kernel (B30) at a slice thickness of 5 mm without overlapping and a mediastinum window settings (window level, 50 HU; window width, 400 HU) for the purpose of the study.

All patients received a standardized intravenous contrast injection with a power injector (Medrad, Indianola, Penn) consisting of Iomeprol (Bracco, Milan, Italy) with either 350 or 400 mgI/mL at a dose of 0.5 g of iodine per kilogram of weight, a fix duration of injection of 40 s, and followed by 30 mL saline chaser at the same rate as the contrast media. Contrast medium concentration was not controlled and was subjected to availability at the time of the scan.

Image preparation

One author who was radiologist technician and medical student in her last year (x), was instructed to select the image showing the pleural abnormalities in both phases, with special attention to single out similar images from both phases. When necessary, this author hid all the vessels or viscera that could suggest the phase of the study as shown in Figure 1, and the same author arranged them together in a random order in a portable document format, with a single number as the only identifier for each image.

For a second analysis, a set of paired blinded images, corresponding to the same level of the chest from both phases of the examination, were prepared by the same author, who randomly ordered phases at right or left of the presentation, creating another portable document format with one number identifying each pair of images.

Image reading

Three radiologists (20, 10 and 4 years experienced) and 3 radiology residents (2 in their fourth year and one in her third) read the images.

They first independently scored individual images for pleural thickening or nodules visualization. Readers were asked to grade each individual image by a 6 point Likert's scale ranging from 1 (poor) to 5 (excellent visualization) and scored 0 when no pleural thickening or nodules were appreciated (table 1).

For the paired analysis readers were asked to select which, if any, of the two images showed pleural thickening or nodules better. They graded visualization as equal, better or clearly better than the opposite image as shown in Figure 2.

Contrast enhancement

One author (xx) measured attenuation values in Hounsfield units (HU) of pleural lesions from the images previously selected by placing a circular or ovoid region of interest (ROI) in the center of the lesion at the same level in both phases. Special attention was paid to avoid effusion, and when the lesion or pleural thickening was too thin to get an adequate measure it was discarded. Eight patients were excluded for this reason, and measurement was performed in the remaining 28.

Statistical Analysis

Paired t-test was used to compare attenuation measurements between both phases of the examination.

The qualitative analyses results were compared between both protocols by using χ^2 test and mean score by using student's t test.

Statistical analysis was performed using the software package SPSS Statistics Version 21 (IBM, Somers, NY). Statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

Pleural enhancement

Pleural enhancement could be measured in 28 scans. Attenuation values ranged between 32-124 HU for early phase and 42-137 HU for delayed phase. Mean attenuation was significantly higher in the delayed phase (76.0 ± 25.1 vs 57.5 ± 20.7 , $p < 0.001$).

Attenuation values were higher for the delayed phase in 22 out of 28 patients (78.6%) and of them, in all except one examination, measurements of attenuation of delayed phase exceeded in 10 HU or more to those of the early phase. Early phase measurements were higher in 5 examinations, but in only one case the difference between both values was over 10 HU. In the remaining case the HU values of the pleural thickening was exactly the same in both phases.

Single image scoring

Score of single images by observer is detailed in table 2. When low quality scores (0,1,2) were grouped together and compared with adequate, good or excellent evaluation (scores 3 to 5), delayed phase was also significantly better than early phase for all the readers. Mean scores (table 3) were statistically significant higher for delayed phases compared to early phase for all readers.

Paired comparison

When pairwise comparison was achieved, delayed phase was considered to be better in 183 of 216 readings (84.7%), with this percentage ranging between 77.8 and 91.7 among the 6 observers (table 4). In only 13 readings (6%) early phase was judged better and in 20 (9.3%) were equal. In 72 out of 183 readings (33% of all the readings) considering delayed phase better, it was considered "clearly better".

DISCUSSION

Detecting pleural findings such as nodules and pleural thickening on CT scans has diagnostic value to characterize pleural effusions. For that purpose, adequate contrast enhancement of these lesions is of major importance. Contrast enhanced chest CT scans are routinely performed for initial staging and follow-up of patients with neoplasms and in the diagnostic workup of pleural effusions with a variety of protocols.

However, studies examining the optimal scanning and contrast injection protocols in this setting are scarce, and there is no consensus about which delay to use. Some publications from medical societies^{11,12} and other review articles^{7, 14, 15} include variable recommendations based on expert opinion. There is a trend to suggest delayed phase should be better by permitting a greater enhancement of pleural lesions, with most authors recommending between 45 seconds¹⁴ and more delayed 60-70 seconds^{7,11, 14, 15}, but evidence for this recommendations are lacking. In this setting, comparison of early and delayed phases of chest CT scan should be of interest to help radiologists choose the optimal scanning protocol.

In a recent report¹³, we have shown that a single acquisition thoracic and abdominal delayed phase CT scan has advantages over two independent phases for the chest and

abdomen respectively, and that pleural findings are better evaluated at delayed single scan or delayed abdominal phase compared to early phase. In that study however, some interpretation bias due to knowledge of the phase when reading the examination could exist.

To avoid this bias, we designed this study that specifically compares early and delayed phases by blinding the images and making a blind pairwise comparison between both phases. The optimal study design for evaluating both phases should be an accuracy study, scanning the same patient by both protocols in a limited time period and blinding all images to avoid bias due to knowledge of the phase. However, the number of patients required and technical limitations for blinding all the images in a study precludes this design. In this setting, pairwise comparison has been shown to be a good method for image assessment ¹⁶.

A recent report evaluating diagnostic performance for pleural malignancy of routine CT has shown the superiority of venous phase imaging acquired 60-70 seconds post-contrast compared to CT pulmonary angiography using bolus tracking in the pulmonary artery⁹. However, accuracy in this study was retrospectively assessed based on the radiological report as part of the routine clinical activity. Moreover, the timing for CT pulmonary angiography in that study differs from that from routine early chest contrast-enhanced scan. What we call early delay in our series corresponds to that recommended for the chest by the Royal College of Radiology for cross-sectional imaging in cancer management ¹¹ and is routinely used in many radiology facilities, as reported in a Spanish radiologist's survey on the management of lung cancer ¹⁰. However, Hooper et al.¹⁷ reported coexistence of both malignant effusion and pulmonary embolism in up to 9.8% in a series of patients presenting with unilateral pleural effusion and they suggest a combined CT pulmonary angiography and a pleural phase CT protocol in this setting. When pleural enhancement measurement was feasible, we found attenuation values were higher in the delayed phase in most patients. Both the overall dose and the contrast infusion rate play a role in the final enhancement for the same delay ⁸, but they were maintained constant in all the examinations according to the patient's weight. Raj et al.¹⁸ using 60 s delayed CT scans, found greater enhancement of the pleura at higher contrast dose and rate, although the dose was fixed for all the patients in their study, independently of their weight. Mean attenuation values in our patients with delayed phase were between those of the high and low contrast dose groups in the study by Raj et al.¹⁸.

Accordingly to these attenuation value differences, subjective score of individual images were also uniformly better in the delayed phase for all observers independently of their experience level, as demonstrated by both the mean scores and the comparison of ranked Likert's scale.

Results of evaluation of paired images clearly also show the preferences of all the readers for the delayed phase over the early phase. As stated before, pairwise comparison is an acceptable method to assess subjective image quality ¹⁶ when accuracy studies are not possible, or as in our case, blinding of part of the information of the images is required and manually performed. To our knowledge this is the first report using this methodology to show the superiority of one phase over the other in evaluation of pleural findings and the results favor the use of the delayed phase. Our findings come

to confirm the assertion from BTS statement on malignant mesothelioma¹¹ that scan delay of 60 s allows for an optimal visualization of pleural disease and in our study increases the confidence of the readers to make a diagnosis of pleural thickening or nodule.

Our study has some limitations. First, it is a retrospective study and scanning protocol was chosen according to a radiologist's preference, thus limiting the generalization of the results. That is the reason why there is a relatively small number of patients, since many eligible patients were scanned with other protocols, mainly a single acquisition delayed phase. However, despite the small sample, we think our results are significant enough to take into consideration. Second, restricting the reading to one single image per phase in each patient also decreases the power of the study, although as stated before, it is an acceptable way to compare qualitative characteristics for a given technique. Third, the tube current-time product was different between early and delayed phase and this could have a role in a worse perception of the findings due to more noisy images in the early phase, particularly in heavy patients.

In conclusion, our results are an evidence supporting that the delayed phase should be preferable to early phase for evaluating pleural thickening or nodules associated to malignant pleural effusions.



REFERENCES

1. Leung AN, Müller NL, Miller RR . CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:487-492.
2. Arenas-Jiménez J, Alonso-Charterina S, Sánchez-Payá J, Fernández-Latorre F, Gil-Sánchez S, Lloret-Llorens M. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol* 2000;10:681-90.
3. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, Stroszczyński C, Schröder RJ, Schoenfeld N, et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 2000; 118:604-609.
4. Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* 2001; 56:193-196.
5. Halifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhana S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax* 2015; 70:192-193.
6. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest* 2015; 147:513-519.
7. Cardinale L, Ardisson F, Gned D, Sverzellati N, Piacibello E, Veltri A. Diagnostic Imaging and workup of Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Biomed* 2017; 88:134-142.
8. Bae KT . Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 2010; 256:32-61.
9. Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth KG. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017;103:38-43.
10. García Garrigós E, Arenas Jiménez JJ, Sánchez Payá J, Sirera Matilla M, Gayete Cara À. Computed tomography protocols used in staging bronchopulmonary carcinoma: results of a national survey. *Radiologia* 2016; 58:460-467.
11. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 Suppl 2:ii1-ii19.
12. William S . General techniques for examinations discussing CT, biopsy and MRI: Nicholson T (ed). 2014 Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management, Second edition. London: The Royal College of Radiologists.
13. Authors omitted for anonymization, Best protocol for combined contrast-enhanced thoracic and abdominal CT for lung cancer: A single institution randomized crossover clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* accepted November 27th 2017.
14. Benamore RE, O'Doherty MJ, Entwisle JJ. Use of imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Clinical Radiology* 2005; 12: 1237-1247.
15. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004;9: 300-312.
16. Phelps AS, Naeger DM, Courtier JL, Lambert JW, Marcovici PA, Villanueva-Meyer JE, et al. Pairwise comparison versus Likert scale for biomedical image assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:8-14.
17. Hooper C, Laurence I, Harvey J, Morley A, Darby M, Edey A, et al. The role of CT pulmonary angiography in the investigation of unilateral pleural effusions. *Respiration* 2014; 87:26-31.
18. Raj V, Kirke R, Bankart MJ, Entwisle JJ. Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *Br J Radiol* 2011; 84:796-799.

Tables

Table 1. Grading criteria for quality of visualization of pleural thickening or nodules

Score	Grading criteria
0	Lack of pleural thickening or nodules
1	Poor visualization of the pleura
2	Acceptable but limited visualization
3	Adequate visualization
4	Very good visualization
5	Excellent visualization

Table 2. Single image scores of pleural thickening or nodules visualization by phase for each reader

	Score/Phase	0	1	2	3	4	5	p^a
Reader 1	Early	1	4	12	7	10	2	0.001
	Delayed	0	3	1	7	12	13	
Reader 2	Early	1	5	15	8	6	1	0.000
	Delayed	0	3	3	9	10	11	
Reader 3	Early	5	3	7	7	10	4	0.009
	Delayed	2	1	2	7	10	14	
Reader 4	Early	2	11	7	10	6	0	0.008
	Delayed	1	4	4	12	12	3	
Reader 5	Early	2	5	15	10	3	1	0.004
	Delayed	0	4	6	14	7	5	
Reader 6	Early	3	7	9	8	5	4	0.031
	Delayed	2	4	4	9	10	7	

Footnote- ^astatistical significance comparing frequency of scores 0, 1 and 2 grouped together versus 3, 4 and 5.

Table 3. Mean score of single images for visualization of pleural thickening or nodules by phase for each reader

	Phase	Score ^a	<i>p</i>
Reader 1	Early	2,75 ± 1,23	0.000
	Delayed	3,86 ± 1,20	
Reader 2	Early	2,44 ± 1,10	0.000
	Delayed	3,64 ± 1,25	
Reader 3	Early	2,72 ± 1,58	0.004
	Delayed	3,78 ± 1,40	
Reader 4	Early	2,19 ± 1,21	0.003
	Delayed	3,08 ± 1,23	
Reader 5	Early	2,28 ± 1,08	0.004
	Delayed	3,08 ± 1,18	
Reader 6	Early	2,47 ± 1,46	0.048
	Delayed	3,17 ± 1,46	

Footnote- ^aFigures are mean ± standard deviation

Table 4. Best phase selected in 36 pairs of images for each reader

Phase/Reader	Reader 1	Reader 2	Reader 3	Reader 4	Reader 5	Reader 6
Early	1 (2,8)	1 (2,8)	4 (11,1)	2 (5,6)	3 (8,3)	2 (5,6)
Delayed	33 (91,7)	32 (88,9)	28 (77,8)	31 (86,1)	31 (86,1)	28 (77,8)
Equal	2 (5,6)	3 (8,3)	4 (11,1)	3 (8,3)	2 (5,6)	6 (16,7)

Footnote- Data in parenthesis are percentages

Figures

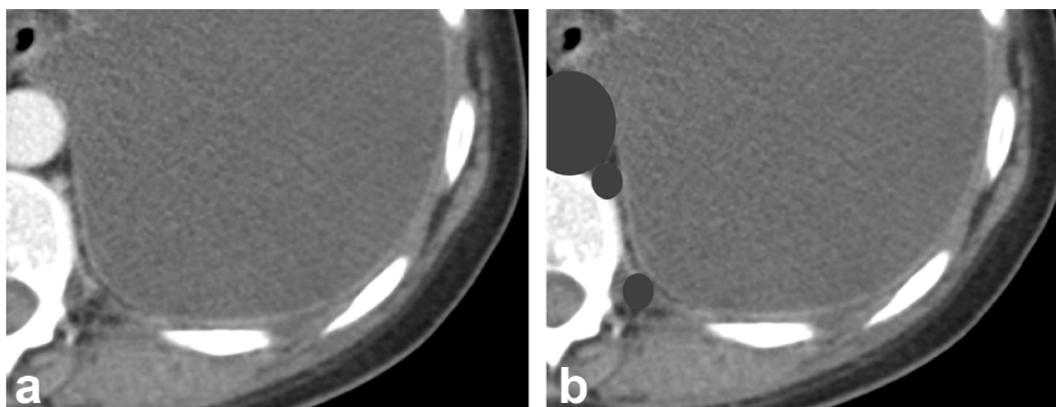


Figure 1.Delayed phase CT of the chest showing subtle pleural enhancement. Aorta, azygos and intercostal vessels can be seen in A. Blinded image in B shows how all these structures have been hidden.

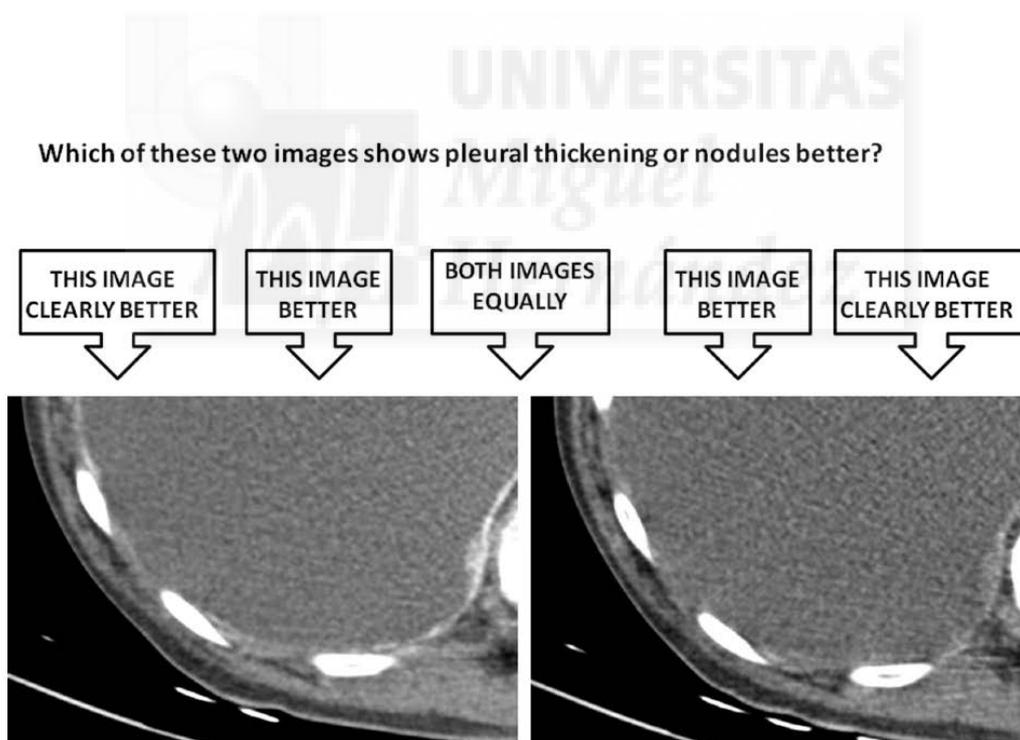


Figure 2. Paired image presentation to the readers, showing the delayed phase at the left and early phase at the right. All the readers scored "clearly better" the image on the left. Attenuation of the paravertebral pleural nodule was 115 HU on the left and 40 HU on the right.

AGRADECIMIENTOS

A Juan Arenas, por ser el mejor compañero y amigo que una persona puede tener a su lado en el día a día. Un ejemplo a seguir en todos los aspectos, tanto a nivel profesional como en el personal. Agradecerle sus consejos, apoyo y confianza durante todos estos años. Ha sido un pilar fundamental en este proyecto, y sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A Pepe Sánchez, por toda su ayuda y colaboración en todos los trabajos que hemos realizado en el transcurso de esta tesis.

A Antonio Picó, por su apoyo desde el principio hasta el final de este proyecto.

Al personal técnico y de enfermería del servicio de radiodiagnóstico del Hospital General Universitario de Alicante, ya que han sido esenciales para la recogida de los datos de los pacientes.

A mis padres, quienes me han facilitado la mejor educación posible con esfuerzo, sacrificio e ilusión. Su apoyo incondicional y cariño han sido fundamentales a lo largo de mi vida, y todo lo que tengo y lo que soy es gracias a ellos.

A mi marido, por ser la persona más importante de este mundo.