



DOCUMENTO DE CONSENSO

# 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<sup>☆</sup>



J. Ferreirós<sup>a,\*</sup>, B. Cabeza<sup>a</sup>, Á. Gayete<sup>b</sup>, M. Sánchez<sup>c</sup>, M.I. Torres<sup>d</sup>, M. Cobo<sup>e</sup>, D. Isla<sup>f</sup>, J. Puente<sup>g</sup>, N. Reguart<sup>h</sup> y J. de Castro<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, CDI, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>f</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>g</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

## PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón;  
Estadificación TNM;  
Informe radiológico;  
irRC;  
RECIST 1.1;  
TCMD

**Resumen** En esta última década se han producido avances importantes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón que han permitido mejorar su pronóstico. Por ello, la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han elaborado un documento de consenso nacional para hacer recomendaciones sobre el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de pulmón. Este grupo de expertos recomienda la tomografía computarizada multidetector (TCMD) como la técnica de elección para estudiar esta enfermedad, y respecto al informe radiológico incluir una valoración completa siguiendo el sistema de estadificación TNM. Por último, cuando el paciente reciba inmunoterapia, además de usar los criterios para evaluar la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST 1.1]) también habrá que usar los criterios de respuesta inmunológica (*Immune-Related Response Criteria* [irRC]).

© 2014 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en inglés en la revista *Clinical and Translational Oncology*. DOI: 10.1007/s12094-014-1231-5.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferreirosjoaquin@gmail.com (J. Ferreirós).

**KEYWORDS**

Lung neoplasm;  
TNM staging;  
Radiology report;  
irRC;  
RECIST 1.1;  
MDCT

**Recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in lung cancer: A national consensus statement by the Spanish Society of Medical Radiology and the Spanish Society of Medical Oncology**

**Abstract** The last decade has seen substantial progress in the diagnostic and therapeutic approach to lung cancer, thus meaning that its prognosis has improved. The Spanish Society of Medical Radiology (SERAM) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) have therefore produced a national consensus statement in order to make recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in patients with lung cancer. This expert group recommends multi-detector computed tomography (MDCT) as the technique of choice for investigating this disease. The radiology report should include a full assessment by the TNM staging system. Lastly, when the patient is on immunotherapy, response evaluation should employ not only Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1) but also Immune-Related Response Criteria (irRC).

© 2014 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

En el año 2012 el cáncer de pulmón fue el primero en incidencia y mortalidad en el mundo. En España se diagnosticaron 26.715 nuevos casos (12,4% de todos los cánceres) y fue la neoplasia con mayor mortalidad (21.118 fallecimientos), el 20,6% de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>. Estos datos indican su relevancia en el ámbito sanitario. En esta última década se han producido avances diagnósticos y terapéuticos importantes que han mejorado el pronóstico, especialmente en determinados subgrupos de pacientes<sup>2</sup>. Se ha avanzado en la precisión diagnóstica gracias a nuevas tecnologías, tanto en el ámbito anatomopatológico y molecular como de la imagen, de modo que un diagnóstico radiológico adecuado es una herramienta muy importante para atender al paciente con cáncer de pulmón.

Las técnicas radiológicas también tienen un papel clave en el tratamiento, por lo que es necesario optimizar los criterios para valorar la respuesta que permitan medir correctamente la eficacia de las terapias actuales, especialmente de las terapias dirigidas y la inmunoterapia. Las nuevas terapias generan situaciones especiales que hay que saber abordar para tomar las mejores decisiones. Sin embargo, no hay que olvidar otras técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética (RM) o la gammagrafía. La atención a los pacientes con cáncer requiere la colaboración de los diferentes profesionales implicados, y la coordinación entre ellos en un equipo multidisciplinar que trabaje en una sola dirección en beneficio del paciente. En el caso particular del cáncer de pulmón, el radiólogo desempeña un papel muy importante para diagnosticar, estadificar y valorar la respuesta tumoral a las diferentes terapias y para seguirlo evolutivamente.

Por todo ello, la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han decidido llevar a cabo por primera vez un documento de consenso nacional, elaborado por 10 expertos, 5 radiólogos y 5 oncólogos médicos, que tiene como objetivo último proponer recomendaciones para el diagnóstico radiológico y la valoración de la respuesta terapéutica en pacientes

con cáncer de pulmón basadas en la evidencia científica. En definitiva, la razón de ser de este documento es mejorar la atención al paciente con cáncer de pulmón usando de forma actualizada las mejores técnicas radiológicas para alcanzar el mejor resultado oncológico.

**Diagnóstico radiológico del cáncer de pulmón****Aspectos técnicos**

La tomografía computarizada multidetector (TCMD) es una herramienta imprescindible en oncología. Las últimas innovaciones han contribuido a mejorar la calidad de la imagen y a optimizar los exámenes, equilibrando calidad y dosis de radiación. Los equipos de TCMD deben explorar el tórax y el abdomen en apnea con resolución espacial isotrópica para permitir el posproceso. Las reconstrucciones multiplanares (MPR) y de proyección de máxima intensidad (MIP) son siempre aconsejables para valorar la infiltración vascular central y las relaciones del tumor con las estructuras próximas. También pueden ser útiles las reconstrucciones de mínima intensidad (MinIP) y la broncoscopia virtual. Los desarrollos tecnológicos más recientes, como los equipos de doble fuente y 256/320 detectores, con resolución espacial isotrópica submilimétrica y temporal  $\leq 100$  ms, permiten realizar estudios de perfusión y dinámicos que ayudan a cuantificar y monitorizar la angiogénesis tumoral<sup>3,4</sup>.

En nuestra opinión, el estudio debe hacerse con contraste intravenoso, inyectando aproximadamente 90 ml a 3-4 ml/seg. De esta forma, es posible valorar las estructuras vasculares, mediastínicas y el abdomen en fase portal en una sola exploración. El estudio debe extenderse desde la región supraclavicular hasta las crestas ilíacas, buscando las metástasis extratorácicas más frecuentes.

La TCMD es la técnica radiológica que más contribuye a la dosis de radiación colectiva. La modulación de la dosis y la reconstrucción iterativa pueden reducir la dosis efectiva hasta en un 70-75%<sup>5,6</sup>. La nueva Directiva 2013/59 Euratom, publicada el 17 de enero de 2014, insta a los estados miembros a velar por los programas de garantía de calidad y

de la evaluación de los rangos de dosis/paciente que deberá reflejarse en la historia clínica<sup>7</sup>.

Es recomendable utilizar protectores de bismuto, que reducen en un 40-60% la dosis de radiación en la mama sin distorsionar la exploración<sup>8,9</sup>. En caso de embarazo se reducirá al máximo la dosis, bajando el miliamperaje y el kilovoltaje, se estudiará solo el tórax y se administrará bario oral para minimizar la dosis fetal. Aunque no existen estudios en humanos que demuestren daño fetal por utilizar contraste yodado, se asume el riesgo de disfunción tiroidea y hay que realizar una prueba de cribado tiroideo al nacer. Por otro lado, las guías más recientes recomiendan no suprimir la lactancia materna<sup>10,11</sup>.

Las reacciones tóxicas asociadas a la técnica son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, afectación cardíaca y vasodilatación. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser inmediatas (< 1 h) o no inmediatas (> 1 h). El 30% de las no inmediatas y el 43% de las inmediatas ocurren en la primera exposición<sup>12</sup>. Las no inmediatas pueden aparecer hasta una semana después del procedimiento. En las reacciones inmediatas graves se desaconseja realizar más exploraciones con contraste yodado. En las inmediatas leves y moderadas hay que valorar el riesgo/beneficio, escoger aquellos productos que hayan dado pruebas de alergia negativas y valorar si premedicar. En las no inmediatas debe evitarse el producto que desencadenó la reacción con prueba positiva y valorar si premedicar<sup>13</sup>.

La RM con gadolinio puede ser útil para complementar la TCMD en caso de alergia al contraste yodado. El gadolinio no debe usarse en el embarazo porque no se ha demostrado la seguridad del feto<sup>14</sup>. En cuanto a los pacientes con insuficiencia renal, deben clasificarse según su filtrado glomerular<sup>15</sup> y, en función del resultado, limitar la dosis de contraste, suspender la administración de fármacos nefrotóxicos, añadir suero salino isotónico (1 ml/kg cada 12 h) pre y poscontraste, utilizar bicarbonato sódico y valorar la hemofiltración<sup>16,17</sup>.

## Descripción completa del tumor primario

Para diagnosticar y estadificar el cáncer de pulmón el radiólogo debe basarse en la clasificación TNM, un sistema ideado a mediados del siglo xx por Pierre Denoix y unificado en 1987 por la *International Union Against Cancer* (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), cuya versión vigente es la 7.<sup>a</sup>, de enero de 2010<sup>18,19</sup>. Esta clasificación se basa en el análisis de 3 descriptores: 1) «T», básicamente para el tumor principal; 2) «N», para la afectación ganglionar (nodal) en los territorios de drenaje del tumor; y 3) «M», para las metástasis. Con esta información se agrupan las categorías de los descriptores según su pronóstico para conformar los estadios tumorales (fig. 1).

### Descriptor T

Valora fundamentalmente el tamaño e invasión local del tumor primario. Es importante para determinar el pronóstico y evaluar si el tumor puede researse.

Los tumores T1 miden hasta 3 cm, están rodeados por pulmón o pleura visceral y el bronquio principal no está invadido en la broncoscopia, salvo cuando, raramente, solo se extienden por la superficie bronquial. En este caso,

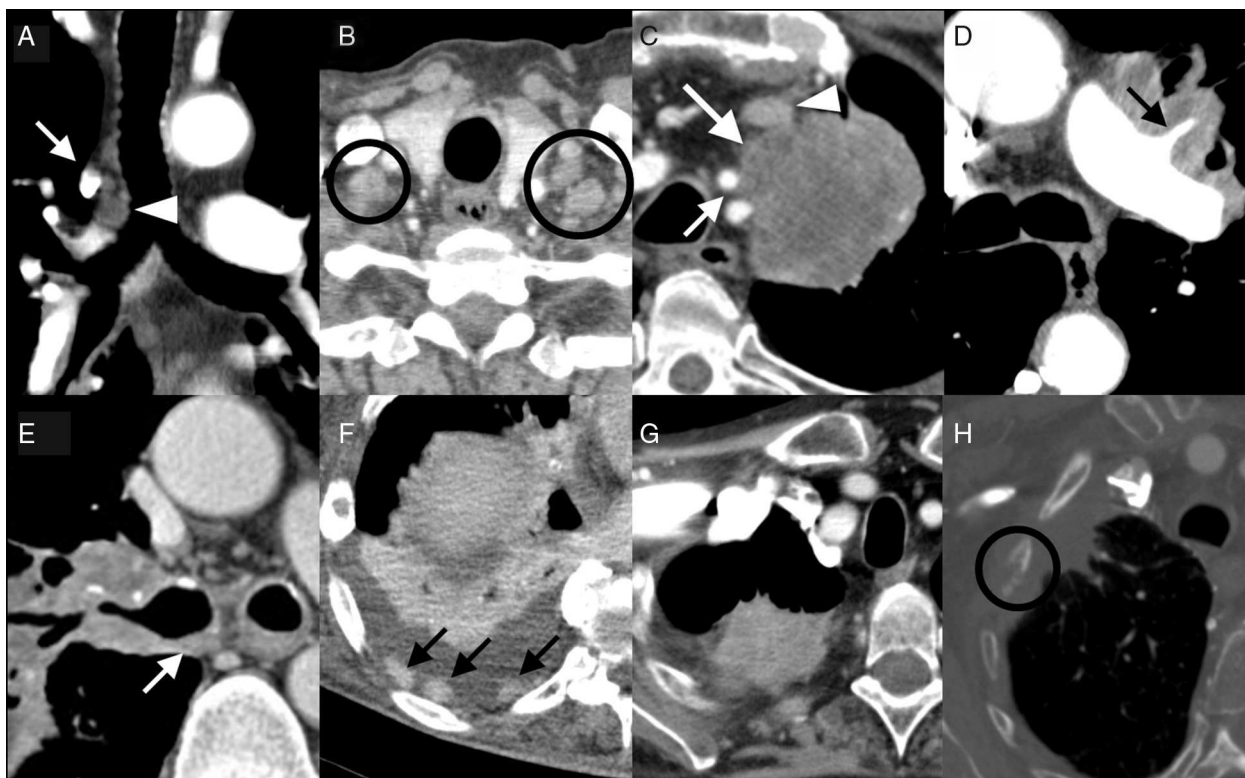
se consideran T1 aunque afecten al bronquio principal. Si no sobrepasan los 20 mm son T1a, y entre 21 y 30 mm, T1b.

Los tumores T2 miden entre 31 mm y 70 mm. Los T2a hasta 50 mm y los T2b entre 51 mm y 70 mm. No deben afectar al bronquio principal a menos de 2 cm de la carina. Puesto que el bronquio principal derecho es muy corto, su afectación con frecuencia excede los criterios de T2. La tomografía computarizada (TC) es poco precisa para establecer el T2, que determina si el tumor puede researse<sup>20</sup>, para lo que es mejor la ecografía endobronquial (EBUS). También son T2 los tumores que infiltran la pleura visceral. Aunque este factor no impide que el tumor pueda extirparse, modifica el pronóstico de la enfermedad<sup>21</sup>. La TC tampoco es sensible para detectarla y la ecografía es una alternativa, aunque pendiente de validar. La infiltración de un lóbulo vecino a través de la cisura está dentro de esta categoría, siempre que no la sobrepase por tamaño<sup>22</sup>. Asimismo, pertenecen a ella los tumores centrales que infiltran solo la grasa hilar y los que provocan atelectasia o neumonitis desde el hilio sin afectar todo el pulmón. Puede ser difícil delimitar radiológicamente el tumor y diferenciarlo de los cambios obstructivos pulmonares secundarios.

En los tumores T3 se incluyen los mayores de 70 mm, los asociados a un nódulo tumoral en el mismo lóbulo, los de cualquier tamaño que infiltran estructuras potencialmente extirpables (bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, sin invadirla; pared torácica; diafragma; pleura mediastínica; pericardio parietal o nervio frénico) y los que producen atelectasia o neumonitis de todo el pulmón. La infiltración parietal no impide resear el tumor, pero afecta al pronóstico y condiciona el abordaje quirúrgico. Aunque se han establecido criterios para valorarla (ángulo obtuso con la pared, contacto con la superficie pleural mayor de 3 cm, engrosamiento pleural y desaparición del plano graso)<sup>23</sup>, el único certero es la infiltración ósea. La ecografía es una técnica prometedora para determinarla<sup>24</sup>. Por otro lado, se puede sospechar la infiltración del nervio frénico cuando el tumor está en contacto con el trayecto del nervio y su diafragma elevado.

Finalmente, son T4 las neoplasias con un nódulo tumoral situado en otro lóbulo homolateral y los tumores de cualquier tamaño con invasión de estructuras irresecables como el mediastino (extensión del tumor a la grasa mediastínica), el nervio recurrente laríngeo, el corazón, el pericardio visceral, la tráquea o carina, el cuerpo vertebral, el esófago o los grandes vasos (aorta, venas cava superior e inferior, arteria pulmonar principal y porciones intrapericárdicas de las arterias pulmonares derecha e izquierda y de las venas pulmonares).

En tumores centrales la invasión mediastínica puede ser evidente en la TC o existir solo contacto entre el tumor y el mediastino. Hay signos radiológicos para diferenciar entre contacto e infiltración vascular, como el contacto superior a 3 cm, desaparición del plano graso de separación o el contacto con más de 90° o 180° del contorno aórtico, aunque la precisión es muy baja<sup>19,25-27</sup>. Ser preciso es relevante desde la aparición de los fármacos antiangiogénicos, porque los grandes vasos y los bronquiales englobados o infiltrados son los únicos signos radiológicos relacionados con riesgo de sangrado por estos fármacos<sup>28</sup>. Por otro lado, aunque la cavitación basal o durante el tratamiento



**Figura 1** Estadificación TNM. A. Adenopatía hiliar (N1) (punta de flecha), caudal al cayado de la vena ácigos (flecha); cranealmente existen otros ganglios, de pequeño tamaño, en territorio 4R. B. Adenopatías supraclaviculares bilaterales (N3). C. Infiltración de la grasa mediastínica (flecha grande) (T4) en contacto con las arterias carótida y subclavia izquierda (flecha pequeña) y la vena innominada homolateral (punta de flecha). D. Probable infiltración de la arteria pulmonar izquierda (T4) englobando la rama lobar superior (flecha). E. Infiltración con estenosis del bronquio lobar superior derecho y engrosamiento de la pared posterior del principal (flecha) hasta menos de 2 cm de la carina (probable T3). F. Derrame pleural derecho con engrosamientos nodulares de la pleura parietal (flechas) (M1a). G. Lesión lobar superior derecha con protrusión en la grasa extrapleurar (probable T3, aunque en algunos casos puede corresponder a cambios inflamatorios asociados). H. Lesión lobar superior derecha con amplio contacto con la pleura periférica e infiltración con osteólisis costal (T3).

no forma parte del TNM, ni es un factor de riesgo de sangrado claro<sup>28</sup>, se aconseja mencionarla. Hasta que no se establezcan criterios más definidos es recomendable describir completamente todos estos signos para tomar la mejor decisión terapéutica posible.

#### Descriptor N

Se consideran patológicos los ganglios con un eje corto mayor de 10 mm, aunque la precisión diagnóstica es poca<sup>29,30</sup>. Se incluyen las estaciones ganglionares de drenaje directo del tumor, es decir, los ganglios intratorácicos, escalenos, supraclaviculares y cervicales bajos. La invasión ganglionar directa también se considera N. Los ganglios por encima del borde inferior del cartílago cricoides son M1b, como los de la grasa extrapleurar cuando la pared está invadida. Existe un nuevo mapa ganglionar estandarizado que define los límites anatómicos de cada una de las estaciones<sup>31</sup>. Es importante hacer hincapié en que en las áreas paratraqueales (2 y 4) el límite entre la derecha y la izquierda no es la línea media mediastínica anatómica, sino el margen izquierdo de la tráquea o la línea media mediastínica oncológica.

Son N1 las adenopatías intrapulmonares, peribronquiales e hiliares homolaterales que están por dentro de la pleura visceral (estaciones 10 a 14). Son N2 las mediastínicas homolaterales y las de la línea media, prevasculares, retrotraqueales y subcarinales (estaciones 2 a 9). Son N3 las hiliares o mediastínicas contralaterales y las escalenas, supraclaviculares y cervicales bajas (estación 1), homo o contralaterales.

#### Descriptor M

Hace referencia a las metástasis, intra o extratorácicas. Aunque la linfangitis carcinomatosa no se incluye en el TNM es recomendable considerarla porque empeora el pronóstico<sup>19</sup>.

Son M1a los tumores con nódulos pulmonares contralaterales o afectación pleural o pericárdica maligna no contigua en forma de engrosamientos, nódulos o derrame. La ecografía es útil para estudiarla, permite seleccionar mejor dónde aspirar el líquido y detectar focos sólidos a los que dirigir la punción para estudio cito o anatomopatológico<sup>32</sup>.

Los tumores M1b tienen metástasis a distancia, incluyendo las adenopatías ubicadas en territorios distintos a los del descriptor N.



## Informe radiológico

La evaluación radiológica es clave para que el oncólogo tome decisiones terapéuticas en el cáncer de pulmón. Por ello, es crucial redactar informes con descripciones correctas y completas. Para conseguirlos es necesaria la colaboración entre el profesional que solicita el estudio y el radiólogo que lo interpreta. En la petición radiológica debe incluirse toda la información que permita al radiólogo interpretar correctamente los signos. Debe constar el motivo de la solicitud (cribado, diagnóstico, valoración de la respuesta al tratamiento) y, en su caso, el tratamiento recibido y su intención (cirugía, quimioterapia, radioterapia, nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de la tirosina cinasa [TKI] o antiangiogénicos). Cuando sea posible se incluirá tanto datos de la enfermedad como anatomopatológicos, características moleculares, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) y TNM al diagnóstico. Cuando se solicita valorar la respuesta terapéutica es importante incluir la fecha de la prueba precedente con la que comparar las imágenes, las lesiones diana seleccionadas y la fecha de la respuesta máxima.

La evaluación radiológica debe ser morfológica (mediante TC) y definir los niveles de afectación tumoral que condicionan el TNM, e incluir los criterios para evaluar la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST])<sup>33</sup> si fuera necesario. Al diagnosticar el tumor es clave describir sus características radiológicas, que determinan el tratamiento inicial de la enfermedad. Debe incluirse toda la información de los descriptores TNM y otros datos relevantes (tabla 1). En la enfermedad avanzada establecer radiológicamente la infiltración vascular es un criterio para descartar el tratamiento antiangiogénico.

## Criterios de valoración de la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón

### Escenarios terapéuticos en el cáncer de pulmón

La última versión RECIST 1.1 es el método universal para valorar radiológicamente la respuesta al tratamiento antitumoral del cáncer de pulmón, ya sea quimioterapia, radioterapia o nuevos tratamientos dirigidos<sup>33</sup>. Básicamente se enmarca en 3 situaciones terapéuticas posibles: 1) estadios iniciales (I-II) tratados con quimioterapia de inducción (antes de la intervención quirúrgica) o adyuvante (tras la resección); 2) enfermedad localmente avanzada (N2-N3) tratada con inducción (quimioterapia ± radioterapia), donde la respuesta terapéutica es trascendental para determinar el rescate quirúrgico, o tratamiento radical (quimioterapia + radioterapia) en tumores que no pueden intervenir; y 3) en la enfermedad avanzada (IV), para analizar la eficacia del tratamiento antitumoral con intención paliativa.

No obstante, en los últimos años ha habido cambios trascendentales en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado con la introducción de una nueva generación de fármacos de terapia molecular (TKI: erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib) o antiangiogénica (bevacizumab), con mecanismos de acción y patrones de respuesta muy

distintos a los de la quimioterapia y la radioterapia. A pesar de ello, la nueva versión revisada de los criterios unidimensionales RECIST 1.1 sigue siendo aplicable para estudiar la respuesta a estos nuevos tratamientos dirigidos<sup>33</sup>, aunque en muchas ocasiones no refleje fielmente la actividad antitumoral. Otro tratamiento para el cáncer de pulmón en fase incipiente de desarrollo es el inmunológico. Al igual que el molecular, la terapia inmunológica tiene un patrón de respuesta específico que sí se refleja en los criterios de respuesta inmunológica bidimensionales (*Immune-Related Response Criteria* [irRC])<sup>34</sup>. Estos criterios pretenden ser mejores que RECIST para valorar la respuesta inmunológica y se están aplicando en ensayos clínicos con inmunoterapia<sup>34</sup>.

## Aplicación de los criterios para evaluar la respuesta en tumores sólidos e incorporación al informe

El radiólogo integrado en equipos multidisciplinares dedicados al cáncer de pulmón debe ser capaz de aplicar RECIST para medir la carga tumoral en los estudios de TC y el grado de respuesta al tratamiento, porque son criterios muy utilizados en ensayos clínicos y en la práctica clínica, aunque con limitaciones en el caso de los nuevos fármacos citostáticos. La versión RECIST 1.1 simplifica la 1.0 al reducir el número de lesiones que medir, e incluye otras modificaciones que afectan al informe radiológico del estudio basal y de los estudios control, que deben realizarse con la misma modalidad y parámetros de imagen<sup>33,35-42</sup>.

### Informe radiológico del estudio basal

Debe incluir información de:

- La selección y diámetro máximo de las lesiones diana. Incluirá un máximo de 5 lesiones y 2 por órgano (en RECIST 1.0 eran un máximo de 10, y 5 por órgano<sup>33</sup>), eligiendo las mayores y más fácilmente reproducibles. Las lesiones deben ser medibles, es decir, deben tener un diámetro máximo  $\geq 10$  mm (asumiendo un grosor de corte  $\leq 5$  mm) en el plano axial. RECIST 1.1 admite medidas sagitales o coronales si las reconstrucciones son isotrópicas<sup>33</sup>.
- Las adenopatías. Se miden en el eje corto y pueden ser lesiones diana cuando miden  $\geq 15$  mm. También pueden serlo las metástasis óseas líticas o mixtas si tienen un componente de partes blandas medible. Las metástasis quísticas pueden ser diana, pero es preferible utilizar lesiones sólidas.
- La descripción del resto de las lesiones (no diana) sin medidas. Incluyen las lesiones medibles y no medibles, es decir, las de diámetro máximo  $< 10$  mm, adenopatías con eje corto  $\geq 10$  mm y  $< 15$  mm, ascitis, derrame pleural y pericárdico, linfangitis carcinomatosa, metástasis leptomeningeas, metástasis óseas sin masa de partes blandas, lesiones ya radiadas o con tratamiento local.
- La suma de los diámetros de las lesiones diana. Sirve de referencia para controles posteriores.

En la figura 2 se pueden observar lesiones diana y no diana en el estudio basal de un adenocarcinoma de pulmón.

### Informe radiológico de los estudios de seguimiento

Debe incluir información de:

**Tabla 1** Propuesta de informe radiológico inicial en cáncer de pulmón

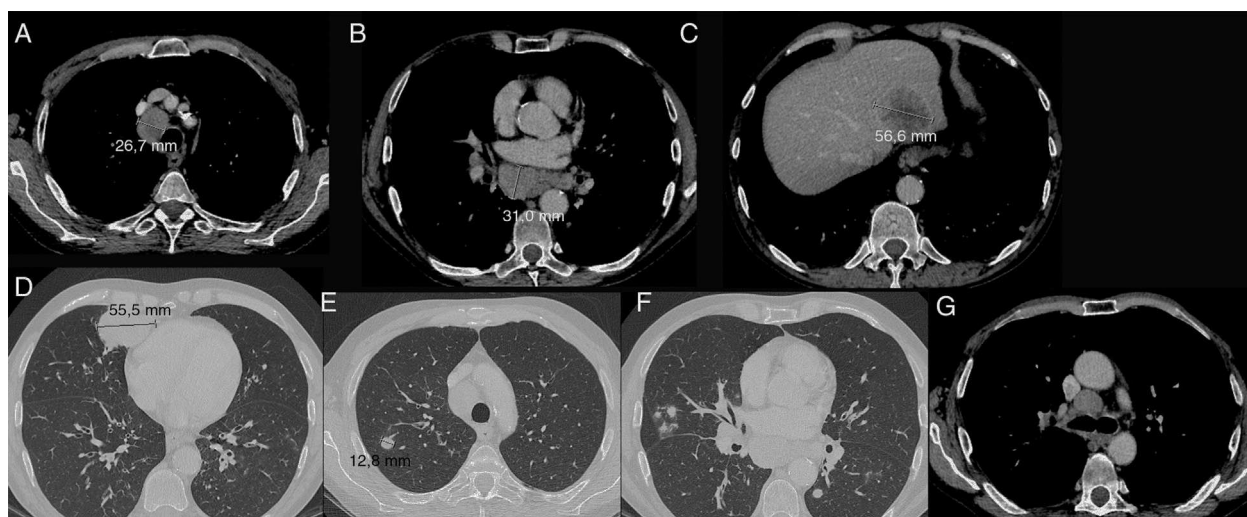
Solicitud de informe	
Especialista encargado: oncólogo, radioterapeuta, cirujano o neumólogo	
Parámetro descriptor	Características del informe
Motivo, tratamiento realizado e intención	1) Motivo (cribado, diagnóstico, valoración de respuesta) 2) Tratamiento realizado (cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamientos moleculares dirigidos) 3) Intención del tratamiento (rescate quirúrgico, radical, paliativo)
Características del tumor	1) Histología 2) TNM al diagnóstico 3) Características moleculares del tumor (EGFR, ALK)
Fecha de la imagen comparativa	Incluir en la petición la fecha de la prueba con la que deben compararse las imágenes (basal, previo al tratamiento o, en caso de enfermedad avanzada, la fecha de máxima respuesta RECIST 1.1)
Informe de evaluación	
Especialista encargado: radiólogo	
Parámetro descriptor T	<p>Características del informe</p> <p>1) Diámetro mayor en plano axial:</p> <p>a) En caso de nódulo pulmonar con vidrio deslustrado:</p> <p>i) Diámetro sin incluir el vidrio deslustrado</p> <p>ii) Diámetro incluyendo el vidrio deslustrado</p> <p>2) Afectación de vía aérea:</p> <p>a) afectación más proximal</p> <p>i) Tráquea</p> <p>ii) Bronquio principal a más de 2 cm de la carina</p> <p>iii) Bronquio principal a menos de 2 cm de la carina</p> <p>iv) Bronquio lobar</p> <p>v) Bronquio interlobar</p> <p>vi) Bronquio segmentario</p> <p>vii) Bronquio aferente</p> <p>3) Afectación arterial:</p> <p>a) Troncos arteriales supraaórticos</p> <p>b) Arteria aorta</p> <p>c) Arteria pulmonar</p> <p>i) Arteria pulmonar principal</p> <p>ii) Arteria pulmonar derecha o izquierda</p> <p>iii) Arteria lobar superior (tronco anterior) o interlobar</p> <p>iv) Ramas directas de arteria interlobar (lobar media/lingular o lobar inferior)</p> <p>v) Arterias segmentarias</p> <p>4) Afectación venosa:</p> <p>a) Vena cava superior</p> <p>b) Vena ácigos</p> <p>c) Vena pulmonar superior</p> <p>d) Vena pulmonar inferior</p> <p>e) Aurícula izquierda</p> <p>5) Infiltración grandes vasos (arteriales y/o venosos): sí/no/indeterminada</p>

Tabla 1 (Continuación)

	6) Infiltración periférica: a) Pleural b) Extrapleural/ pared torácica c) Ósea d) Transgresión cisural e) Mediastínica f) Pericárdica
	7) Nódulos adicionales: a) En mismo lóbulo b) En otro lóbulo homolateral
	8) Atelectasia/neumonitis a) Parte del pulmón b) Todo el pulmón
	9) Linfangitis a) cLy0 (no linfangitis) b) cLy1 (alrededor del tumor) c) cLy2 (a distancia en el mismo lóbulo) d) cLy3 (en otro lóbulo homolateral) e) cLy4 (en pulmón contralateral)
N	10) Cavitación: sí/no 1) Territorios ganglionares según clasificación TNM 7. <sup>a</sup> edición con ganglios de características sospechosas de malignidad (tamaño)
M	2) Afectación escalena/supraclavicular 1) Nódulo adicional en pulmón contralateral  2) Derrame pleural  3) Nódulo/engrosamiento pleural  4) Derrame pericárdico  5) Nódulo/engrosamiento pericárdico  6) Extrapulmonar (ganglionar alejada de los territorios N, suprarrenal, ósea, hepática, partes blandas, peritoneal...)

EGFR: factor de crecimiento epidérmico; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

- El diámetro máximo de las lesiones diana. Puede tener una orientación diferente a la del estudio basal. Si confluyen lesiones se medirá el diámetro máximo de la lesión resultante. En caso de fragmentación de la lesión diana se suman los diámetros máximos de las lesiones resultantes. Si una lesión disminuye tanto como para no poder medirse se la considera como de 5 mm. En el caso de las adenopatías se mide el eje corto, aunque sea < 10 mm (tabla 2).
- La necrosis de las lesiones. No se trata de un criterio de respuesta RECIST al tratamiento, pero se sugieren en su Apéndice III<sup>33</sup>.
- La respuesta al tratamiento. Suma de las lesiones diana y valoración cualitativa de las no diana.
- La progresión de las lesiones diana. Se parte de la medida menor obtenida durante el estudio (nadir) y RECIST 1.1<sup>33</sup>. Exige un aumento  $\geq 5$  mm y  $\geq 20\%$ .
- La aparición inequívoca de nuevas lesiones malignas. Se considera progresión de la enfermedad. RECIST 1.1 también considera progresión de la enfermedad las lesiones nuevas vistas con PET, no presentes en la TC basal y confirmadas mediante TC<sup>33</sup>. También se considera progresión la aparición de lesiones en áreas no incluidas en el estudio basal.
- La progresión de las lesiones «no diana» con estabilización o respuesta de las lesiones «diana». En este caso se aconseja una valoración cuidadosa por parte del oncólogo, por ejemplo, sobre la aparición de derrame pleural.



**Figura 2** Lesiones diana (A-E) y no diana (F y G) en estudio basal de adenocarcinoma de pulmón. A y B. Adenopatías mediastínicas medidas en el eje corto. C. Metástasis hepática. D. Masa en el lóbulo medio. E. Nódulo pulmonar metastásico; F. Múltiples nódulos pulmonares bilaterales. G. Adenopatía mediastínica. La suma de las lesiones diana es de 181 mm.

## Valoración de la respuesta tras radioterapia

### Neumonitis

Puede presentarse de uno a 6 meses después de la radioterapia torácica externa<sup>43-45</sup>. Se estima que entre el 13% y el 37% de los pacientes tratados con radioterapia radical desarrollan neumonitis clínicamente significativa que puede requerir tratamiento esteroideo.

### Fibrosis

Suele observarse en la zona irradiada de 6 a 12 meses después, a menudo sin signos previos de neumonitis rádica<sup>43,44</sup>. En la TC aparece una atelectasia con bronquiectasias por tracción limitada a la zona irradiada, que puede progresar hasta los 24 meses y desarrollar engrosamiento o derrame pleural. Para interpretarla es importante conocer la técnica de radioterapia empleada (fig. 3).

**Tabla 2** Propuesta de informe radiológico de seguimiento en cáncer de pulmón

*Recoger la medida de todas las lesiones diana, incluidas las adenopatías aunque disminuyan a menos de 10 mm de eje corto y su S. Incluir descripción de posible necrosis/cavitación*

*Interpretación radiológica de la respuesta de las lesiones diana*

RC: desaparición de todas las lesiones y todos los ganglios con eje corto < 10 mm

RP: reducción de  $S \geq 30\%$  respecto al estudio basal

EE: ni RP ni PE

PE: aumento de  $S \geq 20\%$  y  $\geq 5$  mm respecto a la menor suma obtenida en el seguimiento

*Interpretación radiológica de la respuesta de lesiones no diana*

RC: desaparición de todas las lesiones y todos los ganglios con eje corto < 10 mm

Ni RC ni PE: persistencia de lesiones

PE: aumento inequívoco de lesiones medibles y/o no medibles

*Lesiones de nueva aparición*

Sí → Progresión

No

Dudosa → valorar en próximo control

*Interpretación de respuesta global radiológica*

RC: RC de lesiones diana y no diana

RP:

RC de lesiones diana; lesiones no diana ni RC, ni PE o NE

RP de lesiones diana; lesiones no diana ni RC, ni PR o NE

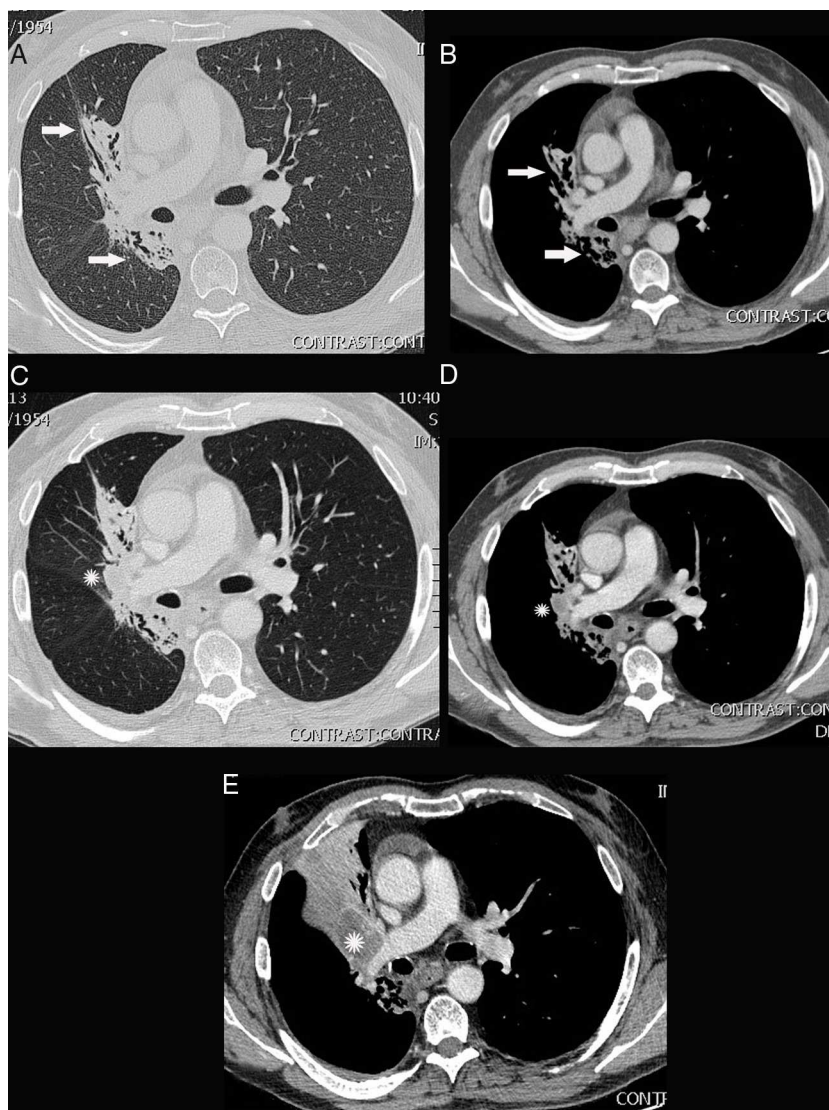
EE: EE de lesiones diana; no diana no PE/NE

PE: PE lesiones diana y/o PE lesiones no diana y/o nuevas lesiones

NE: lesiones diana NE

EE: enfermedad estable; NE: no evaluable; PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; S: suma.





**Figura 3** Fibrosis posradioterapia y posterior recidiva tumoral en un varón de 54 años tratado con quimiorradioterapia por carcinoma microcítico de pulmón. Estudios de tomografía computarizada (TC) multidetector con contraste intravenoso. A y B. Ventanas de pulmón (A) y de mediastino (B) de TC realizada 2 años tras la quimiorradioterapia. El paciente estaba en remisión completa. Se observa fibrosis posradioterapia con atelectasia y bronquiectasias por tracción delimitadas al campo irradiado (flechas). C y D. Ventanas de pulmón (C) y de mediastino (D) de TC realizada 3 años y 6 meses tras la quimiorradioterapia. Se observa una opacidad redondeada de densidad de tejidos blandos parahiliar derecha no visible en las TC previas seriadas, compatible con recidiva tumoral (asteriscos). No había otros hallazgos en la TC. E. Ventana de mediastino de estudio de TC realizado 3 años y 10 meses tras la quimiorradioterapia, donde se observa un marcado crecimiento de la masa hiliar derecha (asterisco) y atelectasia obstructiva asociada. También había metástasis hepáticas múltiples (no mostradas).

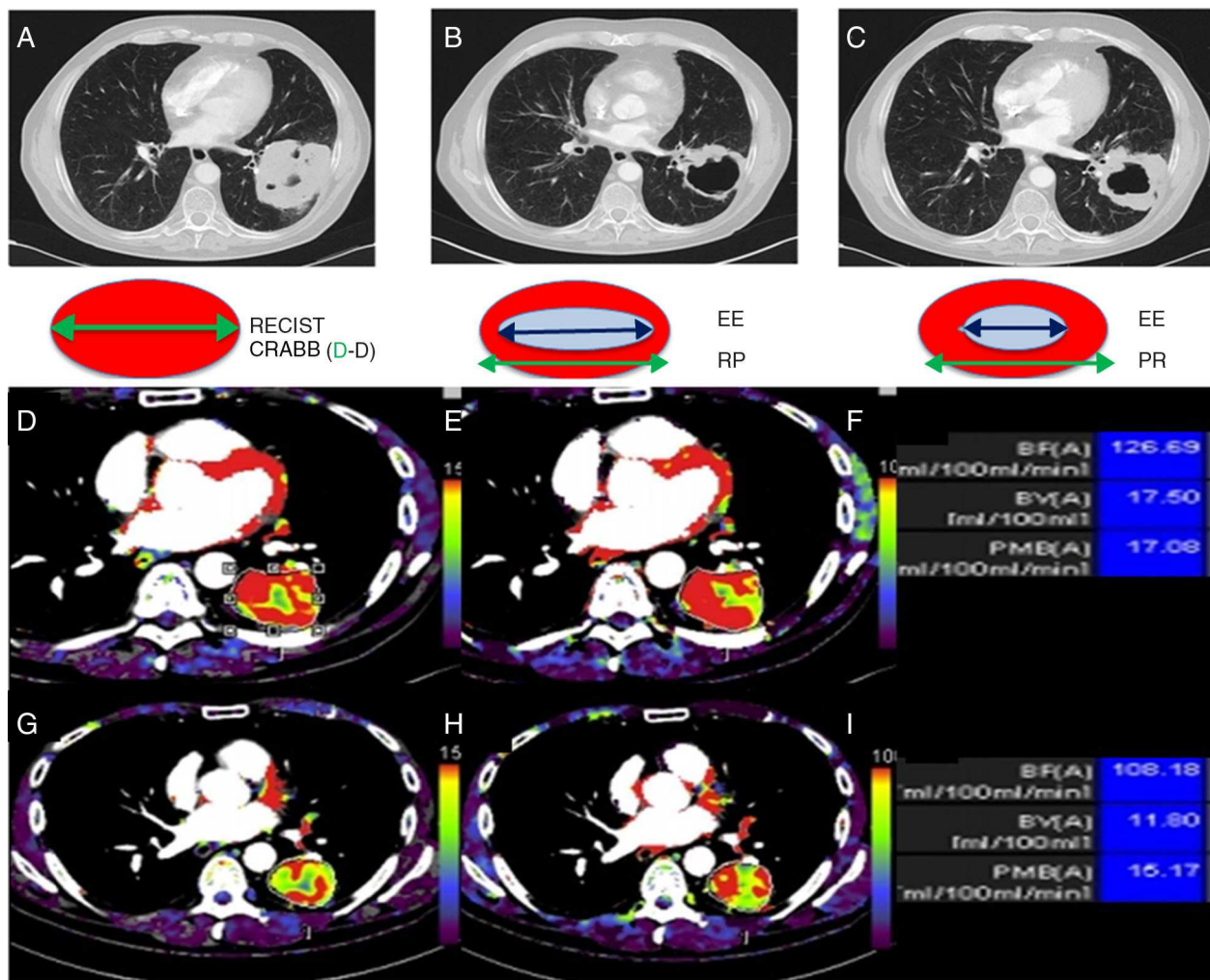
### Respuesta del tumor

Valorar mediante TC la evolución del tumor tras la radioterapia es difícil por la neumonitis o fibrosis circundantes. Es importante disponer de estudios anteriores técnicamente similares con contraste yodado. En los primeros meses la PET-TC no es útil porque puede haber falsos positivos por la neumonitis<sup>46</sup>. Cuando se consigue la remisión completa de la enfermedad es difícil detectar precozmente con TC una recidiva del tumor en las zonas irradiadas. Es importante comparar los estudios sucesivos porque la recidiva tumoral se caracteriza por la aparición o crecimiento de una opacidad de tejidos blandos dentro de la zona de fibrosis. En los

casos dudosos se puede realizar una PET-TC. La recidiva se manifiesta ahora como una hipercaptación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la zona irradiada.

### Situaciones especiales

Las terapias tumorales dirigidas son un gran avance para tratar el cáncer. Las terapias moleculares con medicamentos no citotóxicos pretenden interferir específicamente con las vías biológicas aberrantes implicadas en la génesis tumoral, al contrario que el efecto citotóxico generalizado de



**Figura 4** Diámetro RECIST y de Crabb y tomografía computarizada (TC) perfusión de masa pulmonar en LLI. A. Masa pulmonar en LLI con mínima cavitación en el que coinciden el diámetro medido con RECIST y mediante el método de Crabb. B. Tras el tratamiento se observa una importante cavitación de la masa pulmonar, que con RECIST (solo el tamaño tumoral) es enfermedad estable, mientras que mediante Crabb (diámetro RECIST menos el diámetro de la cavitación) es respuesta parcial. C. En un control posterior observamos que aumenta el componente sólido de la lesión, que corresponde a enfermedad estable con RECIST y progresión mediante Crabb.

TC perfusión de otra neoplasia pulmonar en LLI antes de empezar el tratamiento. D. Imagen de volumen sanguíneo. E. Imagen de flujo sanguíneo. F. Valores numéricos de volumen sanguíneo, flujo sanguíneo y permeabilidad. TC perfusión a los 10 días de iniciado el tratamiento antiangiogénico. G. Mapa de volumen sanguíneo. H. Flujo sanguíneo. I. Valores numéricos de volumen sanguíneo, flujo sanguíneo y permeabilidad. Se observa una disminución de todos los parámetros de perfusión sin cambios en el tamaño de la lesión según RECIST.

EE: enfermedad estable; PR: progresión; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RP: respuesta parcial.

la quimioterapia convencional. A pesar de algunas limitaciones, los criterios RECIST, basados en el tamaño tumoral, se aplican ampliamente y son bien aceptados para evaluar la respuesta de tumores sólidos tratados con quimioterapia citotóxica convencional<sup>47</sup>, pero no tienen en cuenta respuestas tumorales discretas de larga duración o estabilizaciones prolongadas de la enfermedad producidas por agentes como gefitinib, erlotinib y bevacizumab<sup>48</sup>. Los efectos de nuevos fármacos como los inhibidores de la angiogénesis y los antivascuales son más complejos que el simple cambio de tamaño. Estos fármacos producen frecuentemente necrosis y cavitación en el tumor sin un cambio significativo de

tamaño, por lo que RECIST subestima a menudo su efecto. Por ello, se han planteado alternativas para medir la respuesta tumoral utilizando nuevas técnicas como la imagen funcional y molecular.

#### Cavitación

Puede aparecer inicialmente en el cáncer de pulmón, especialmente en carcinomas escamosos, pero también en adenocarcinomas y es frecuente en tumores pulmonares tratados con fármacos antiangiogénicos. Un estudio que observó cavitación en el 24% de los pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos y en ninguno de los tratados con

quimioterapia clásica propuso utilizar el diámetro de Crabb como diámetro alternativo al del RECIST<sup>49</sup>. Consiste en restarle al del RECIST el diámetro máximo de la cavitación, lo que permite determinar mejor la respuesta de las lesiones diana al tratamiento<sup>49</sup> (fig. 4).

### Necrosis

En las lesiones puede también cambiar la atenuación por necrosis y hemorragia. Un estudio de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) con TC con contraste valoró la necrosis midiendo las unidades Hounsfield antes y después del tratamiento<sup>50</sup>. Con los resultados de este estudio se han propuesto unos criterios de respuesta (criterios de Choi) que incluyen la atenuación tumoral y se han incorporado en algunos estudios que valoran la respuesta pulmonar a los fármacos antiangiogénicos<sup>51</sup>.

### Perfusión

Existen múltiples técnicas de imagen funcional por TC, RM, PET o ultrasonidos<sup>47</sup>. En el cáncer pulmonar la técnica de imagen funcional más utilizada actualmente es la TC perfusión. Permite evaluar la vascularización tumoral analizando temporalmente los cambios de atenuación en los vasos sanguíneos y los tejidos, adquiriendo rápidamente series de imágenes con contraste intravenoso<sup>52</sup>. Los parámetros más utilizados son el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo y la permeabilidad, que se han relacionado patológicamente con la angiogénesis, la vascularización tumoral y la necrosis<sup>53-56</sup> y son útiles para valorar la respuesta tumoral en pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos<sup>57-59</sup>. Los últimos estudios coinciden en que la TC perfusión no es solo adecuada para valorar la respuesta al tratamiento, sino que puede predecir la respuesta terapéutica por su sensibilidad para detectar cambios precoces en la vascularización tumoral<sup>57-59</sup> (fig. 4). La limitación principal para extender su uso en ensayos clínicos es la heterogeneidad de los protocolos existentes y las diferencias entre las marcas comerciales. Recientemente se han publicado las primeras guías clínicas para unificar conceptos y establecer protocolos de TC perfusión en ensayos clínicos<sup>52</sup>.

### Periodicidad del seguimiento del paciente con cáncer de pulmón

Se trata de una cuestión controvertida que debe ser individualizada. En los pacientes intervenidos quirúrgicamente se recomienda seguirlos con TC cada 6-12 meses durante los 2 primeros años, y después anualmente<sup>60</sup>.

En el tratamiento de primera línea se recomienda evaluar la respuesta tumoral a las 9 o 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Según el criterio clínico individualizado puede hacerse un control tras 6 semanas, pero esto suele hacerse cuando se sospecha la progresión precoz de la enfermedad, toxicidad o cuando se quiere evaluar la respuesta antes de lo habitual por cualquier motivo.

No está muy claro cuál es el mejor seguimiento clínico y radiológico una vez finalizado el tratamiento antineoplásico del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, porque los datos publicados son limitados. El seguimiento debe basarse fundamentalmente en la decisión terapéutica

planificada cuando progresa la enfermedad<sup>61</sup>. Los pacientes no subsidiarios de tratamiento oncológico activo en líneas sucesivas de tratamiento no se seguirán con pruebas radiológicas adicionales. Dada la mejora de la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia en segunda línea, y que solo un 60-65% de pacientes llegan a ser tratados con ella por la naturaleza agresiva de este tumor, es necesario seguirlos estrechamente tras finalizar el tratamiento quimioterápico de primera línea. Se recomienda realizar una evaluación clínica y/o radiológica 6 semanas después de haber finalizado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 semanas para empezar precozmente la terapia de segunda línea.

### Conclusiones

La TCMD es la técnica de elección para estudiar el cáncer de pulmón. Debe hacerse con contraste intravenoso para valorar las estructuras vasculares, mediastínicas y el abdomen en fase portal. El informe radiológico debe incluir una valoración completa de los descriptores TNM. Se debe describir exhaustivamente la localización, medida, afectación de estructuras adyacentes y potencial invasión vascular por el tumor primario. La TC también es el método de elección para evaluar la respuesta terapéutica aplicando la última versión RECIST 1.1. Es preciso evaluar la respuesta en las lesiones diana y no diana, describir si hay nuevas lesiones y hacer una interpretación global. Por ello, los oncólogos deben aportar la información necesaria del paciente, del tipo de enfermedad y de los tratamientos recibidos. Por otro lado, en pacientes con inmunoterapia deben aplicarse también los criterios de respuesta inmunológica bidimensionales irRC. Finalmente, aunque la periodicidad del seguimiento de la respuesta tumoral es un tema controvertido, se recomienda hacer una primera valoración 6-12 semanas después de iniciar el tratamiento y luego cada 6-12 semanas después de haber finalizado el tratamiento. En cualquier caso, el tipo de seguimiento se basará fundamentalmente en la decisión terapéutica planificada cuando la enfermedad progrese.

### Financiación

La SEOM y la SERAM agradecen el apoyo financiero de este proyecto mediante becas sin restricción de AstraZeneca, Novartis y Roche.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que, en el momento de la redacción y revisión del texto, desconocían el nombre de los laboratorios que han apoyado económicamente este proyecto, por lo que este apoyo no ha influido en el contenido de este artículo.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la asistencia editorial de Ana Martín de HealthCo (Madrid, España) en el desarrollo de este manuscrito.



## Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC; 2012.
2. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol*. 2014;32:973–82.
3. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F, Mennini ML, Serra G, Gori B, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: Initial experience. *Radiology*. 2011;259:574–82.
4. Yuan X, Zhang J, Quan C, Cao J, Ao G, Tian Y, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with first-pass dual-input perfusion CT. *Eur Radiol*. 2013;23:2469–74.
5. BaumueLLer S, Winklehner A, Karlo C, Goetti R, Flohr T, Russi EW, et al. Low-dose CT of the lung: Potential value of iterative reconstructions. *Eur Radiol*. 2012;22:2597–606.
6. Lu GM, Zhao Y, Zhang LJ, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:S40–53.
7. Directiva 2013/59 Euratom del consejo de 5 de diciembre de 2013 por la que se establecen las normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes y se derogan las directivas 89/618 Euratom, 97/43 Euratom, 96/29 Euratom, 97/43 Euratom y 2003/122 Euratom. Art 60/61. Diario oficial de la unión europea 17 de enero 2014.
8. Hurwitz LM, Reiman RE, Yoshizumi TT, Goodman PC, Toncheva G, Nguyen G, et al. Radiation dose from contemporary cardiographic multidetector CT protocols with an anthropomorphic female phantom: Implications for cancer induction. *Radiology*. 2007;245:742–50.
9. Yilmaz MH, Albayram S, Yasar D, Ozer H, Adaletli I, Selcuk D, et al. Female breast radiation exposure during thorax multidetector computed tomography and the effectiveness of bismuth breast shield to reduce breast radiation dose. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:138–42.
10. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;112:333–40.
11. Pahade JK, Litmanovich D, Pedrosa I, Romero J, Bankier AA, Boisselle PM. Quality initiatives: Imaging pregnant patients with suspected pulmonary embolism: What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2009;29:639–54.
12. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Bloch-Morot E, Cercueil JP, Metge L, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: A study of 38 cases. *Eur J Radiol*. 2011;77:495–501.
13. Liccardi G, Lobefalo G, di Florio E, di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18:1–11.
14. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on contrast media. Version 8.1 [consultado Sep 2014]. Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines/>
15. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 [consultado Jul 2014]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0100866>
16. Alexopoulos E, Spargias K, Kyrzopoulos S, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am J Med Sci*. 2010;339:25–30.
17. Jost G, Pietsch H, Lengsfeld P, Hutter J, Sieber MA. The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agents on renal elimination. *Invest Radiol*. 2010;45:255–61.
18. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136:260–71.
19. Nair A, Klusmann MJ, Jageesvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: Rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics*. 2011;31:215–38.
20. Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest*. 2003;123:458–62.
21. Fibla JJ, Cassivi SD, Brunelli A, Decker PA, Allen MS, Darling GE, et al. Re-evaluation of the prognostic value of visceral pleura invasion in Stage IB non-small cell lung cancer using the prospective multicenter ACOSOG Z0030 trial data set. *Lung Cancer*. 2012;78:259–62.
22. Kawase A, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1784–8.
23. Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, Moran JF, Levitt RG, Sagel SS. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology*. 1985;157:191–4.
24. Bandi V, Lunn W, Ernst A, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJ. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: A prospective study. *Chest*. 2008;133:881–6.
25. Barlesi F, Balleyguier C, Besse B, Bonodeau F, Brenac F, Corneloup O, et al. Inter- and intraobserver consistency in assessing eligibility for bevacizumab (BVZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with centrally located tumors. *Ann Oncol*. 2010;21:1682–6.
26. Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ, Molina PL, Emami B, Roper CL, et al. Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology*. 1989;173:37–42.
27. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Towers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology*. 1994;190:841–6.
28. Reck M, Barlesi F, Crino L, Henschke CI, Isla D, Stiebeler S, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: A consensus report from a panel of experts. *Ann Oncol*. 2012;23:1111–20.
29. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:26–9.
30. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest*. 2007;132:1785–2015.
31. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:568–77.
32. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009;64:139–43.
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
34. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7412–20.
35. Cervera Deval J. RECIST and the radiologist. *Radiologia*. 2012.

36. Chalian H, Tore HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: Comparison of RECIST versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*. 2011;31:2093–105.
37. Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, Hwang HS, Lee JW, Park K, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: Proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer*. 2011;73:63–9.
38. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Yeap BY, Cioffredi LA, Yap JT, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: Comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:W221–8.
39. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:281–9.
40. Van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: Implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456–67.
41. Yaghmai V, Miller FH, Rezai P, Benson AB 3rd, Salem R. Response to treatment series: Part 2, tumor response assessment using new and conventional criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:18–27.
42. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.
43. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics*. 2011;31:771–89.
44. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: A timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol*. 2011;79:147–54.
45. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer-a systematic review. *Radiother Oncol*. 2004;71:127–38.
46. Decker RH, Wilson LD. Advances in radiotherapy for lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29:285–90.
47. Desai IM, van Herpen CM, van Laarhoven HW, Barentsz JO, Oyen WJ, van der Graaf WT. Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:309–21.
48. Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: If you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol*. 2004;22:4442–5.
49. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: Impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:404–10.
50. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:1753–9.
51. Lee HY, Lee KS, Hwang HS, Lee JW, Ahn MJ, Park K, et al. Molecularly targeted therapy using bevacizumab for non-small cell lung cancer: A pilot study for the new CT response criteria. *Korean J Radiol*. 2010;11:618–26.
52. Miles KA, Lee TY, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*. 2012;22:1430–41.
53. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Chen HJ, Sun JY, Lu YR. Peripheral lung carcinoma: Correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer*. 2008;61:44–53.
54. Ma SH, Le HB, Jia BH, Wang ZX, Xiao ZW, Cheng XL, et al. Peripheral pulmonary nodules: Relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC Cancer*. 2008;8:186.
55. Spira D, Neumeister H, Spira SM, Hetzel J, Spengler W, von Weyhern CH, et al. Assessment of tumor vascularity in lung cancer using volume perfusion CT (VPCT) with histopathologic comparison: A further step toward an individualized tumor characterization. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37:15–21.
56. Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin MC, Scherpereel A, Mensier E, Jaillard S, et al. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology*. 2010;257:863–71.
57. Fraioli F, Anzidei M, Serra G, Liberali S, Fiorelli A, Zaccagna F, et al. Whole-tumour CT-perfusion of unresectable lung cancer for the monitoring of anti-angiogenetic chemotherapy effects. *Br J Radiol*. 2013;86:20120174.
58. Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM, van Kuijk C, Ollers MC, de Ruyscher D, et al. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: A new method of monitoring treatment? *Eur Radiol*. 2010;20:2890–8.
59. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, Duhamel A, Deken V, Klotz E, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol*. 2013;23:2127–36.
60. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Non-small cell lung cancer. Version 3.2014 [consultado May 2014]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
61. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7, vii56–64.