



Trabajos Investigación

Evaluación no invasiva de la significancia funcional de las lesiones coronarias mediante Quantitative Flow Ratio (QFR). Validación con Reserva de Flujo Fraccional (FFR).

Alberto Fuensalida¹, Francisco Vergara^a, René Hameau², Jorge Quitra^a, Pablo Sepúlveda¹, Alejandro Martínez¹, Edith Valenzuela^a, Gonzalo Martínez.¹

1. Cardiólogo Intervencionista. División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Cardiología Intervencional, Hospital Las Higueras, Talcahuano.

a. Tecnólogo Médico, Centro Terapia Endovascular, Hospital Clínico UC-Christus.

Recibido el 16 de octubre 2020 / Aceptado el 22 de abril 2021

Rev Chil Cardiol 2021; 40: 96-103

Introducción: La evaluación de lesiones coronarias mediante Reserva de Flujo Fraccional (FFR), es de elección para determinar su significancia funcional en el laboratorio de hemodinamia. La razón de flujo cuantitativo (Quantitative Flow Ratio, QFR) es una nueva técnica no invasiva para la evaluación de la significancia funcional de una estenosis coronaria, basada en el análisis de flujo a partir de la coronariografía diagnóstica, sin necesidad de hiperemia ni de la introducción de insumos adicionales.

Objetivo: evaluar la correlación y valor predictivo del QFR comparado con FFR.

Métodos: se seleccionaron arterias que contaban con medición de FFR realizados en nuestro centro y se analizó retrospectivamente el QFR a partir de las coronariografías de dichos estudios. Se excluyó lesiones de tronco y lesiones ostiales. La medición de FFR fue realizada con guía de presión ubicada distal al segmento afectado, mediante hiperemia con adenosina intracoronaria o intravenosa en infusión. Para el análisis de QFR se utilizan 2 proyecciones angiográficas ortogonales del vaso a interrogar con una separación de más de 25° entre ellas; ambas proyecciones deben coincidir en el eje para un correcto análisis. El análisis fue realizado por dos operadores, ciegos al resultado del FFR, utilizando el software QAngioXA (Medis ®, Netherland)

Resultados: se analizaron 35 arterias, 57,1% Descen-

dente Anterior (ADA), 20% Circunfleja (ACF) y 20% Derecha (ACD). El FFR promedio fue de $0,83 \pm 0,092$ y 34,2% tuvieron como resultado un $FFR \pm 0,80$. El análisis retrospectivo del QFR se pudo realizar en 27 arterias; en las 8 restantes (22,9%) no fue posible su realización, ya sea por imágenes insuficientes o falta de perpendicularidad del segmento. El QFR promedio fue de $0,81 \pm 0,118$. Hubo una buena correlación entre QFR y FFR ($r = 0,758$; $p < 0,001$), y excelente concordancia entre las dos medidas (diferencia de medias $0,0042 \pm 0,0646$, 95%; $p = 0,74$). Asimismo, en la medición del QFR existió una buena correlación Inter observadores ($r = 0,627$, $p < 0,05$). Sólo en 7,4% de las arterias hubo discordancia entre ambas mediciones: $FFR > 0,8$ pero $QFR \pm 0,8$ en 3,7%; y $FFR \pm 0,8$ y $QFR > 0,8$ en 3,7%. Así, el QFR tuvo una Sensibilidad: 90,9%, Especificidad: 93,8%; Valor Predictivo Positivo: 90,9%; Valor Predictivo Negativo: 93,8%; Likelihood Ratio Positivo: 14,55 y Likelihood Ratio Negativo: 0,1. La curva ROC mostró un área bajo curva: 0,923; 95% IC: 0,801-1,00.

Conclusión: Los resultados del QFR en nuestra serie son similares a las mediciones de FFR. El uso de QFR podría ser una alternativa, rápida, económica y segura, en la evaluación fisiológica de lesiones coronarias. Se requieren mayores estudios clínicos para comprobar estos resultados.

Correspondencia:
Dr. Alberto Fuensalida
ajfuensalida@uc.cl



Functional significance of coronary artery lesions evaluated by Quantitative Flow Ratio (QFR): a comparison Fractional Flow Reserve (FFR)

Background: FFR is a gold standard used evaluate the severity of coronary artery lesions. QFR is a new non invasive technique for the same purpose based on the analysis of flow directly derived from routine coronary angiography, without additional intervention and with no induction of hyperemia. The aim was to compare the results obtained by QFR to those obtained by FFR in terms of its predictive value.

Method: Retrospective analysis of FFR measurements in routine coronary angiographic studies were compared to results obtained by means of QFR. Main left lesions were excluded. FFR was evaluated using pressure guides across the lesion under hyperemia induced by intracoronary or intravenous adenosine. Two orthogonal projections with no more than 25° difference between them were analyzed. The analysis was performed by two independent and operators blind to the results of FFR. The QAngioXA (Medis ®, Netherland) software was used in the analysis. Results: 35 coronary arteries were analyzed: LAD 57.1%, RCA 20.9%; Cx 20%. QFR was available for

27 arteries, the rest being discarded due to inadequate orientation of the artery. Mean QFR was 0.81 (SD 0.118). Mean difference between QFR and DD FFR was 0,04 (SD 0,006) (NS). Interobserver correlation was good ($r=0.95$, $P 0.07$). In only 7.4% of arteries there was a notable though not statistically significant difference between FFR and QFR, either due to under estimation or overestimation of lesion severity by QFR compared to FFR. Using FFR as a gold standard method QFR revealed sensitivity 90.9%, specificity 93.8%, The respective numbers for either positive or negative predictive values were the same. Area under the ROC curve was 0.923 (95% C.I. 0.01-1.00).

Conclusion: this study reveals similar results of QFR compared to FFR in the estimation of coronary lesion severity. Given that QFR is a significantly less invasive and less expensive method than FFR, it may lead to an increased use of flow analysis in the determination of coronary artery lesion severity.

Keywords: coronary angiography; physiology, coronary; angioplasty; fractional flow reserve.



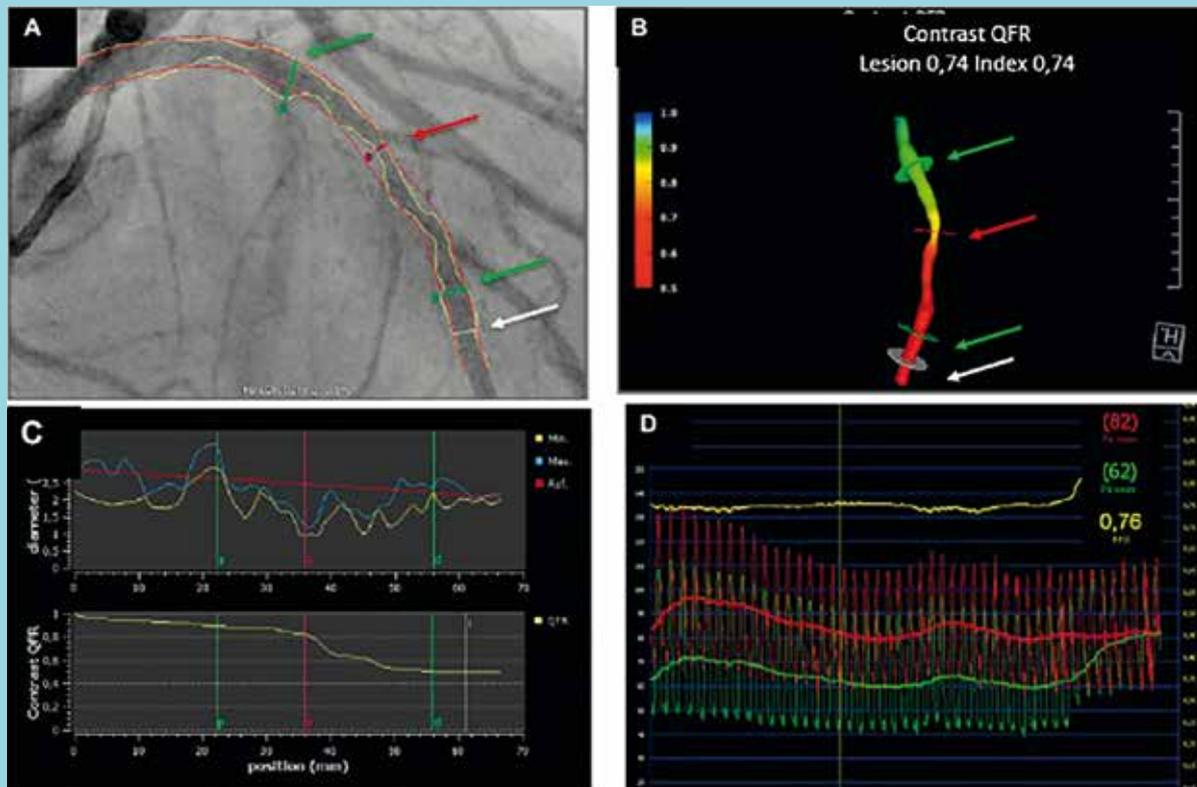
Introducción:

Se sabe que existe una discordancia importante entre la severidad anatómica angiográfica de las lesiones coronarias definidas por el operador y aquella evaluada mediante análisis cuantitativo angiográfico (Quantitative Coronary Angiography, QCA)^{1,2}. Además, la sola evaluación anatómica difiere del análisis funcional ya que no refleja la significancia fisiológica de la estenosis, sobre todo en lesiones intermedias (estenosis de 50 a 70%)^{3,4}. La evaluación funcional de lesiones con Reserva de Flujo Fraccional (FFR) y otros índices de reposo (Ej: iFR), son de elección para la evaluación de la significancia funcional y para toma de decisiones en el laboratorio de hemodinamia, habiendo demostrado una disminución de eventos cardiovasculares en el seguimiento, gracias a una identificación apropiada de aquellos pacientes que se benefician de una intervención percutánea.^{5,6}

Sin embargo, estas técnicas requieren una instrumentación adicional de las arterias coronarias, con mayor uso

de recursos, uso de agente vasodilatador para medición en hiperemia (adenosina o isosorbide), aumentando el malestar asociado al procedimiento y el riesgo potencial de lesión del vaso, especialmente, en ramas distales y tortuosas y, requiriendo un mayor tiempo de radioscopia. Además, los trazados son ocasionalmente de difícil interpretación, sea por presencia de “drift” u ondas anormales⁷. Esto ha determinado que la utilización de estas mediciones sea infrecuente, a pesar de su beneficio clínico y económico demostrado⁸. Es así como se establece la necesidad de contar con una herramienta confiable, rápida, precisa y que evite la instrumentación adicional para catalogar las lesiones en la sala de hemodinamia. La razón de flujo cuantitativo (Quantitative Flow Ratio, QFR) es una nueva técnica para la evaluación de la significancia funcional de una estenosis, basada en el análisis de flujo a partir de un modelado en 3-dimensiones de la coronariografía diagnóstica (Figura 1, A y B) y el conteo de cuadros TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarc-

Figura 1.



(A) Coronariografía de arteria descendente anterior y análisis de Angiografía cuantitativa (QCA), lesión se muestra en flecha roja. (B) Modelo en 3-D generado por el sistema y análisis por color de QFR virtual en cada segmento; las flechas verdes indican los límites de la lesión, la flecha roja el segmento de mayor estenosis y la flecha blanca QFR distal (Index, que se puede ajustar a cualquier lugar que se quiera evaluar). (C) La curva superior muestra los diámetros del vaso, el largo y la línea de referencia (roja), permite ajustar los límites de la lesión (líneas verdes) para tener las medidas específicas de esta; la curva inferior muestra el “pullback” virtual de FFR. (D) Curva de FFR realizado al mismo paciente, mediante hiperemia con adenosina.



tion), sin necesidad de inducir hiperemia^{9,10}. Experiencias iniciales en Asia y Europa han mostrado una buena correlación de esta técnica con FFR. A la fecha, no se han reportado estudios de validación a nivel latinoamericano. De este modo, el objetivo de este estudio es presentar nuestra experiencia inicial con esta técnica y su validación con el gold estándar actual mediante FFR.

Métodos:

Se seleccionaron pacientes en los que se realizó medición de FFR según criterio clínico definido al momento de realizar el procedimiento. En forma retrospectiva, se analizó el QFR a partir de las coronariografías previas. Se excluyeron lesiones de tronco, lesiones ostiales y puentes coronarios ya que para ellas el sistema no tiene parámetros validados para realizar dichos cálculos. Sólo se incluyeron mediciones de pacientes con enfermedad coronaria estable o con análisis diferido de una segunda lesión, no culpable, en un paciente con infarto miocárdico; es decir, no se incluyó el análisis de lesiones culpables de un síndrome coronario agudo. La medición de FFR fue realizada con guía de presión Certus® con sistema RadiView (St Jude Medical, Minnesota), la hiperemia fue inducida con adenosina intracoronaria (100-200 mcg) o intravenosa en infusión continua (150-200 mcg/kg/min), según preferencia del operador y en todos se logró hiperemia. El punto de corte establecido como positivo fue $\pm 0,8$. Para el análisis de QFR se utilizaron 2 proyecciones ortogonales del vaso a interrogar con una separación de más de 25° entre ellas. En ambas proyecciones se mantuvo el eje del vaso. Además, para obtener un correcto análisis, se efectuó una inyección continua de medio de contraste y no se realizó paneo. El análisis fue realizado en un servidor, por dos operadores diferentes, ciegos al resultado del FFR. Se utilizó el software QAngioXA (Medis®, Netherland); el punto de corte considerado positivo fue $\pm 0,8$, según lo descrito⁹⁻¹¹.

Las variables continuas se expresaron con la media \pm desviación estándar si su distribución era normal, o con mediana y rango intercuartílico cuando no lo eran. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las características clínicas se analizaron “por paciente” y las mediciones “por vaso”. El grado de asociación de las diferentes variables se evaluó mediante el coeficiente de correlación R (Pearson). La concordancia entre FFR y QFR fue evaluada por curva Bland-Altman. Se estimó el rendimiento diagnóstico mediante tabla de contingencia 2x2 y evaluación de curva ROC. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión

21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados:

Entre Abril de 2018 y Octubre 2019 se seleccionaron 35 mediciones de FFR, realizadas en 21 pacientes. La edad promedio fue $68 \pm 9,4$ años; 67% tenía antecedente de HTA, 29% de DM2, 10% de Infarto previo y 14% de angioplastia previa. El 52% de los casos se presentaron como cuadros crónicos y el resto como estudio de vaso no culpable en contexto de síndrome coronario agudo. La distribución de arterias evaluadas fue: 57,1% Descendente Anterior (ADA), 20% Circunfleja (ACF) y 20% Derecha (ACD).

Los vasos interrogados tuvieron en promedio un diámetro de estenosis (DS%) de $51,3 \pm 11,3$ % y su diámetro luminal mínimo (DLM) de $1,28 \pm 0,52$ mm. El FFR promedio fue $0,83 \pm 0,092$, y 34,2% de los resultados fueron positivos con FFR $\geq 0,80$. Los resultados positivos correspondieron a 45% de las interrogaciones de ADA, 15% de ACF y 15% de ACD (Tabla 1).

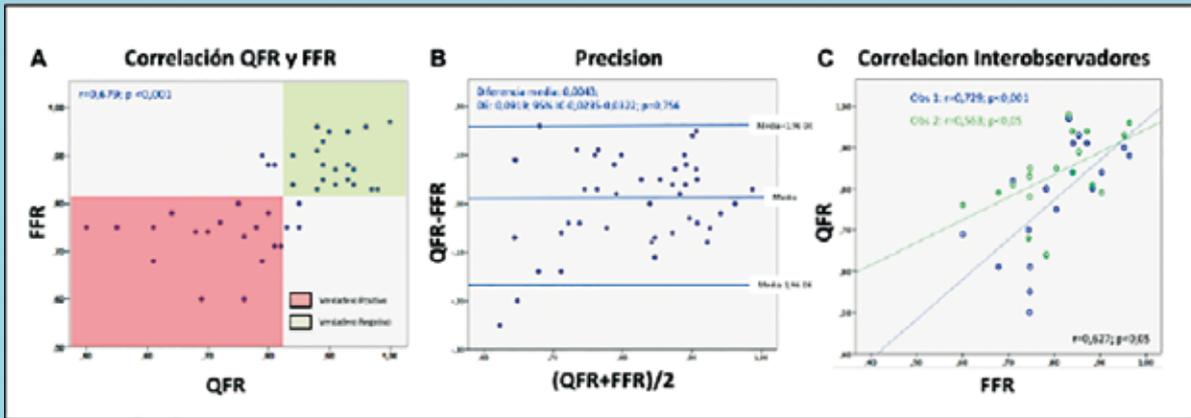
Tabla 1. Características de las lesiones (n=35)

Arteria Índice	
Arteria Descendente Anterior	57,1%
Arteria Circunfleja	20%
Arteria Coronaria Derecha	20%
Arteria Diagonal	2,9%
FFR (media \pm DE)	0,83 \pm 0,092
Porcentaje de diámetro estenosis, %	51,3 \pm 11,3
Porcentaje de Área de Estenosis, %	61,6 \pm 16,6
Diámetro de referencia del vaso, mm	2,58 \pm 0,68
Diámetro luminal mínimo (DLM), mm	1,28 \pm 0,52
Área luminal mínima (ALM), mm ²	1,6 [0,9-2,7]
Volumen de Placa intraluminal, mm ³	28,9 [11,2-58,2]

Se logró el análisis de QFR en 27 de los 35 vasos estudiados (77,1%). En los 8 restantes no fue posible el análisis retrospectivo, ya sea por imágenes insuficientes (presencia de solo una proyección o con menos de 25° de diferencia ortogonal) o por imágenes que no permitían una adecuada perpendicularidad del segmento con la estenosis, dado por acortamiento o sobreposición de otros vasos. En los vasos analizados, el QFR promedio fue $0,81 \pm 0,11$ (Figura 1, B y C). Hubo una buena correlación entre QFR y FFR ($r = 0,679$; $p < 0,001$), y excelente concordancia entre las dos medidas (diferen-



Figura 2.



(A) Correlación de FFR y QFR. (B) Curva de Bland-Altman demostrando una buena concordancia entre ambas medidas. (C) Correlación Inter observadores.

cia de medias $0,0043 \pm 0,0919$, 95%; $p=0,756$). Asimismo, existió una buena correlación Inter observadores ($r=0,627$, $p<0,05$) (Figura 2).

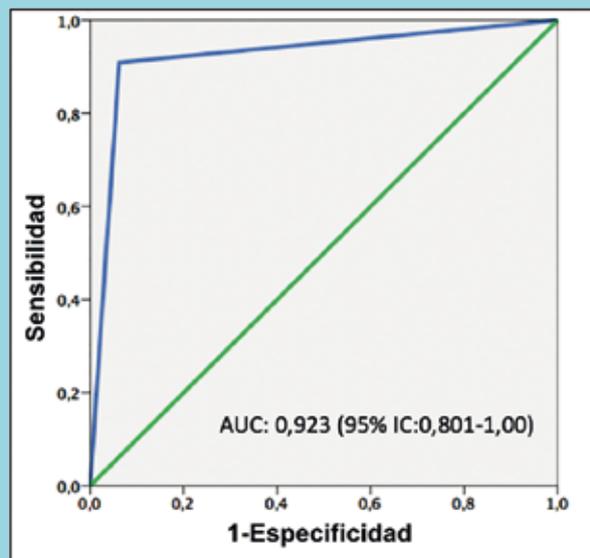
El rendimiento diagnóstico se evaluó tomando FFR como gold estándar y promediando las mediciones de QFR realizadas de forma independiente por los 2 operadores. La precisión diagnóstica de QFR por vaso fue de 92,6%. Hubo discordancia entre ambas mediciones en el 7,4% de los casos: $FFR > 0,8$ con $QFR \pm 0,8$ en 3,7% (falso positivo); y $FFR \pm 0,8$ con $QFR > 0,8$ en 3,7% (falso negativo). Así, la sensibilidad de QFR fue 90,9%, la especificidad 93,8%, el valor predictivo positivo 90,9%, y el valor predictivo negativo 93,8%. El Likelihood Ratio Positivo fue 14,55 y el negativo 0,1. La curva ROC demostró un excelente resultado (Área bajo curva: 0,923; 95% IC: 0,801-1,00) (Figura 3).

Se analizaron aquellos pacientes, considerados en el "área gris", con QFR entre 0,75 y 0,85. En ellos la exactitud diagnóstica fue 60%, con una sensibilidad 50% y especificidad 66,7%. Al analizar el QFR con un punto de corte de 0,85, se obtuvo una sensibilidad 100%, y especificidad 81,3%. A su vez, con un punto de corte de 0,75 se obtuvo una sensibilidad 81,8% y especificidad 100%. Por lo tanto, en pacientes fuera de esta área gris, la exactitud de la medición llega a 100%, con sensibilidad y especificidad 100%. (Tabla 2).

Discusión:

Esta es la primera experiencia nacional con el uso de QFR. En comparación con FFR, esta nueva técnica se asoció a una alta capacidad diagnóstica, demostrando

Figura 3.



Curva ROC de sensibilidad y especificidad el QFR.

una significativa correlación y escasa variabilidad inter observador. Estas características la hacen una alternativa potencial al uso rutinario de FFR para determinar la significancia fisiológica de lesiones coronarias, sin necesidad de otros procedimientos o requerimiento adicional de insumos.

Los primeros intentos de realizar un análisis funcional de acuerdo a la angiografía se basaron en modelos de flujo asociados al análisis cuantitativo (QCA)¹⁰. Al inicio, se utilizaban 2 imágenes angiográficas bajo inducción de hi-



Tabla 2. Rendimiento Diagnóstico del QFR

	QFR \leq 0,8	0,75 \leq QFR \leq 0,85 Área Gris	QFR $>$ 0,85	QFR $>$ 0,75
Exactitud	92,6%	60%	88,8%	92,6%
Sensibilidad	90,9%	50%	100%	81,8
Especificidad	93,8%	66,7%	81,3%	100%
VPP	90,9%	50%	78,6%	100%
VPN	93,8%	66,7%	100%	88,9%
LR+	14,55	1,5	5,33	-
LR-	0,1	0,75	0	0,18

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR+: Likelihood ratio positivo; LR-: Likelihood ratio negativo.

peremia, se realizaba una reconstrucción en 3 dimensiones del vaso y se permitía un “pullback” virtual de todas las ramas del vaso elegido. Este método fue validado y considerado superior al análisis mediante QCA para definir lesiones significativas¹⁰. Como limitación, esta técnica requería la reconstrucción de todas las ramas, ya que al ignorarlas disminuía la certeza diagnóstica¹². Además, necesitaba también inducción de hiperemia.

La segunda generación de QFR vino a solucionar estas dificultades. Mediante el análisis de las imágenes obtenidas en un angiógrafo convencional, se requieren 2 imágenes cine angiográficas ortogonales con una angulación mayor a 25° entre ellas. En un modelo en 3D del vaso interrogado las imágenes se reconstruyen y se ajustan según el conteo de cuadros modificado para determinar el valor sin necesidad de inducir hiperemia⁹. Esta técnica fue estudiada en el FAVOR Pilot Study⁹. En este estudio se evaluaron 3 modalidades: un QFR de flujo fijo (sin conteo de cuadros), QFR con flujo de contraste (usando conteo de cuadros) y QFR asociado a hiperemia con adenosina. Se confirmó la superioridad de la técnica de QFR sobre el análisis anatómico de las estenosis basado en QCA y además se comprobó que el análisis con ajuste según conteo de cuadros era superior al análisis basado solamente en el modelo 3D obteniendo además los mismos resultados que el modelo asociado a hiperemia^{9,10}.

Validación de QFR con FFR

La validación de este método con el gold estándar actual (FFR), viene de los estudios FAVOR II China y FAVOR II Europe/Japan. En el primero se enrolaron 308 pacientes en los que se realizó medición de FFR y QCA

y se estimó de manera ciega a los operadores el QFR. Este estudio demostró una buena correlación entre FFR y QFR^{11,13}. La exactitud diagnóstica fue 86,5% a 92% por vaso evaluado, con sensibilidad 86,9% a 94,6% y especificidad 88% a 91,7%, muy superiores al análisis por QCA, incluso excluyendo a los pacientes con estenosis entre 40% y 80%¹¹. En nuestro estudio se observó una buena concordancia y dispersión entre ambas medidas tanto en el análisis con curva Bland-Altman como en la correlación Pearson (Figura 2, Ay B). El rendimiento diagnóstico de nuestra serie alcanzó una sensibilidad 90,9% y especificidad 93,8%.

Dada la naturaleza retrospectiva de nuestra serie no fue posible la medición de QFR en el 22,9% de los pacientes, comparable al 18% reportado en un metanálisis previo¹⁴. Esto ocurre por imágenes insuficientes (proyección ortogonal con menos de 25° de separación, no perpendicularidad del segmento, por acortamiento o superposición de vasos. De este modo, para utilizar correctamente esta herramienta deben adquirirse las imágenes con la correcta disposición de las arterias coronarias para el análisis de QFR. Esto es sencillo cuando la herramienta es utilizada de forma prospectiva o en forma clínica rutinaria.

El objetivo de esta técnica es poder realizar un análisis sin demora durante la coronariografía diagnóstica. Esto fue evaluado en el estudio FAVOR II Europe-Japan¹³, lográndose el estudio exitoso del segmento en 97% de los casos, con una demora de 4,8 min (Rango Intercuartiles: 3,5-6,0 min) vs 7 min (RIC: 5-10 min) que se demoró FFR (desde introducción de la guía hasta chequear el “drift”). Además, con un alto rendimiento diagnóstico. El objetivo de nuestro estudio fue validar la técnica a nivel local, de modo que el análisis de las imágenes fue retrospectivo. Sin embargo, la tecnología se encuentra habilitada para el análisis al momento de realizar el estudio coronario.

En nuestros datos, observamos un comportamiento similar en cuanto a la denominada “área gris”, donde el rendimiento diagnóstico disminuye significativamente (de 92,6% a 60%). Sin embargo, para valores fuera de esta zona se alcanza un excelente desempeño, logrando un excelente valor predictivo negativo para QFR $>$ 0,85 y excelente valor predictivo positivo para valores $<$ 0,75 (100% para cada uno). En el estudio WIFI II, se encontró un “área gris” en valores de QFR entre 0,77 y 0,86. Manteniendo estos puntos de corte, con un rendimiento diagnóstico $>$ 90%, se logra una adecuada categorización en 68% de todos los pacientes, lo que significa ne-



cesitar el FFR sólo en un tercio de los pacientes¹⁵. Es así como diferentes grupos encuentran la fortaleza de este método en un afrontamiento híbrido, donde se puede descartar la intervención con QFR > 0,85, corroborar la intervención en valores QFR < 0,75 y en el “área gris” tomar la decisión utilizando FFR.

La variabilidad Inter observador es baja en los diferentes estudios¹⁶, lo cual podemos confirmar en nuestra experiencia, especialmente en los valores sobre QFR > 0,8 (Figura 2, panel C). Esto determina una alta reproducibilidad y confiabilidad para descartar lesiones funcionalmente significativas.

Conclusión:

El presente estudio apoya las observaciones previas, comprobando que el QFR, sin necesidad de introducir guía de presión y sin la inducción de hiperemia, permite un análisis rápido y con buena concordancia diagnóstica con FFR. El uso de QFR podría ser una alternativa, rápida, económica y segura, para la evaluación fisiológica de lesiones coronarias, si los estudios clínicos pendientes validan estos resultados.

Para el año 2021 se esperan los resultados de la tercera generación de estudios randomizados (FAVOR III), comparando el rendimiento clínico de QFR vs FFR (NCT03729739 y NCT03656848).¹⁷

Referencias

1. TOTH G, HAMILOS M, PYXARAS S, MANGIACAPRA F, NELIS O, DE VROEY F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2014;35:2831-8.
2. SUZUKI N, ASANO T, NAKAZAWA G, AOKI J, TANABE K, HIBI K, et al. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35:105-116.
3. TONINO PA, DE BRUYNE B, PIJLS NH, SIEBERT U, IKENO F, VAN T VEER M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
4. KERN MJ AND SAMADY H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:173-85.
5. DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B, BARBATO E, TONINO PA, PIROTH Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
6. XAPLANTERIS P, FOURNIER S, PIJLS NHJ, FEARON WF, BARBATO E, TONINO PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.
7. MATSUMURA M, JOHNSON NP, FEARON WF, MINTZ GS, STONE GW, OLDROYD KG, et al. Accuracy of Fractional Flow Reserve Measurements in Clinical Practice: Observations From a Core Laboratory Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1392-1401.
8. FEARON WF, YEUNG AC, LEE DP, YOCK PG and Heidenreich PA. Cost-effectiveness of measuring fractional



- flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J.* 2003;145:882-7.
9. TU S, WESTRA J, YANG J, VON BIRGELEN C, FERRARA A, PELLICANO M, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2024-2035.
 10. TU S, BARBATO E, KOSZEGI Z, YANG J, SUN Z, HOLM NR, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:768-77.
 11. XU B, TU S, QIAO S, QU X, CHEN Y, YANG J, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:3077-3087.
 12. LI Y, GUTIERREZ-CHICO JL, HOLM NR, YANG W, HEBSSGAARD L, CHRISTIANSEN EH, et al. Impact of Side Branch Modeling on Computation of Endothelial Shear Stress in Coronary Artery Disease: Coronary Tree Reconstruction by Fusion of 3D Angiography and OCT. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:125-35.
 13. WESTRA J, ANDERSEN BK, CAMPO G, MATSUO H, KOLTOWSKI L, EFTEKHARI A, et al. Diagnostic Performance of In-Procedure Angiography-Derived Quantitative Flow Reserve Compared to Pressure-Derived Fractional Flow Reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.
 14. CORTES C, CARRASCO-MORALEJA M, APARISI A, RODRIGUEZ-GABELLA T, CAMPO A, GUTIERREZ H, et al. Quantitative flow ratio-Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020.
 15. WESTRA J, TU S, WINTHER S, NISSEN L, VESTERGAARD MB, ANDERSEN BK, et al. Evaluation of Coronary Artery Stenosis by Quantitative Flow Ratio During Invasive Coronary Angiography: The WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007107.
 16. CHANG Y, CHEN L, WESTRA J, SUN Z, GUAN C, ZHANG Y, et al. Reproducibility of quantitative flow ratio: An inter-core laboratory variability study. *Cardiol J.* 2018.
 17. SONG L, TU S, SUN Z, WANG Y, DING D, GUAN C, et al. Quantitative flow ratio-guided strategy versus angiography-guided strategy for percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the FAVOR III China trial. *Am Heart J.* 2020;223:72-80.