UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

UTILIDAD DE LA PET/TC EN LA CARACTERIZACIÓN DE LA BENIGNIDAD O MALIGNIDAD DE UN DERRAME PLEURAL: BUSQUEDA DE UN "SCORE" DEFINITIVO

Marc Simó Perdigó

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=es

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LA PET/TC EN LA CARACTERIZACIÓN DE LA BENIGNIDAD O MALIGNIDAD DE UN DERRAME PLEURAL: BUSQUEDA DE UN "SCORE" DEFINITIVO

Marc Simó Perdigó

2025



UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

UTILIDAD DE LA PET/TC EN LA CARACTERIZACIÓN DE LA BENIGNIDAD O MALIGNIDAD DE UN DERRAME PLEURAL: BUSQUEDA DE UN "SCORE" DEFINITIVO

Autor: Marc Simó Perdigó

Directora: Carmen Alemán Llansó

Tutor: Jordi Giralt López de Sagredo

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero agradecer a Carmen, ideóloga y motor de esta tesis. Admiro su perseverancia y buen hacer. Alegre, esperanzada y siempre dispuesta a ayudar. Y, sobre todo se ha adaptado a un cerebro “caótico” como el mío.

A Óscar, por ser mi homónimo en radiología. Cuanto curro te ha tocado hacer y siempre con una sonrisa. Tus comentarios irónicos son célebres y me encantan.

A Bruno, el hombre entre bastidores, invisible, pero esencial para que esto haya llegado a buen puerto. Poned en vuestra vida, amor, inglés y un buen estadístico.

Al resto de equipo de patología pleural del hospital, en especial a Ana que también ha puesto su “gran” granito de arena. Es un privilegio poder trabajar con un grupo como este.

A Joan, mi jefe y mentor. Desde la distancia noto su apoyo para sacar esto adelante. Añoro nuestras largas charlas… aunque fuesen en un tren en Holanda.

A mis cinco hijos: Xavi, Marc, Júlia, Sol y Joana. El “motorazo” de mi vida. Tan especiales, tan magníficos. ¡¡Me llena mucho estar con ellos y cuánto me enseñan!!

A María, mi compañera de vida. Generosa, comprensiva, sensible e ilusionante. Me ilumina en las pequeñas y grandes cosas de la vida. Me ayuda a intentar ser mejor padre y mejor persona. ¡Le debo tanto!

A mi madre, Pilar, por quererme y estar siempre a mi lado. El motor de la familia; paciente, bondadosa, inquieta y alegre.

A mi padre, Eduard. Fue quién me enseñó a amar y disfrutar de la vida, desde las cosas insignificantes hasta las grandes gestas…y sobre todo a quererse a uno mismo. ¡Como nos gustaba ir juntos a pescar!

ABREVIATURAS

ADA: Adenosina Desaminasa

AUC: Area Under de Curve

CI: Confidence Interval

COLS: Colaboradores

DP: Derrame Pleural

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FIG: Figura

GTT: Glucolisis tumoral Total

LDH: Lactato deshidrogenesa (lactate dehydrogenase).

LR: Likelihood Ratio

VMT: Volumen Metabolico Tumoral

OR: Odds Ratio

RV: Razón de Verosimilitud

SUV max: maximum Standardized Uptake Value

PET: Positron Emission Tomography

PET/CT: Positron Emission Tomography / Computed Tomography

TC: Tomografía Computerizada

TBR: Tumor Background Ratio

VATS: Video-Assisted Thoracic Surgery

VOI: Región Volumétrica Interés

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

INDICE

RESUMEN……..*8*

ABSTRACT.……....*9*

1. INTRODUCCIÓN.……*10*

1.1. Derrame pleural…….*11*

1.2. PET: Tomografía por Emisión de Positrones……*12*

1.3. PET-FDG y PET/CT en patología pleural…….....*16*

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO……...*25*

3. HIPÓTESIS……...*28*

4. OBJETIVOS……...*30*

5. MATERIAL Y METODOS…….*32*

5.1 Criterios globales de inclusión/exclusión de pacientes…….*33*

5.2 Clasificación de los derrames pleurales……..*33*

5.3 Pruebas complementarias…….*34*

5.3.1 TC de tórax……..*34*

5.3.2 PET/TC……...*34*

5.3.3 Videotoracoscopia…….*45*

6. RESULTADOS……..*47*

6.1. TC de Tórax versus PET/TC en el diagnóstico de pacientes con diagnóstico de derrame pleural exudativo con sospecha de neoplasia maligna……...*48*

6.2. Desarrollo de una categorización de la PET/ TC para la diferenciación entre derrames benignos y malignos……...*53*

6.3. PET/TC y TC tórax en la diferenciación entre derrame pleural benigno y maligno……..*61*

6.4. Asociación de los hallazgos de la PET/TC y la VATS con la histología pleural en el estudio de los derrames pleurales.....*68*

7. DISCUSIÓN……*70*

8. CONCLUSIONES……...*79*

9. LÍNEAS DE FUTURO……*81*

10.BIBLIOGRAFIA…… *83*

11.ANEXOS……*90*

RESUMEN

El derrame pleural maligno es hoy en día el tipo más común de derrame pleural. Aunque la tomografía computarizada de tórax es la modalidad de imagen de primera elección, puede pasar por alto algunos procesos neoplásicos, lo que convierte a la PET/TC en una herramienta prometedora para diferenciar de manera más precisa entre un derrame pleural maligno y benigno.

Hemos llevado a cabo un estudio observacional que ha incluido un total de 558 pacientes estudiados por un derrame pleural desde 2013 hasta 2024, todos los cuales se sometieron a una tomografía computarizada de tórax y/o a un PET/TC. El derrame pleural maligno fue diagnosticado por citología o biopsia, mientras que el derrame pleural benigno se clasificó según criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Ambas técnicas de imagen fueron evaluadas utilizando un sistema propio de puntuación y validado previamente basado en 6 parámetros morfológicos y metabólicos. Al engrosamiento pleural nodular < 10 mm, nódulo pleural (con SUV > 7 en PET/TC), masa pulmonar y otras malignidades, les correspondía a cado uno 10 puntos; ganglio linfático mamario (con SUV > 4.75 en PET/TC) puntuaba cinco puntos; y la presencia de cardiomegalia restaba un punto.

De 558 pacientes, 199 presentaron derrame pleural maligno y 359 derrame pleural benigno. Se realizó una TC de tórax en la mayoría de los casos de derrame pleural benigno (n=324), mientras que se realizó una PET/TC en la mayoría de los casos de derrame pleural maligno (n=179). En 300 pacientes que se sometieron a ambas pruebas, la PET/TC mostró una sensibilidad más alta (93.7%) pero una especificidad ligeramente más baja (87.3%) en comparación con la TAC (sensibilidad 77.9%, especificidad 92.5%) para detectar el derrame pleural maligno. Los valores predictivos positivos y negativos y las razones de probabilidades también favorecieron a la PET/TC.

Podemos concluir que la PET/TC es una técnica de imagen molecular altamente eficaz para diferenciar entre derrames pleurales malignos y benignos.

ABSTRACT

Malignant pleural effusion is the most common type of pleural effusion. Although chest computed tomography (CT) is the first-choice imaging modality, it can overlook some neoplastic diseases, making PET/CT a promising tool for more accurately distinguishing between malignant and benign pleural effusions.

We have conducted an observational study that included a total of 558 patients evaluated for pleural effusion from 2013 to 2024, all of whom underwent chest CT and/or PET/CT. Malignant pleural effusion was diagnosed by cytology or biopsy, while benign pleural effusion was classified according to clinical, laboratory, and radiological criteria. Both imaging techniques were assessed using a own score that had been previously validated, based on six morphological and metabolic parameters. Nodular pleural thickening < 10 mm, pleural nodule (with SUV > 7 on PET/CT scan), lung mass, and other malignancies were each assigned 10 points; mammary lymph node (with SUV > 4.75 on PET/CT) scored five points; and the presence of cardiomegaly subtracted one point.

Out of 558 patients, 199 had malignant pleural effusion and 359 had benign pleural effusion. A chest CT was performed in most cases of benign pleural effusion (n=324), whereas a PET/CT was performed in most cases of malignant pleural effusion (n=179). In 300 patients who underwent both tests, PET/CT showed a higher sensitivity (93.7%) but a slightly lower specificity (87.3%) compared to CT (sensitivity 77.9%, specificity 92.5%) for detecting malignant pleural effusion. Positive and negative predictive values and likelihood ratios also favored PET/CT.

We can conclude that PET-CT is a highly accurate diagnostic imaging modality for differentiating between malignant and benign pleural effusions.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Derrame pleural

La incidencia anual de enfermedades pleurales (derrame pleural y neumotórax espontáneo) se estima en alrededor de 350-360 casos por cada 100,000 habitantes (1). Comportan un reto diagnóstico y van asociadas a un alto coste en sanidad. Si bien pueden ser ocasionadas por un gran número de etiologías, cuatro causas representan el 75% de los casos. Por este orden, derrame pleural secundario a insuficiencia cardíaca, neoplasias, neumonía y tuberculosis (2). Destacar no obstante, que la tuberculosis constituye la etiología más frecuente en pacientes menores 34 años de edad (52%), mientras que el fallo cardíaco predomina en pacientes octogenarios (45%) (3).

Una correcta anamnesis y una exhaustiva exploración física que incluya antecedentes patológicos, laborables y hábito tabáquico constituyen los primeros pasos para orientar el diagnóstico. La diferenciación entre trasudados y exudados se considera el paso inicial en el diagnóstico etiológico de cualquier derrame pleural (DP). La insuficiencia cardíaca es la causa más frecuente de trasudados y abarca hasta un tercio de todos los casos. La segunda causa de DP tipo trasudado es el asociado a insuficiencia hepática. Dentro del grupo de DP tipo exudados nos encontramos principalmente con los paraneumónicos, tuberculosos y neoplásicos. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha publicado una reciente actualización del diagnóstico y tratamiento del DP (1).

La presencia de un DP asociado a patología oncológica se asocia a mal pronóstico, con una supervivencia que puede llegar a ser incluso inferior a 6 meses. Sus causas más frecuentes son el cáncer de pulmón y la neoplasia de mama. La neoplasia primaria pleural o mesotelioma, constituye únicamente un 10% de los casos (4,5).

Fuera del contexto oncológico, el derrame pleural, incluido el trasudado, constituye también un factor de mal pronóstico, llegando a impactar en mortalidad global (6)

La primera prueba de imagen que se realiza habitualmente ante un DP es una radiografía de tórax. Por su parte, la Tomografía Computerizada de tórax (TC torácico) con contraste ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico y en

muchas ocasiones nos orienta del origen del derrame (7,8). Actualmente los nuevos equipos de TC espectrales parecen que pueden llegar incluso a aumentar su capacidad diagnóstica (9). Como hallazgos de imagen potencialmente sospechosos de corresponder a un derrame maligno, encontramos el engrosamiento circunferencial de la superficie pleural, el engrosamiento nodular, presencia de nódulos o masas pleurales así como la afectación de la pleura mediastínica. Además, la TC puede informar de la presencia de adenopatías mediastínicas, así como de la presencia un tumor pulmonar o neoplasia extratorácica.

El diagnóstico definitivo de DP neoplásico es la presencia de células en el líquido pleural o en el tejido pleural. A día de hoy la biopsia pleural constituye la técnica patrón oro en el diagnóstico del DP maligno, con unas cifras de sensibilidad incluso superiores al 90% (10,11).

1.2. PET: Tomografía por Emisión de Positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET “en inglés”) es una técnica analítica de imagen molecular que usa trazas de moléculas marcadas con emisores de positrones para visualizar y medir in vivo procesos bioquímicos de la biología humana y de animales de laboratorio. La PET presenta en imágenes tomográficas la distribución regional de múltiples sucesos funcionales, no mensurables de forma incruenta por ninguna otra tecnología. Emplea trazadores análogos a moléculas endógenas y es muy sensible para detectar diferentes cambios bioquímicos tisulares que se producen en las enfermedades (12). Actualmente la PET ha demostrado ser una técnica de diagnóstico por la imagen, no invasiva, de uso clínico y con una excelente relación coste-eficiencia en pacientes oncológicos (13 ,14)

Si bien en la metodología PET pueden utilizarse diferentes tipos de radiofármacos, cada uno para estudiar un proceso orgánico específico, el más utilizado durante los últimos 30 años ha sido la Fluorodesoxiglucosa marcada con 18F (^{18}F-FDG). Una de las ventajas propias de la ^{18}F-FDG con respecto a otros radiofármacos PET es tener una vida media larga, de aproximadamente 110minutos. La posibilidad de realizar estudios PET en unidades asistenciales y

centros hospitalarios alejados de un ciclotrón, o centro productor, ha contribuido al uso generalizado de la PET.

La ^{18}F-FDG es un análogo de la glucosa y, como ésta, penetra en las células empleando los mismos vehículos de entrada que la propia glucosa endógena, esto es transportadores sodio-glucosa y transportadores específicos de membrana, especialmente el GLUT-1. Una vez en el interior de la célula, unas enzimas denominadas hexoquinasas la fosforilan y la convierten en FDG-6-P. A partir de ahí, la FDG-6-P ya no sigue las vías metabólicas de glucólisis o síntesis de glucógeno de la glucosa y queda retenida en la célula. Esta retención a nivel celular depende de la cantidad de fosfatasas que haya en la célula, ya que esta enzima facilita la desfosforilación a FDG. Excepto en los hepatocitos, la concentración intracelular de fosfatasas es baja, por lo que la retención celular de ^{18}F FDG es, en condiciones normales, la suficiente para conseguir imágenes estáticas y dinámicas de PET (15). El modelo compartimental de la ^{18}F FDG está validado, por lo que es posible obtener imágenes paramétricas absolutas del consumo regional y global de glucosa en los diversos órganos (16). La cuantificación absoluta obliga a una metodología complicada, con adquisiciones dinámicas de imágenes, infusión continua de ^{18}F-FDG y extracciones de sangre arterial, por lo que no se usa en la práctica clínica habitual. Para estudios clínicos, se recurre a la inyección intravenosa lenta de ^{18}F-FDG, a estudios estáticos de cuerpo entero a partir de los 50-60 min postinyección y a la cuantificación relativa. En la actualidad la cuantificación relativa del metabolismo glucídico a nivel tisular se realiza mediante el cálculo del valor de captación estandarizado (SUV, *standardized uptake value*). El SUV refleja la cantidad de ^{18}F-FDG en una determinada región, normalizada por la actividad inyectada y la distribución corporal. El SUV es el parámetro de cuantificación metabólica con un uso más extendido y se incluye en la mayor parte de los informes asistenciales de los estudios PET. Diferentes estudios han demostrado como el SUV es un indicador de proliferación tumoral, agresividad y puede potencialmente diferenciar la benignidad o malignidad de diferentes procesos tumorales, siendo el nódulo pulmonar solitario el paradigma de ello (17,18,19). Además, el uso del SUV en los estudios PET ha demostrado ser una herramienta muy útil para caracterizar la respuesta a la terapia de procesos oncológicos, ya sea de a quimioterapia,

hormonoterapia, inmunoterapia o más recientemente para la valoración de respuesta a tratamientos con radioligandos. También ha demostrado su eficacia en la valoración de la respuesta a procesos infecciosos y/o inflamatorios tipo vasculitis.

En los últimos años se han incorporado otras medidas de cuantificación como son el cálculo del Volumen Metabólico Tumoral (VMT) y la Glucolisis Tumoral Total (GTT). Ambas constituyen mediciones volumétricas de lesiones tumorales, con captación incrementada de ^{18}F-FDG. Ambas medidas tienen un potencial valor pronóstico, fundamentalmente en Síndromes Linfoproliferativos como en Cáncer de Cérvix. Para el cálculo de estas medidas se utilizan softwares específicos y se requiere un mínimo entrenamiento previo. Recientemente se han publicado varios estudios en los que utilizando herramientas de la inteligencia artificial se ha podido acelerar enormemente el proceso de cálculo de estos valores (20).

La PET con FDG ha demostrado in vivo el incremento en el consumo de glucosa que presentan las células tumorales. La ausencia de fosfatasas en las células tumorales provoca una intensa retención metabólica de FDG-6-P. Se produce un alto contraste entre la lesión tumoral y el tejido sano que la rodea, fundamento de la gran detectabilidad por la PET. Como hemos comentado, la captación elevada de FDG se relaciona con la celularidad tumoral, con la proliferación celular y, por tanto, con el grado de malignidad. Además, se ha descrito que hasta un 30% de la captación tumoral de FDG se puede deber al tejido de granulación recién formado y a los macrófagos contenidos en el tumor. De forma general, los tumores más hipóxicos consumen más glucosa y por eso retienen más FDG. Éste es otro factor que explica por qué los tumores más agresivos, que con un crecimiento más acelerado y llegan a tener una vascularización deficitaria, son los que suelen presentar mayor captación de FDG, mientras que los de bajo grado captan menos FDG. Contrariamente, cicatrices post-quirúrgicas, áreas de necrosis establecidas y edemas no suelen mostrar captación de 18F- FDG (17,18,19).

Las cuatro principales características que definen a la PET como una buena herramienta diagnóstica en oncología son: a) el hecho de hacer estudios volumétricos/tomográficos de cuerpo entero en el mismo acto exploratorio; b) su

gran sensibilidad para detectar lesiones tumorales, demostrando infiltración tumoral en adenopatías de tamaño normal y en órganos que aún no presentan alteraciones anatómicas en la TC o RM; c) su alto valor predictivo negativo, ya que un estudio normal descarta un gran número de procesos malignos d) capacidad para valorar de forma evolutiva la respuesta al tratamiento (13,14).

Se han descrito pocos falsos negativos. Las dos principales causas de ello son la hiperglucemia, por competencia directa con de la ^{18}F- FDG con la glucosa endógena y algunos tipos histológicos tumorales específicos, con un consumo glicolítico reducido. Esto es, neoplasias mucinosas, predominantemente de origen mamario, adenocarcinoma prostático así como tumores neuroendocrinos de bajo grado de diferenciación entre otros. La hiperglucemia se resuelve con valores de glucemia normal, en el momento de la inyección del radiofármaco (<150ng/ml) y durante la adquisición de las imágenes PET. Respecto a los tipos específicos de tumor con bajo metabolismo glucídico, disponemos de otros tipos de radiofármacos o tipos de pruebas de imagen.

Uno de los inconvenientes que se le atribuye a la PET- FDG es el de las falsas captaciones, debidas a procesos no malignos. Diferentes procesos inflamatorios o infecciosos, tipo neumonía, bronquitis, vasculitis, abscesos, etc pueden mostrar captación del radiofármaco, habitualmente con una distribución o morfología diferente y con un menor índice de actividad. Por ello es importante, apoyarse siempre en el contexto clínico del paciente, anamnesis, exploración física y datos tanto analíticos como de otras pruebas de imagen. Todo ello es de vital importancia como en el caso en que nos ocupa si quiere utilizarse una técnica como ésta para discernir benignidad vs malignidad. (13,14,15).

Actualmente la práctica totalidad de los tomográfos PET son equipos híbridos, esto es imagen metabólica combinada con imagen morfológica, ya sea TC (PET/TC) o de Resonancia Magnética (PET/MRI). Ello ha conllevado una generalización de la imagen molecular y una mayor aceptación a nivel médico y asistencial. El mayor exponente de esta innovación tecnológica son los nuevos tomógrafos de cuerpo entero, que permiten hacer estudios completos con tiempos de duración menores a 5-10minutos y con una menor irradiación a los pacientes.

El uso combinado de equipos híbridos ayuda a caracterizar mejor las lesiones y a poder precisar su origen maligno o benigno. Además, aumenta en menor grado su sensibilidad. Además, debe valorarse que la mayor parte de estos equipos TC son de altas prestaciones, con lo que en algunas situaciones puede incluso obviarse la realización de un TC diagnóstico.

1.3 PET-FDG y PET/TC en patología pleural ´

La PET-FDG ha demostrado su utilidad en la valoración de numerosos procesos oncológicos, ya sea como herramienta de estadificación inicial de los tumores, en la valoración de la respuesta a la terapia, localización y re-estadificación de la recidiva tumoral o bien para caracterizar la benignidad o malignidad de patologías orgánicas (13,14,15). Este último escenario es en el que incluiríamos la PET-FDG en el estudio y valoración de la patología pleural.

Uno de los primeros estudios en los que se utilizó la PET-FDG como prueba de imagen en la valoración de la patología pleural fue publicado por Buchmann y colaboradores a finales del siglo pasado (21). Si bien no consta el diseño del estudio y se incluyeron un número reducido de pacientes (n=16), sus autores hallaron como la PET era capaz de identificar correctamente todos aquellos pacientes con derrame pleural maligno. Así, los 12 pacientes con patología oncológica pleural primaria o secundaria (exclusivamente pulmonar), mostraron una elevada captación de la ^{18}F-FDG mientras que los 4 procesos benignos diagnosticados mostraron una captación a nivel pleural leve o ausente.

Al año siguiente, Erasmus y cols analizaron mediante análisis visual la capacidad de la PET-FDG para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural en un subgrupo de pacientes con neoplasia pulmonar no de célula pequeña conocida. Utilizaron la toracocentesis o biopsia pleural como patrón oro. La PET mostró un resultado positivo en todos los pacientes con metástasis pleurales (n=21), con un único falso positivo y un resultado PET negativo en tres pacientes con un falso negativo. La eficacia diagnóstica de la PET-FDG finalmente reportada fue del 92%, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 67%. En sus conclusiones, sus autores manifiestan la potencial utilidad de la PET-FDG en este escenario y atribuyen la baja especificidad del

estudio al escaso número de pacientes incluidos con patología pleural benigna (22).

Durante la primera década del año 2000, se publicaron varios estudios analizando la utilidad de la PET-FDG en la valoración de la patología pleural. En base a todos estos artículos científicos y a la experiencia acumulada se publicaron tres metaanálisis (23,24,25).

Así, Porcel y col analizaron la eficacia de la PET-FDG para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural en 639 pacientes (*66% varones, edad media 62a*), en un total de 14 estudios (n=4 prospectivos). Globalmente había un predominio de pacientes con patología maligna (≈64%) Metodológicamente, se reportaron diferencias entre los estudios analizados ya que siete de ellos utilizaron métodos cualitativos o visuales, tres utilizaron métodos semicuantitativos mediante la determinación del SUV max y cuatro estudios restantes ambas metodologías. La mitad de los estudios se realizaron en equipos híbridos o de PET/TC y el resto en tomográfos PET. Los resultados del análisis visual mostraron valores de sensibilidad del 91%, especificidad del 67%, LR+ de 2,83 y LR- de 0,14, con un área bajo la curva de 0,893. Al evaluar los estudios que utilizaron métodos semicuantitativos, mostraron una sensibilidad del 82%, especificidad del 74%, LR + de 3,24 y LR – de 0,25, con un Área Bajo la Curva (AUC) de 0,840. Globalmente, la sensibilidad reportada utilizando métodos visuales fue estadísticamente superior a la visualizada mediante análisis semicuantitativo (*p=.026).* El mayor valor de sensibilidad se obtuvo en el grupo de estudios que utilizaron un equipo PET no hibrido y analizaron las imágenes mediante metodología visual (96%). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la especificidad entre los diferentes grupos.

Como dato clínico relevante, destacar que aquellos pacientes con derrame pleural exudativo que tenían un PET positivo en el análisis visual incrementaban un 68.7% la probabilidad de ser maligno (LR+:4,09). Contrariamente ante un PET negativo la potencial malignidad era tan solo del 3% (LR-:0,03).

Sus autores, si bien reconocieron el valor de la PET en este escenario, concluyeron que no había suficiente evidencia para recomendar esta técnica de forma rutinaria en la práctica clínica asistencial. No obstante, destacan un

potencial uso de la técnica al disminuir procesos invasivos en aquellos pacientes con PET negativo además de poder utilizar esta técnica como guía de biopsia (23).

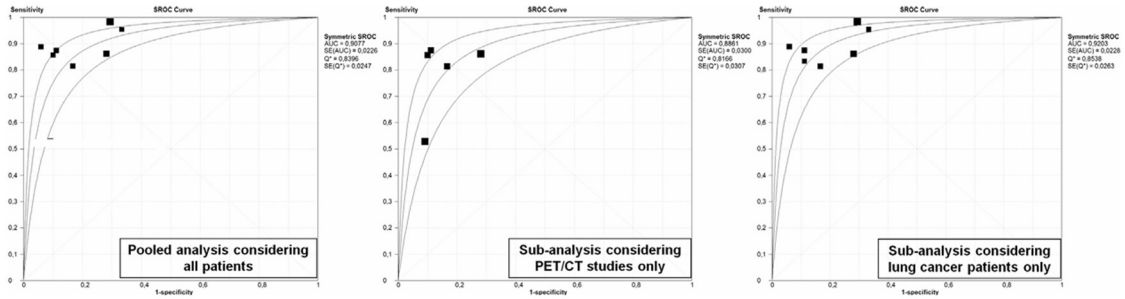
En un segundo metanálisis, Treglia y colaboradores analizaron el rendimiento diagnóstico de la PET-FDG en el estudio de la patología pleural en pacientes con cáncer (*mayoritariamente con diagnóstico de cáncer de pulmón, 87%).* Se incluyeron finalmente 8 estudios, con un total de 360 pacientes estudiados. La valoración de las imágenes para el análisis estadístico fue únicamente visual. Sus autores destacan una cierta heterogeneidad en la inclusión de los estudios, como el hecho de que cinco de ellos utilizaron equipos híbridos respecto a tres estudios que utilizaron solo tomógrafos PET. También se documentaron ciertas diferencias en el método de referencia utilizado para confirmar los resultados (24)

Destacar que, en los 8 estudios incluidos en esta revisión sistemática, la PET o PET/TC demostró un rendimiento diagnóstico superior en la valoración de la patología pleural en comparación a la TC torácica.

El análisis semicuantitativo halló diferencias estadísticamente significativas entre el SUV medio obtenido en los pacientes con patología pleural maligna respecto a la benigna. Sin embargo, se objetivó una superposición significativa del SUV medio entre estos dos grupos, lo que dificultaba obtener un buen punto de corte. Un estudio previo en otra aproximación reportó la capacidad de la PET/TC dual para diferenciar enfermedades pleurales benignas de malignas. Así demostraron como la patología maligna incrementaba el valor de SUV “6.5 ± 4” en las imágenes tardías en comparación con la patología benigna. “2.2 ± 0.9” ($P < 0.0001$) (2).

El análisis final obtuvo una sensibilidad global del 86% *[C95: 80–91%],* especificidad 80% *[IC95: 73–85%],* LR+ 3.7 *[IC95: 2.8–4.9]*, LR− 0.18 *[IC95: 0.09–0.34]* y OR 27 *[IC95: 13–56].* El valor obtenido por debajo la curva fue de 0.907 (figura 1)

Figura 1: Curvas ROC y AUC en el diagnóstico diferencial del derrame pleural maligno respecto al benigno en toda la población (a), en el subgrupo de pacientes estudiados con PET/TC (b) y en el subgrupo de pacientes estudiados con PET.



Sus autores concluyen que la PET-FDG y la PET/TC son métodos de imagen útiles en la valoración de la patología pleural en pacientes con cáncer. Alertan sin embargo, de la potencial fuente de resultados falsos positivos y falsos negativos.

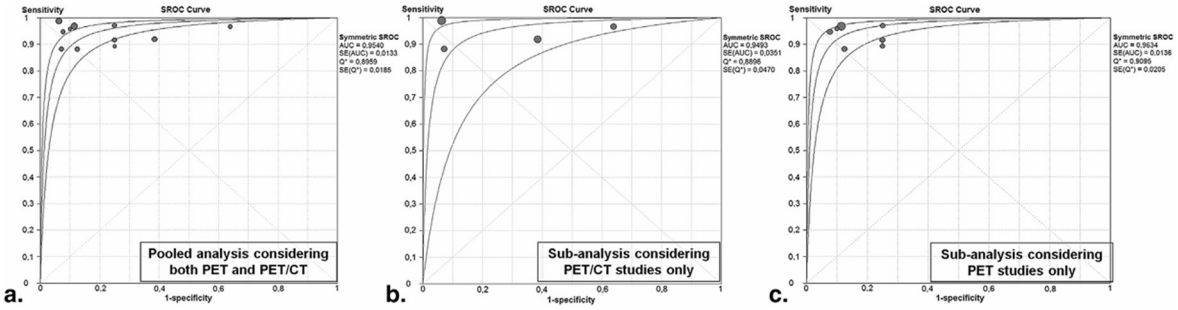
El tercer metaanálisis, realizado también por Treglia y colaboradores fue publicado ese mismo año (25). Analizaron un total de 11 estudios PET/TC (6 prospectivos) para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural. A diferencia del anterior quedaban excluidos pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón u otra patología oncológica confirmada.

La valoración de las imágenes fue también visual y hubo también una cierta heterogeneidad en las características de los estudios.

El análisis cuantitativo mostró como la PET-FDG y PET/TC mostraban una alta sensibilidad (95%) y una buena especificidad (82%) en el diagnóstico diferencial entre lesiones pleurales malignas y benignas. Además, el valor debajo la curva (0.95) indicaba que tanto la PET-FDG como la PET/TC eran métodos de diagnóstico eficaces.

Debido a la heterogeneidad estadística encontrada se realizaron dos subanálisis considerando PET/TC o estudios solo de PET. No se encontraron una mejora significativa en la precisión diagnóstica al analizar solo estudios de PET/TC; sin embargo, la heterogeneidad estadística disminuyó considerablemente (figura 2).

Figura 2: Curvas ROC y AUC en el diagnóstico diferencial de derrame pleural maligno de benigno en pacientes con cáncer (a), subgrupo de pacientes estudiados con PET/TC (b) y subgrupo de pacientes estudiados con PET.



Estos autores también señalaron qué debido a la alta sensibilidad y valor predictivo negativo de ambas técnicas, podría reducirse el número de procedimientos invasivos realizados en patología pleural benigna. Además, podría servir de guía en aquellas situaciones en las que se plantea una biopsia toracoscópica al detectar las áreas con una mayor actividad metabólica y por tanto un mayor valor potencial maligno.

Ya en la segunda década del siglo XX se publicaron varios artículos analizando el uso exclusivo de la PET/TC como prueba de imagen híbrida en la valoración del derrame pleural. Uno de los trabajos con un mayor número de pacientes fue publicado por Sun y cols en 2015. Se trata de un estudio retrospectivo, que analizó en un total de 176 pacientes, el valor de la PET/TC integrado para poder diferenciar un derrame pleural benigno de maligno en comparación al TC torácico y al PET solo. Los criterios de positividad para malignidad utilizados para la TC fueron la presencia de engrosamientos nodular o irregular pleural mientras que para la PET exigía un grado de captación del radiofármaco a nivel pleural superior a la captación fisiológica o normal del mediastino. Tras incluir 176 pacientes con derrame pleural (n=108 malignos “86 derrame metastásico & 22mesotelioma” // n=76 benignos), mostró como la sensibilidad de la PET/TC, PET-FDG y TC torácico para detectar derrames malignos fue del 93%, 91,7% y 75,0 %, respectivamente. Destacar que la PET/TC mantenía su sensibilidad tanto se si incluía pacientes con mesotelioma como con derrames metastásicos. Contrariamente, la baja sensibilidad de la TC era consecuencia de una pobre capacidad para detectar derrames metastásicos (69.8%). Así, la sensibilidad de

la PET/TC y la PET-FDG para detectar un derrame pleural maligno fue superior a la TC (p = 0,000). La especificidad de la TC (94.1%) y la PET/TC (92.6%) fueron superiores con respecto al PET solo (63.2%). Esta baja especificidad fue consecuencia a que ocho pacientes con proceso inflamatorio y 17 pacientes con tuberculosis de un total de 68 pacientes mostraron avidez por el radiofármaco ocasionando resultados falsos positivos para malignidad. Sus autores resaltan la importancia de la TC como elemento adyuvante a la imagen metabólica para poder clasificar de forma correcta algunos derrames metabólicamente activos (26).

Recientemente se ha publicado un artículo novedoso sobre el desarrollo y posterior validación de un método de puntuación de los hallazgos visualizados en estudio PET/TC para el diagnóstico del derrame pleural maligno (27). En este artículo prospectivo se realizó una primera cohorte de investigación, con 199 pacientes con derrame pleural tipo exudado. Se determinó en todos ellos un total de 29 parámetros derivados de la imagen PET/TC, que incluía desde el valor de ratio tumor/fondo del líquido pleural, presencia de engrosamiento pleural, nódulos, masas pulmonares u de otras localizaciones hasta la presencia de adenopatías mediastínicas etc.

El análisis univariable mostró como 19 de ellos mostraban diferencias significativas entre el derrame pleural benigno o maligno $p < 0,01$ (Tabla 1)

Estas 19 variables fueron procesadas utilizando un modelo de regresión logística multivariable y seleccionando cinco variables predictivas de malignidad, con su peso correspondiente (Tabla 2):

Tabla 1: Análisis univariado de los hallazgos PET/TC en la cohorte de derivació

Characteristics	Malignant effusion (N = 84)	Benign effusion (N = 115)	OR (95% CI)	*p* values
Pleural thickening (≥3 mm)	83 (98.8)	84 (73.0)	30.6 (4.1–229.6)	<0.001
Pleural nodule(s) (≥1 cm)	46 (54.8)	15 (13.0)	8.1 (4.0–16.1)	<0.001
Increased pleural ^{18}F-FDG uptake (TBR > 1.8)	71 (84.5)	42 (36.5)	9.5 (4.7–19.2)	<0.001
Pleural thickening (≥3 mm) with increased ^{18}F-FDG uptake (TBR > 1.8)	71 (84.5)	41 (35.7)	9.9 (4.9–19.9)	<0.001
Pleural nodule(s) with increased uptake (TBR > 1.8)	46 (54.8)	14 (12.2)	8.7 (4.3–17.7)	<0.001
Unilateral effusion	73 (86.9)	69 (60.0)	4.4 (2.1–9.2)	<0.001
Massive pleural effusion (depth > 16.5 cm)	16 (19.0)	4 (3.5)	6.5 (2.1–20.3)	<0.001
Increased pleural effusion ^{18}F-FDG uptake (TBR > 1.1)	43 (51.2)	35 (30.4)	2.4 (1.3–4.3)	0.003
Lung nodules and/or masses	65 (77.4)	17 (14.8)	19.7 (9.5–40.7)	<0.001
Lung nodules and/or masses with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	61 (72.6)	13 (11.3)	20.8 (9.8–44.1)	<0.001
Lung single nodule or mass with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	22 (26.2)	7 (6.1)	5.5 (2.2–13.5)	<0.001
Multiple nodules or masses (uni- or bilateral lungs) with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	39 (46.4)	6 (5.2)	15.7 (6.2–39.8)	<0.001
Unilateral lung nodules and/or masses with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	52 (61.9)	8 (7.0)	21.7 (9.4–50.5)	<0.001
Obstructive atelectasis or pneumonia	22 (26.2)	1 (0.9)	40.5 (5.3–307.3)	<0.001
Mediastinal positive lymph node(s)	46 (54.8)	41 (35.7)	2.2 (1.2–3.9)	0.009
Unilateral positive hilar lymph node(s)	31 (36.9)	5 (4.3)	12.9 (4.7–35.0)	<0.001
Positive hilar lymph node(s)	41 (48.8)	33 (28.7)	2.4 (1.3–4.3)	<0.001
Extra-thoracic positive lymph node(s)	30 (35.7)	16 (13.9)	3.4 (1.7–6.9)	<0.001
Extrapulmonary malignancies (primary/metastatic)	44 (52.4)	4 (3.5)	30.5 (10.3–90.4)	<0.001

CI confidence interval, *^{18}F-FDG* ^{18}F-fluorodeoxyglucose, *OR* odds ratio, *SUV* standardized uptake value, *TBR* target-to-background ratio

1) nódulos y/o masas pulmonares unilaterales con aumento de captación de 18F-FDG (SUVmax≥2.5)

2) malignidades extrapulmonares (primarias/metastásicas)

3) engrosamiento pleural (≥3 mm) con aumento de captación de 18F-FDG (Tumor Background Ratio (TBR) >1.8)

4) múltiples nódulos o masas (unilaterales o bilaterales en los pulmones) con aumento de captación de 18F-FDG (SUVmax ≥2.5)

5) aumento de captación de 18F-FDG en el derrame pleural (TBR > 1.1)

Tabla 2: Variables predictivas de malignidad.

Parameter	OR (95% CI)	Score
Unilateral lung nodules and/or masses with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	49.7 (10.6–233.2)	3
Extrapulmonary malignancies (primary/metastatic)	49.0 (9.8–244.3)	3
Pleural thickening (≥3 mm) with increased ^{18}F-FDG uptake (TBR > 1.8)	9.8 (3.0–31.0)	2
Multiple nodules or masses (uni- or bilateral lungs) with increased ^{18}F-FDG uptake (SUVmax ≥ 2.5)	3.0 (1.4–6.4)	1
Increased pleural effusion ^{18}F-FDG uptake (TBR > 1.1)	3.4 (1.2–9.6)	1

CI confidence interval, *18 F-FDG* ^{18}F-fluorodeoxyglucose, *OR* odds ratio, *SUV* standardized uptake value, *TBR* target-to-background ratio

En el mejor punto de corte de 4 puntos, la puntuación o score en PET/TC obtuvo una sensibilidad del 83.3% *(IC del 95%: 73.6–90.6%)*, una especificidad del 92.2% *(85.7–96.4%)*, IR+ de 10.7 *(5.6–20.1),* IR- de 0.2 *(0.1–0.3)*, y un AUC de 0.949 *(0.908–0.975)*. Estos resultados se confirmaron posteriormente en una cohorte de validación en el que se incluyeron 74 pacientes. Este trabajo basado en un sistema de puntuación en imágenes PET muestra similitudes con uno de nuestros artículos en cuanto a la metodología, pero difiere enormemente con el nuestro en relación al elevado porcentaje de pacientes incluidos que padecían tuberculosis (49.6%) y el escaso número de pacientes con mesotelioma (7.1%).

Un artículo reciente publicado por Lu y colaboradores también utilizaron un sistema de puntuación, en este caso de 8 variables, para predecir derrame pleural maligno. Como variables incluyeron nódulos o masas pleurales (se asignaban 4 puntos), engrosamiento pleural focal (2 puntos), ausencia de loculación pleural (2 puntos), espesor de la pleura mediastínica afectada ≥ 0,5 cm (2 puntos), SUV max de la pleura mediastínica ≥2,3 (2 puntos), espesor de la pleura no mediastínica afectada ≥ 0,5 cm (1 punto), SUV max de la pleura no mediastínica afectada ≥ 3,0 (1 punto) y SUVmax de líquido ≥ 1,6 (1 punto). Todo ello fue confirmado en un subgrupo de validación, con excelentes resultados, alcanzado valores de sensibilidad del 91.7%, especificidad del 88,4%, LR + 7.91 y LR- 0.094. Aquellos pacientes que mostraban una puntuación entre 9 y 15 mostraban un VPN del 98,43% y los pacientes con una puntuación de 0 a 2 mostraron un VPN del 99.4%.(28)

La principal causa de un resultado falso positivo en un estudio PET/TC con FDG a nivel pleural es la presencia de patología inflamatoria y en mayor grado infecciosa.

Destacamos en este escenario el artículo publicado por Orki y colaboradores (29) en el que analizaron el valor del SUV max en una serie de 83 pacientes con derrame pleural y diagnóstico etiológico definitivo tras la realización de métodos invasivos. 44 pacientes padecían un DP maligno (56.8% mesotelioma maligno, 40.9% adenocarcinoma) mientras que 39 pacientes mostraron lesiones benignas (n=30 pleuritis crónica y 9 tuberculosis). Aplicando un índice de corte del SUV > 3 para diferenciar malignidad vs benignidad, obtuvieron un 100% sensibilidad, un 94.8% de especificidad y un 97.5% de eficacia diagnóstica. Todos los pacientes con proceso maligno mostraron un SUV max > 3 (*rango: 3.2-26.9*) mientras que todas las pleuritis crónicas evidenciaron un índice de actividad inferior a 3 (valor SUV medio de 1.85), incluso con presencia de un engrosamiento pleural en el estudio de TC. El valor de SUV max no pudo diferenciar los diferentes tipos histológicos de malignidad. Respecto a los pacientes con TBC, la PET/TC confirmó la negatividad en siete de ellos y mostró un estudio PET positivo en dos de ellos, con un patrón de captación similar a los procesos malignos. Bury mostró también una sensibilidad del 100% y una especificidad del 78% para la diferenciación de enfermedades pleurales malignas y benignas, con dos únicos resultados falsos positivos, correspondientes a un derrame paraneumónico y una tuberculosis (30)

Como causas de falsos negativos nos encontramos con enfermedades incipientes, escaso volumen de enfermedad o procesos oncológicos que no evidencian avidez por el radiofármaco. Destacar que se han descrito algunos pacientes con mesotelioma con muy baja avidez por el radiofármaco.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El derrame pleural maligno es hoy en día la forma más común de derrame pleural y su diagnóstico sigue siendo difícil (3) Tras una exhaustiva anamnesis y exploración física, el primer procedimiento a realizar es habitualmente un análisis de líquido pleural tras una toracocentesis. No obstante, la citología del líquido pleural establece el diagnóstico de malignidad únicamente en el 60% de los casos. En aquellos pacientes que no son diagnosticados después del análisis citológico del líquido pleural, la TC de tórax constituye la prueba de imagen de elección en esta población, si bien tiene sus limitaciones y puede pasar por alto el derrame maligno hasta un tercio de los pacientes. (31,32,34)

La biopsia pleural por video toracoscopia asistida (VATS) puede diagnosticar un derrame pleural maligno hasta el 90% de los casos (11). Sin embargo, la VATS es un procedimiento invasivo, por lo que sería valioso poder identificar a los pacientes con una alta probabilidad de padecer un origen maligno para poder justificar su uso. Así mismo, en aquel grupo de pacientes con una baja probabilidad de derrame maligno podría reducirse el número de procedimientos innecesarios.

La PET-FDG es una prueba de imagen molecular, no invasiva, con una excelente relación coste-eficiencia en pacientes con cáncer (34,35,36). Su uso abarca las diferentes etapas de la mayoría de procesos oncológicos ya diagnosticados así como en aquellos con alta sospecha de padecerlos. Esto es, pacientes con síndrome tóxico o aquellos que presentan elevación mantenida de algún marcador tumoral (37).

El papel de la PET/TC en pacientes con derrame pleural sospechoso de malignidad no ha sido analizado de forma exhaustiva y su uso incluso controvertido. Un metaanálisis previo no recomienda el uso generalizado de la PET/TC para discriminar entre un derrame pleural maligno de benigno (23, 24,25). No obstante, sus autores destacan una elevada heterogeneidad en los diferentes trabajos incluidos, ya sea por el número y características de los pacientes seleccionados, tipo de equipamiento utilizado, así como por el método de validación final de los resultados. Además, destacar que la mayoría de estos estudios utilizaban únicamente el análisis visual para discriminar la positividad o negatividad de un estudio PET a nivel pleural.

Creemos que, en el estudio de la patología pleural, la imagen híbrida mediante PET/TC es capaz de proporcionar mucha información tanto morfológica como metabólica no analizada hasta el momento y que impactará en el diagnóstico de benignidad o malignidad de los derrames pleurales.

Para ello, planteamos analizar de forma prospectiva y sistemática, en un estudio de diseño observacional, un gran número de pacientes con derrame pleural en un estudio.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de nuestro hospital (CEIC, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PR(AG)149/2012), y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

3 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro trabajo es poder identificar mediante todos los parámetros generados en un estudio PET/TC aquellos pacientes con alta probabilidad de derrame pleural maligno. El hecho de poder seleccionar a priori aquellos pacientes con alta probabilidad de malignidad, reduciría el nombre de procedimientos innecesarios, tipo pleuroscopia/biopsia pleural.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo es analizar la utilidad de la PET/TC para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1 Elaborar un sistema de puntuación o “score” basado en los numerosos hallazgos visualizados en las imágenes de TC de tórax y PET/TC

2 Validar este sistema de puntuación de forma prospectiva en un gran número de pacientes estudiados mediante TC de tórax y/o PET/TC

3 Valorar la asociación entre los hallazgos del PET/TC, los hallazgos de la toracoscopia, los resultados de la biopsia pleural y el diagnóstico final de malignidad o benignidad

5. MATERIAL y METODOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de nuestro hospital (CEIC, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PR(AG)149/2012), y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

El reclutamiento de pacientes se realizó durante un periodo de 10 años, que abarcó desde 2013 a 2024.

5.1. Criterios globales de inclusión/exclusión de pacientes

Criterio de inclusión: Todos aquellos pacientes con derrame pleural a los que se les realizó de forma consecutiva un estudio PET/TC.

Criterios de exclusión: Pacientes con derrame pleural idiopático que fallecieron durante el primer año o fueron controlados durante menos de un año.

5.2 Clasificación de los derrames pleurales

Se consideró como derrame pleural maligno aquellos pacientes en los que se detectaban células malignas en el examen citológico del líquido pleural o en las muestras de biopsia.

Se estableció un diagnóstico de probable malignidad en los pacientes con un tumor primario conocido y que no mostraban células malignas en el examen citológico del líquido pleural o en las muestras de biopsia, pero se habían descartado otras causas potenciales de derrame pleural.

Los derrames pleurales benignos se clasificaron según su etiología como:

* Paraneumónicos: derrame pleural asociado a neumonía bacteriana, absceso pulmonar, o bronquiectasia con un aspecto no purulento.

* Empiema: presencia de pus dentro del espacio pleural

* Tuberculosos: derrame pleural con cultivo de líquido pleural positivo, muestra de biopsia pleural con granulomas o niveles de adenosina desaminasa (ADA) > 43 IU/L en el contexto de enfermedad activa.

* Insuficiencia cardíaca: Los trasudados y exudados se asociaron a insuficiencia cardíaca basada en la historia, examen físico, radiografía de tórax y respuesta al tratamiento con diuréticos.

* Miscelánea: Derrame pleural debido a una enfermedad miscelánea siguiendo criterios clínicos bien establecidos.

*Idiopático, aquel derrame no diagnosticado tras haber realizado exámenes complementarios y un seguimiento mínimo de un año.

5.3 Pruebas complementarias

5.3.1. TC de tórax

El protocolo de TC torácico requería de un ayuno mínimo de 6 horas antes de la administración intravenosa de los agentes de contraste; iohexol (300 mg de yodo/ml) o iopromida (300 mg de yodo/ml). Las imágenes se adquirieron utilizando diferentes equipos a lo largo del período del estudio, incluyendo Brilliance 64 CT y Brilliance 16 CT (Philips Healthcare), Somatom Force y Somatom Edge Plus (Siemens Healthcare) y Aquilon Precision (Canon Medical Systems).

5.3.2. PET/TC

Protocolo:

El protocolo de PET/TC requería un ayuno mínimo de 6 horas antes de la administración intravenosa de 3.7MBq / Kg del radiofármaco ^{18}F-FDG (222-370 MBq). Se confirmaron niveles de glucosa por debajo de 160 mg /dL antes de la administración. Después de la administración de ^{18}F-FDG y antes de la adquisición de imágenes, los pacientes permanecieron en reposo durante un mínimo de 50 minutos. Las imágenes se adquirieron con un equipo Siemens Biograph mCT, que combina una tomografía computarizada helicoidal de 64 coronas (210 KeV, 120 mAs) con un PET de anillo completo dedicado, cubriendo desde la parte superior del cráneo hasta el tercio superior de ambos fémures. Cuando fue necesario, se obtuvieron imágenes tardías del área de interés, alrededor de los 90-120 minutos post-inyección. No se realizaron de manera estandarizada imágenes tardías del tórax ni se calculó el porcentaje de modificación del SUV entre la imagen tardía y la imagen basal.

Los datos de TC también se utilizaron para la corrección de atenuación de la imagen PET.

Las imágenes se interpretaron en un software Siemens Healthineers Syngo.via. Se realizó un análisis semicuantitativo calculando el valor de captación estandarizado máximo (SUV), obtenido mediante una región volumétrica interés (VOI) alrededor del área objetivo de estudio en imágenes corregidas por atenuación.

El SUV relaciona la concentración de 18F-FDG en un órgano o lesión con la actividad inyectada y el peso corporal del paciente.

Análisis de las imágenes

Un radiólogo y un médico especialista en medicina nuclear interpretaron de forma independiente los hallazgos visualizados en las imágenes de TC torácico y PET/TC respectivamente. Ambos médicos fueron observadores ciegos respecto al diagnóstico final.

En cada uno de los pacientes, se estableció un diagnóstico cualitativo final de malignidad, benignidad o resultado indeterminado.

- Se consideró un resultado PET/TC Negativo a nivel pleural cuando no se visualizaba captación patológica del radiofármaco alrededor del derrame ni en el resto de superficie pleural del pulmón. (figura 3A & 4A)
- Se consideró un resultado PET/TC Positivo cuando se visualizaba captación patológica del radiofármaco en la pleura, esto es superior al metabolismo fisiológico o normal del mediastino, ya fuese asociado o no a engrosamiento lineal, pseudo-nodular, nódulos y/o masas pleurales (figura 3B & 4B)
- Se consideró un resultado PET/TC indeterminado, cuando el paciente no podía incluirse en ninguno de los dos grupos.

Figura 3: Resultado análisis visual negativo (A) y resultado análisis visual positivo (B) en imagen PET/TC

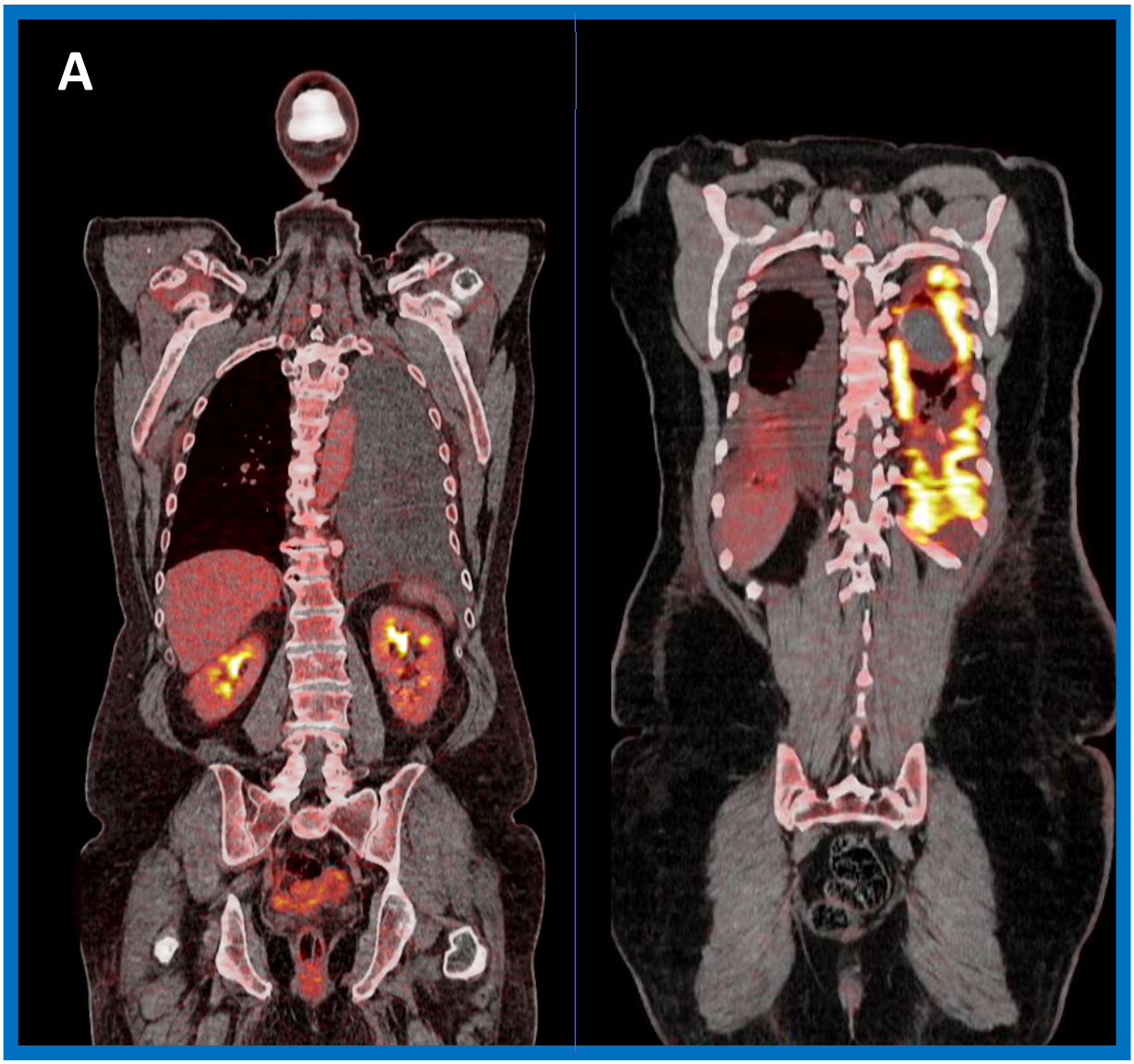
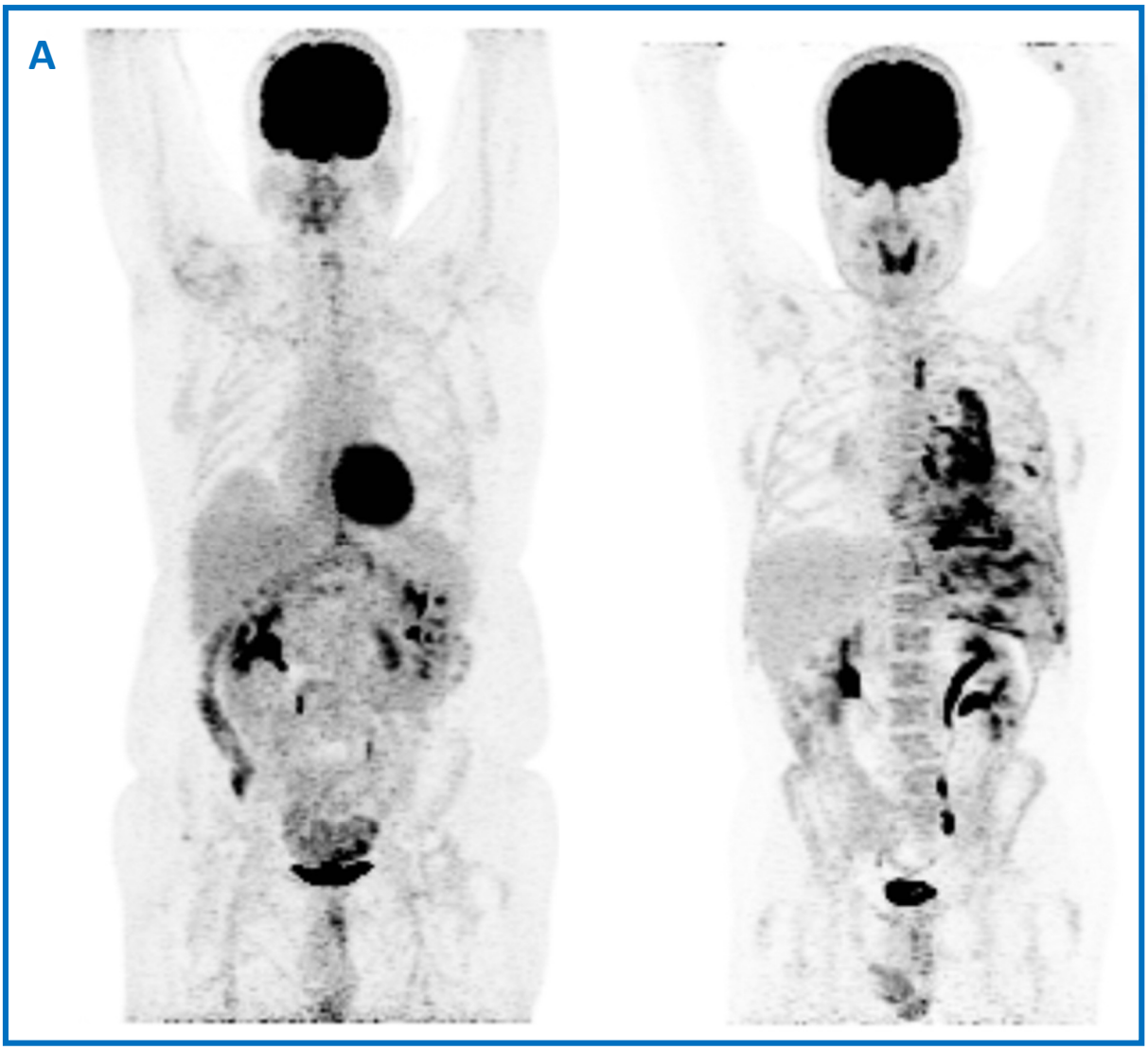


Figura 4: Resultado análisis visual negativo (A) y resultado análisis visual positivo (B) en imagen PET



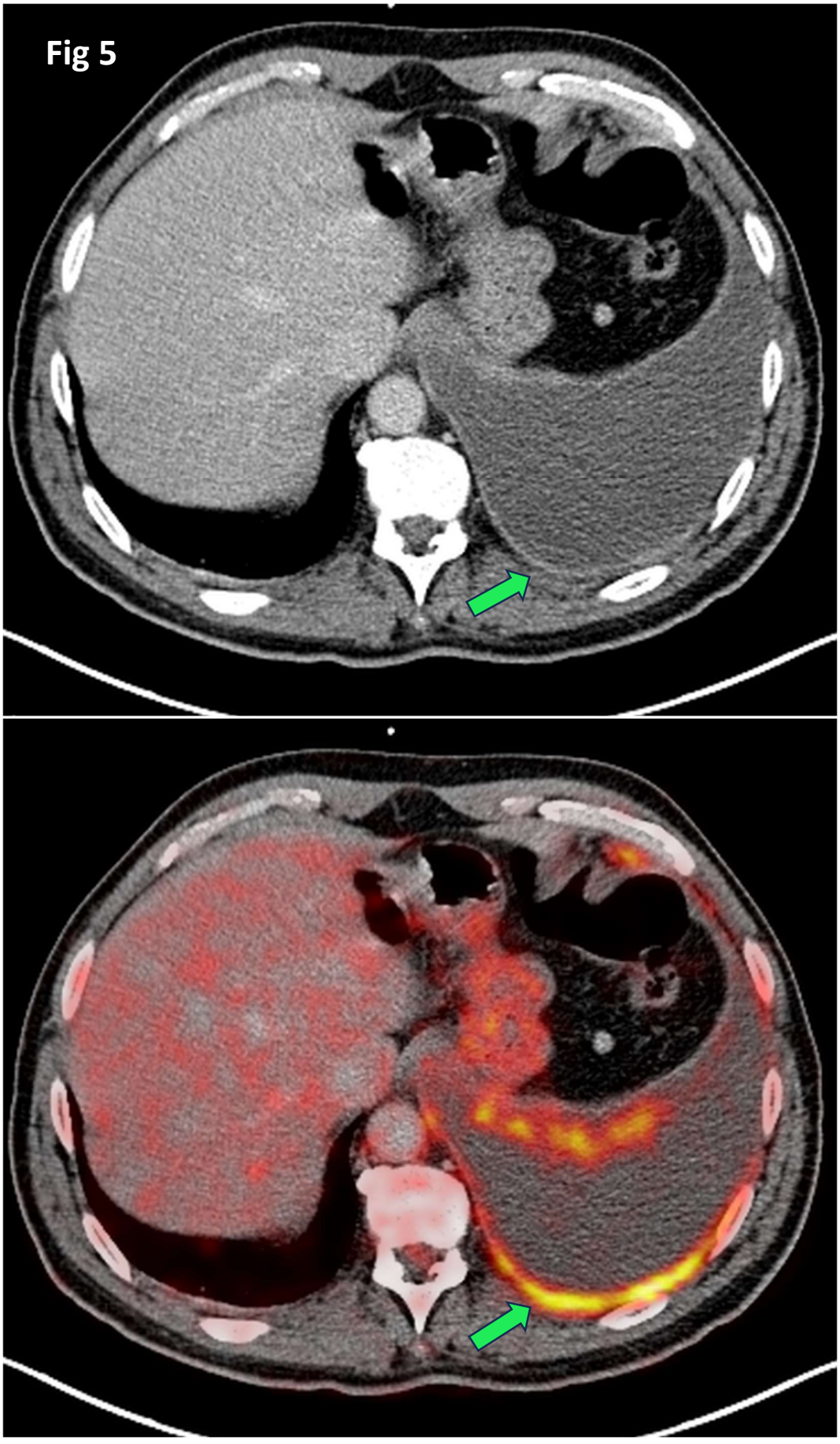
Así mismo se registraron para cada uno de los pacientes una serie de hallazgos visualizados en TC y PET/TC:

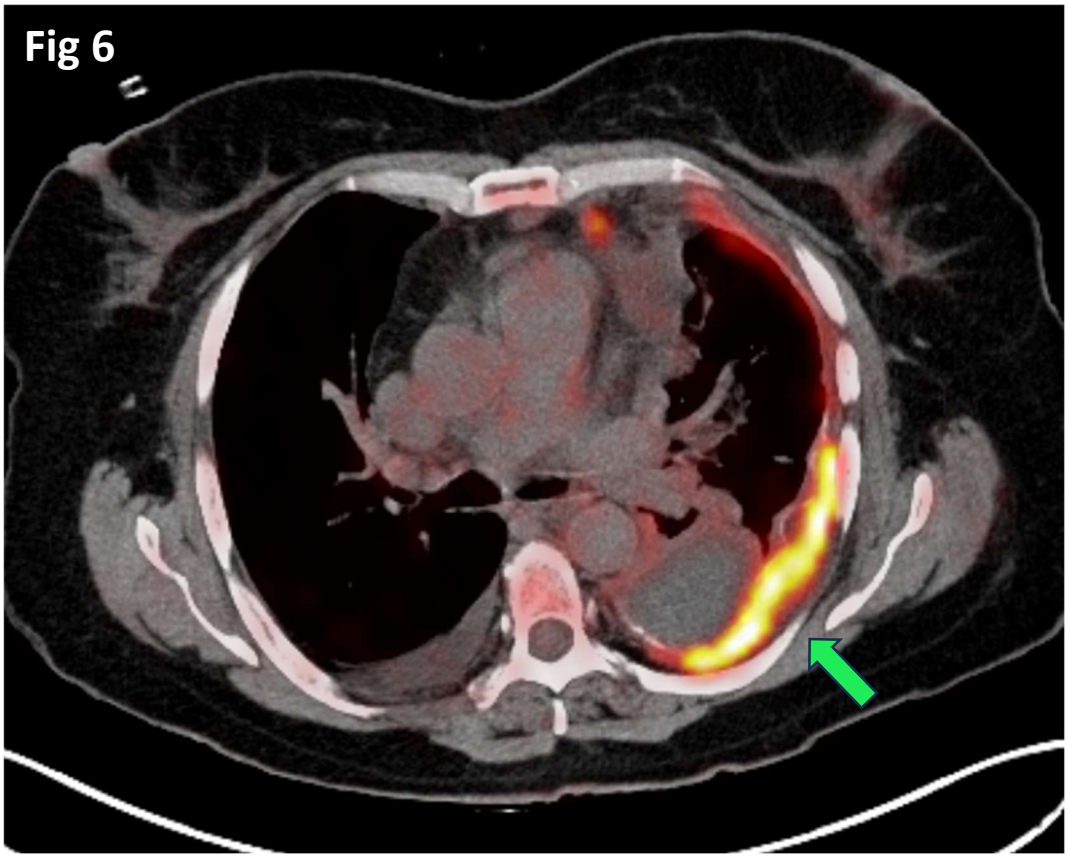
- SUV max del líquido pleural *
- Engrosamiento pleural lineal < 5 mm y SUV max* (figura 5)
- Engrosamiento pleural lineal > 5 mm y SUV max* (figura 6)
- Engrosamiento pleural nodular y SUV max*
- Nódulos pleurales y SUV max* (figura 7)
- Masas pleurales y SUV max* (figura 8)

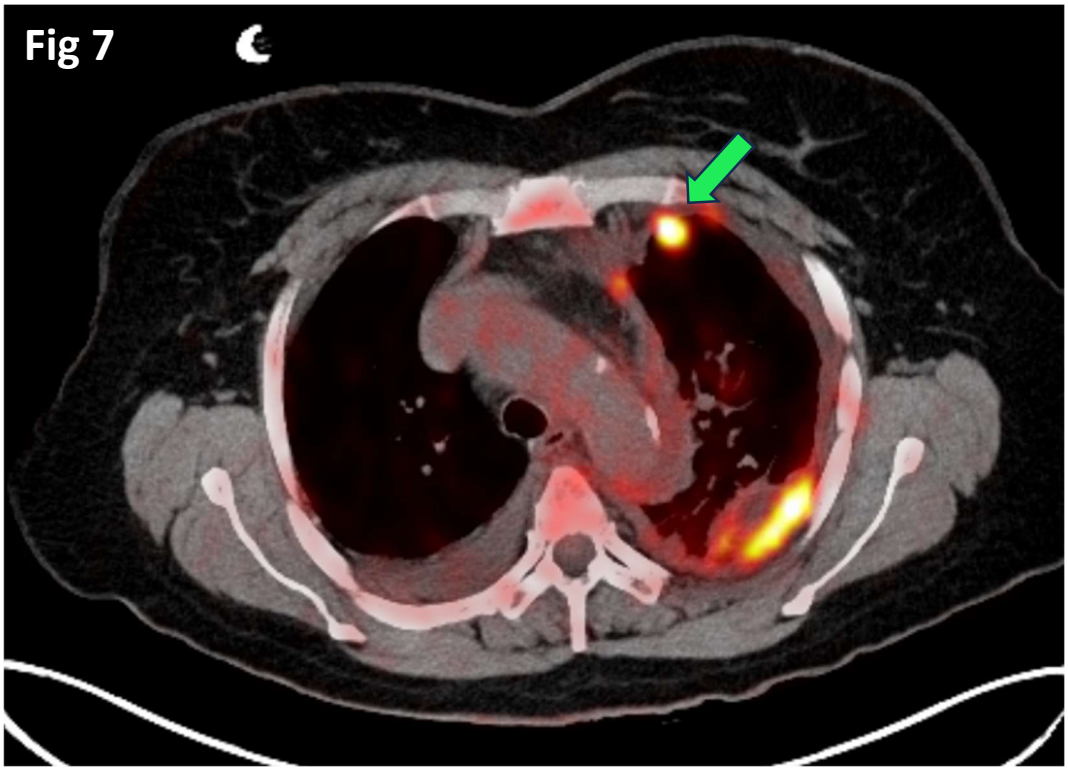
- Engrosamiento pleural circunferencial y SUV max* (figura 9)
- Compromiso de pleura mediastínica y SUV max* (figura 10)
- Compromiso pleural cisural y SUV max* (figura 11)
- Ganglios linfáticos mediastínicos y SUV max* (figura 12)
- Ganglios linfáticos en cadena mamaria interna y SUV max* (figura 13)
- Ganglios linfáticos en seno cardiofrénico y SUV max* (figura 14)
- Presencia de derrame loculado
- Consolidaciones parenquimatosas de tipo inflamatorio
- Calcificación pleural
- Derrame pericárdico (figura 15)
- Cardiomegalia (figura 16, flecha amarilla)
- Derrame pleural bilateral (figura 16, flecha azul)
- Masa pulmonar y SUV max * (figura 16, flecha verde)
- Metástasis hepáticas y SUV max*
- Proceso maligno extra-pleural y SUV max*

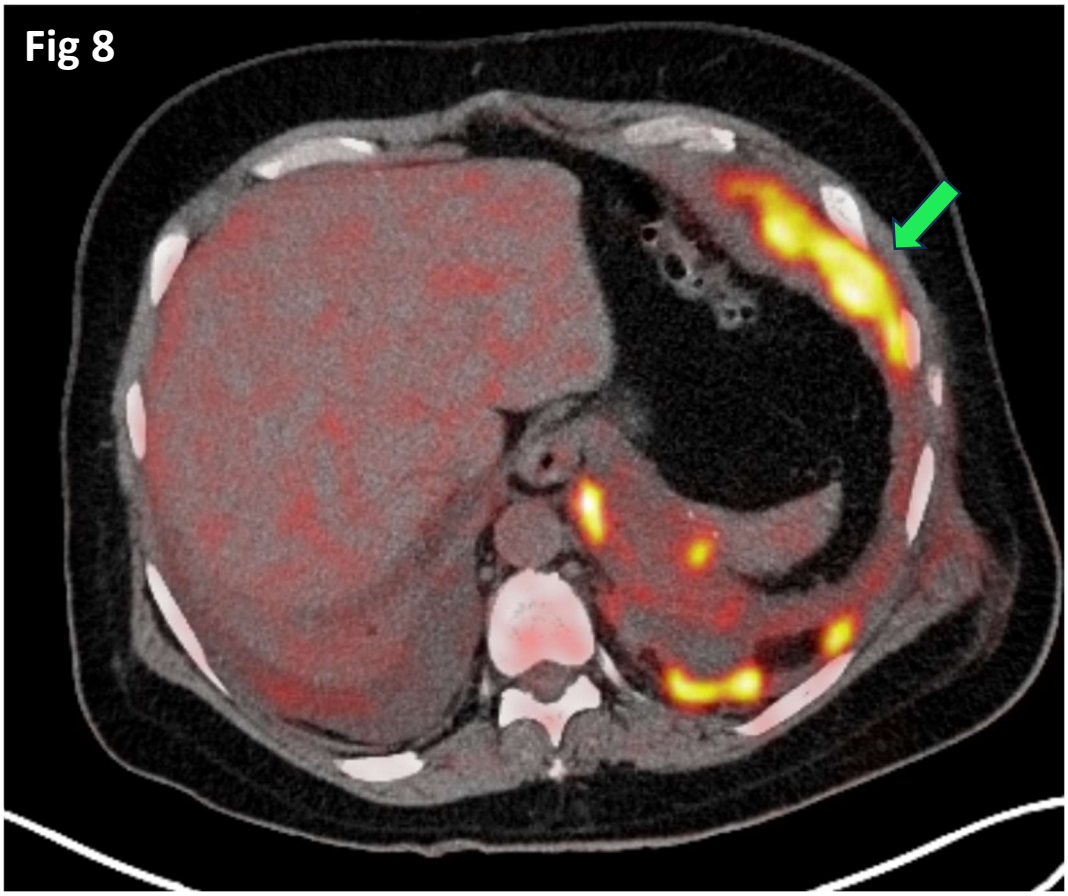
**(los valores de SUV max únicamente eran determinados en la imagen metabólica de PET/TC)*

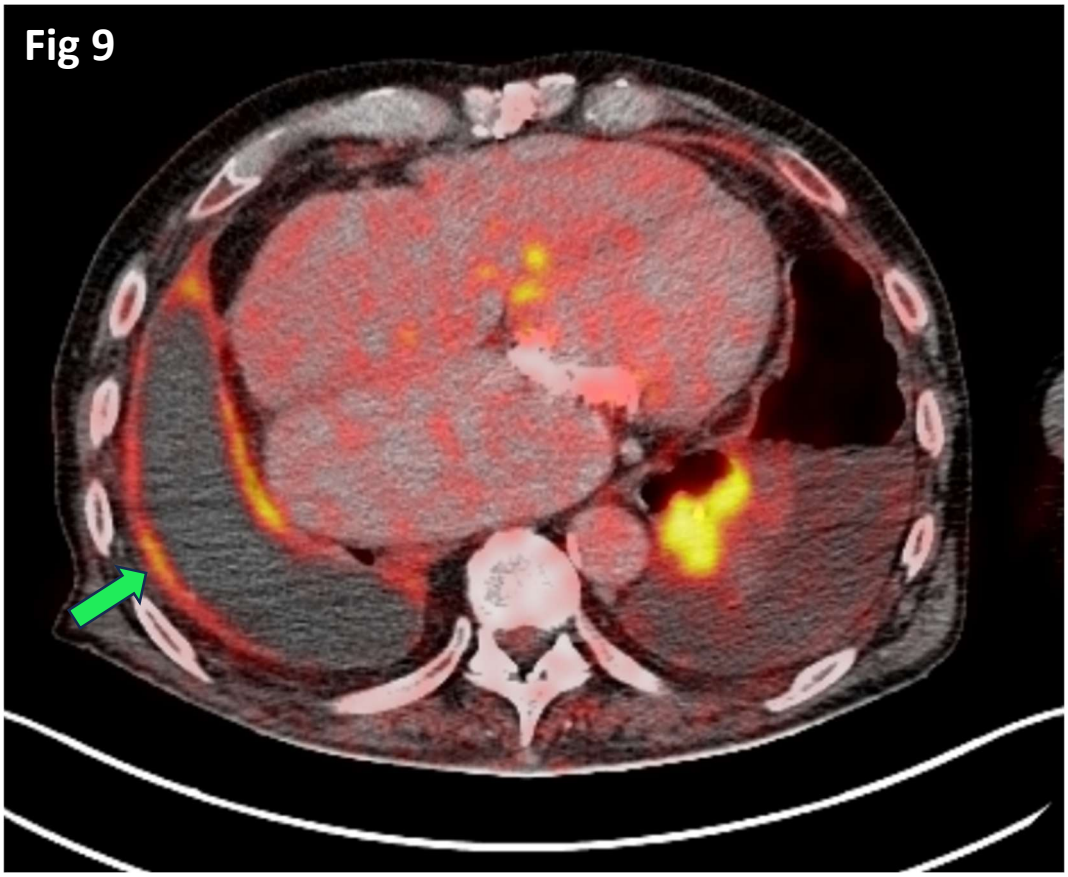
Cuando el estudio lo requirió se aplicó un sistema de puntuación, adaptado de la puntuación previamente validada para PET/TC, en la TC torácica para el diagnóstico de malignidad: Presencia de engrosamiento nodular pleural < 10 mm, nódulo pleural, masa pulmonar y otras malignidades puntuaron 10 puntos cada una, mientras que el nódulo linfático mamario puntuó cinco puntos y la presencia de cardiomegalia restó un punto

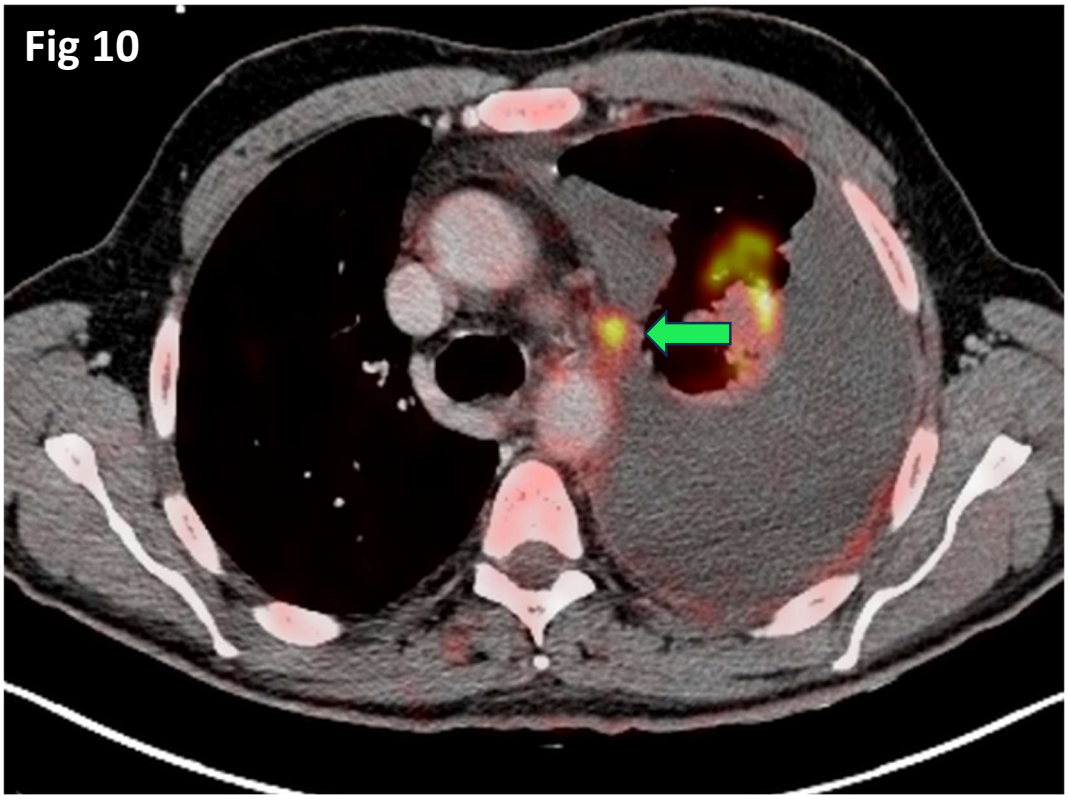

Fig 5

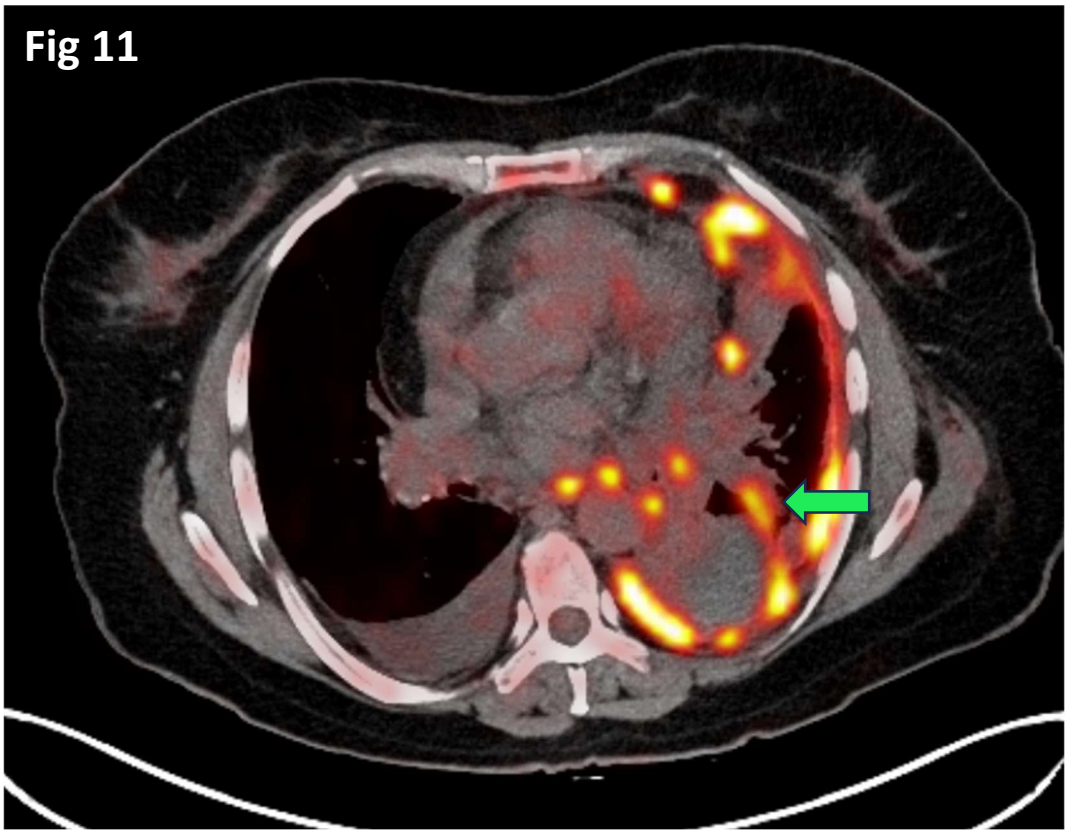

Fig 6

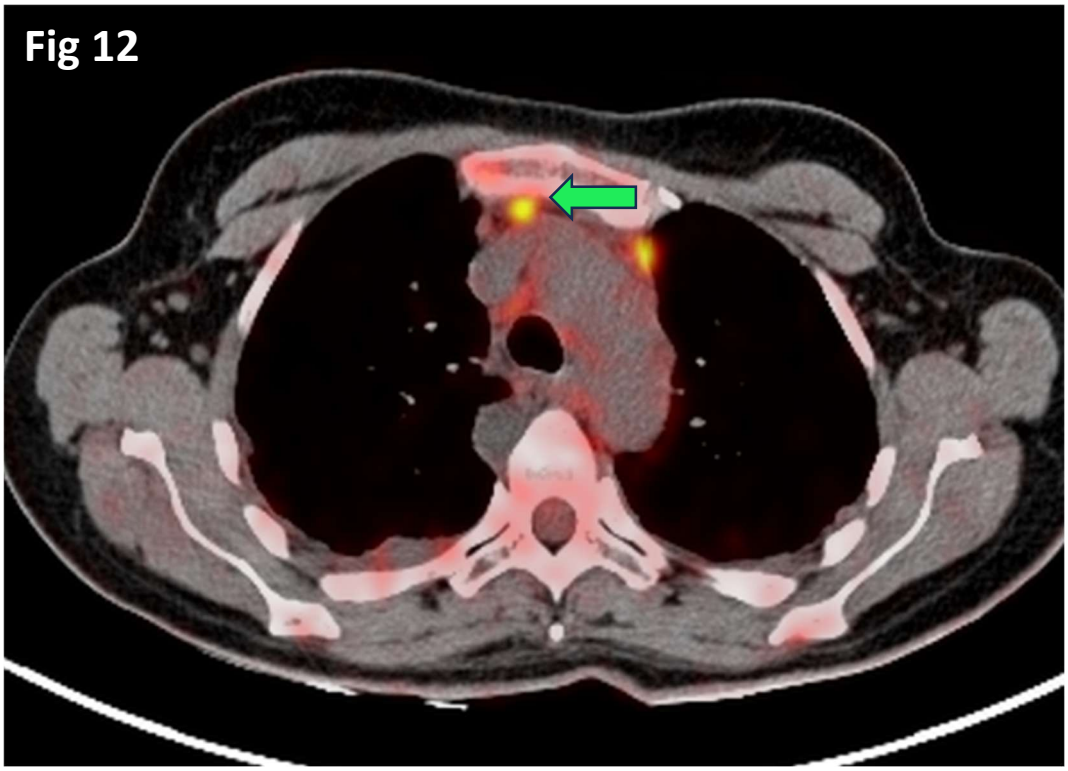

Fig 7

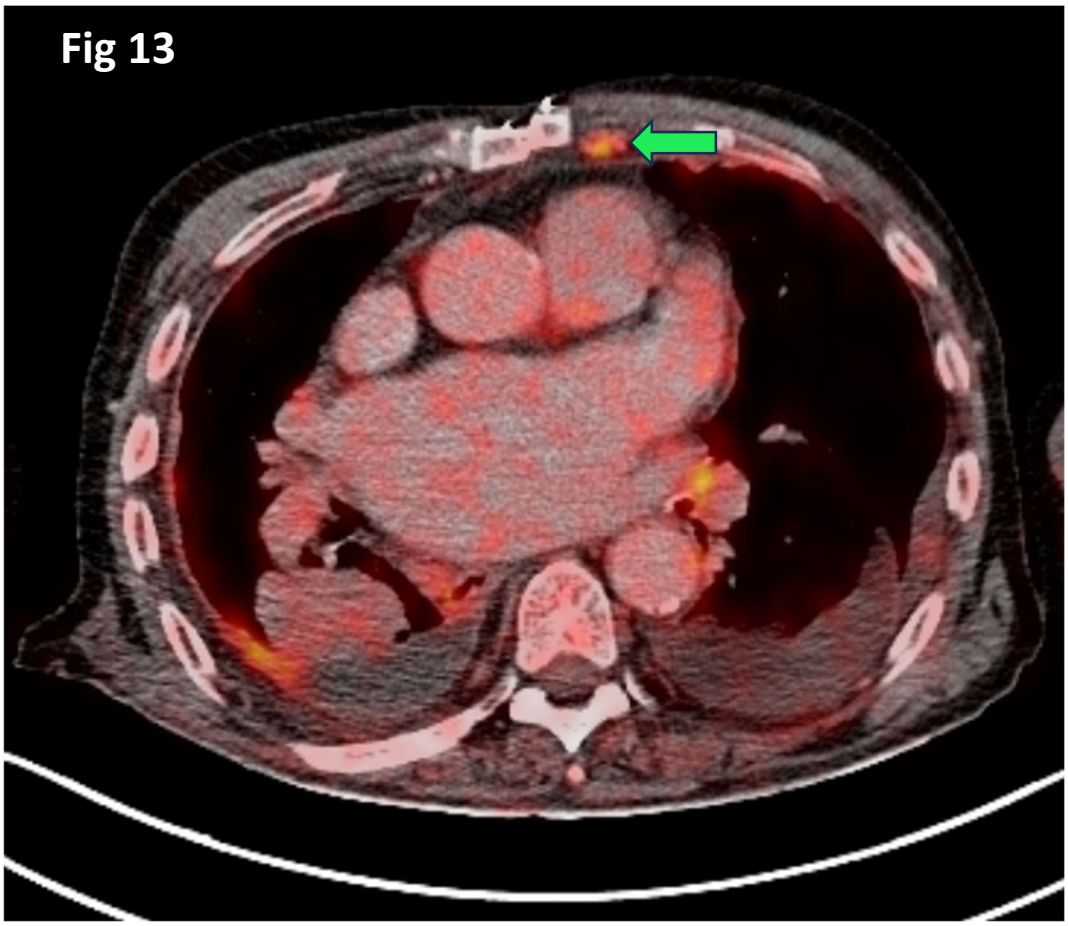

Fig 8

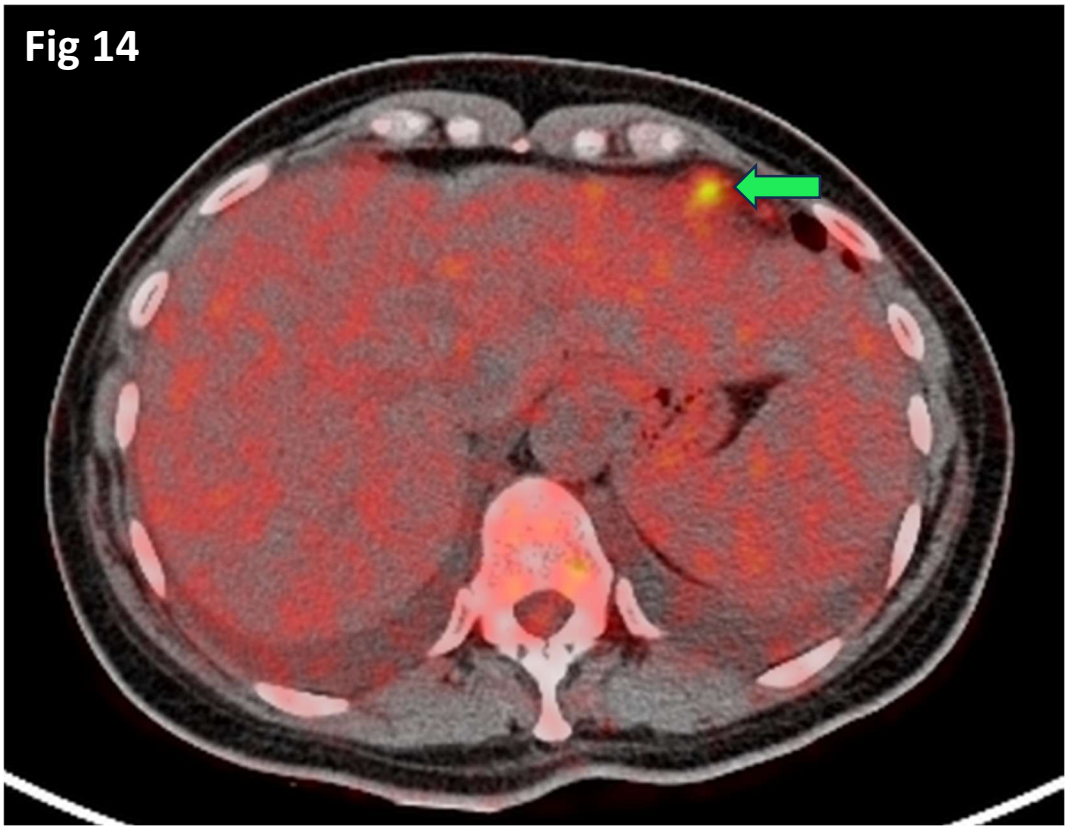

Fig 9

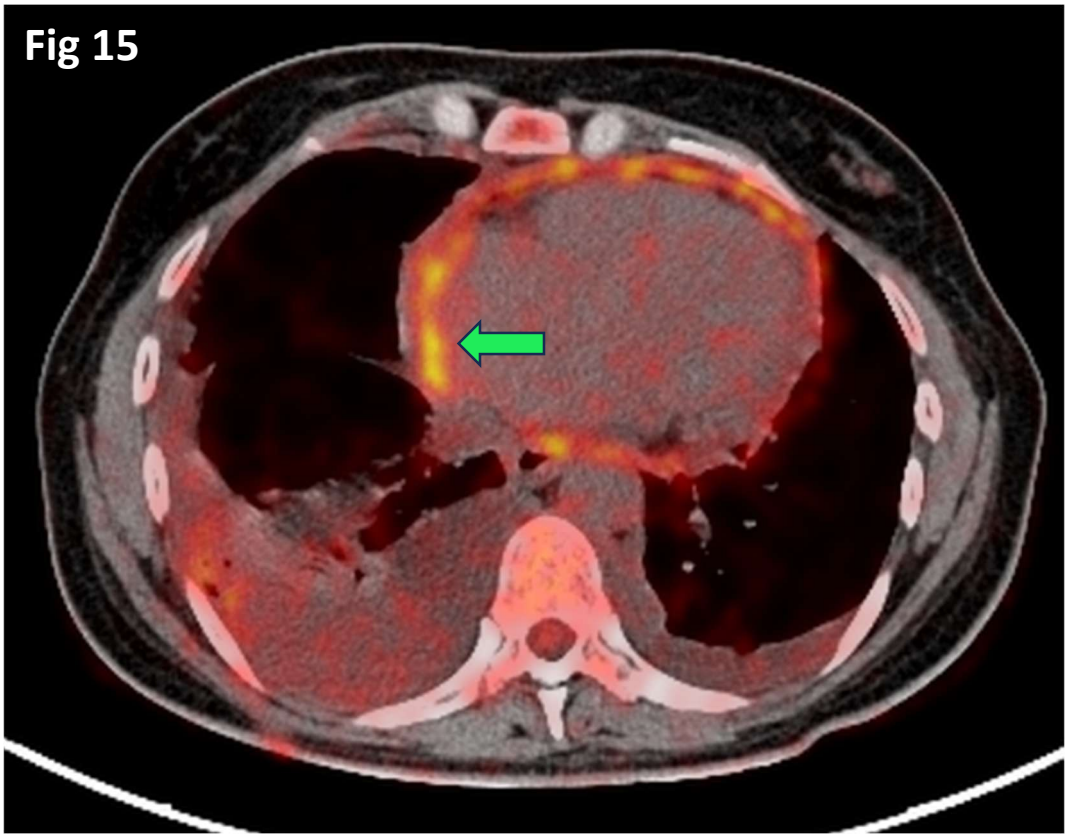

Fig 10

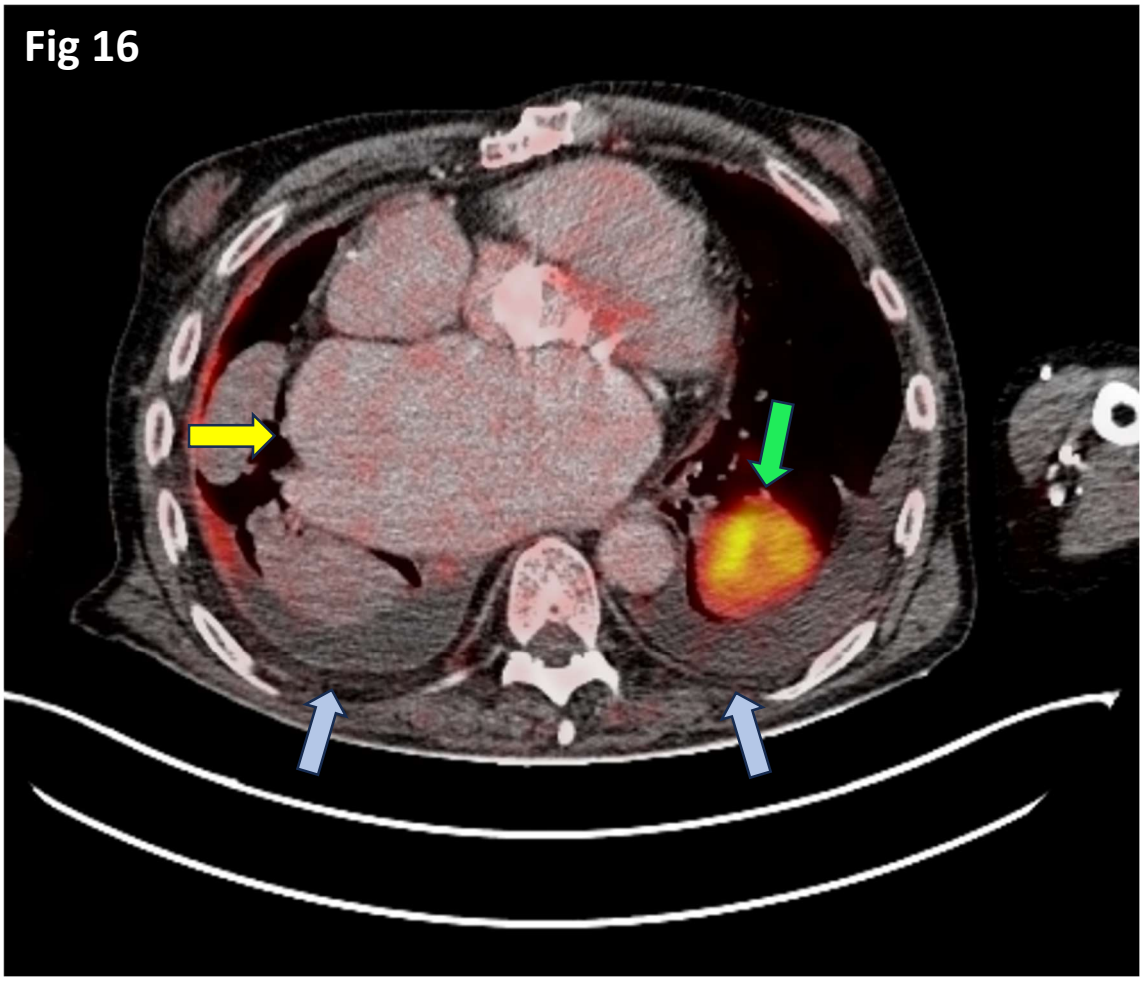

Fig 11


Fig 12


Fig 13


Fig 14


Fig 15



5.3.3. Videotoracoscopia

La intervención se realizó bajo anestesia general y intubación selectiva contralateral al lado a operar (excepto en los pacientes más frágiles, en los que se realizó sedación profunda y anestesia local). Con el paciente en decúbito lateral, se realizó un puerto de toracoscopia y se insertó un trócar de 10 mm. El toracoscopio (generalmente un toracoscopio de bayoneta de 10 mm, que permite tomar biopsias bajo control visual con un solo puerto de entrada se introdujo a través del trocar. Inicialmente, utilizando un catéter de succión, se drena toda la efusión pleural presente (después de liberar los septos fibrinosos, si estaban presentes). Posteriormente, se inspeccionó toda la cavidad pleural (tanto la pleura parietal como la visceral). Los siguientes parámetros se registraron en todos los procedimientos: apariencia del líquido pleural, volumen drenado, engrosamiento de la pleura visceral, engrosamiento de la pleura parietal,

existencia de nódulos o masas pleurales, septos, placas, pulmón atrapado y diagnóstico cualitativo del cirujano (benigno, maligno o indeterminado). En presencia de nódulos o masas pleurales, se tomaron muestras con pinzas de biopsia. Si no se observaron tales lesiones, se realizaron biopsias de diferentes ubicaciones de la pleura parietal.

6. RESULTADOS

6.1. TC de Tórax versus PET/TC en el diagnóstico de pacientes con diagnóstico de derrame pleural exudativo con sospecha de neoplasia maligna.

6.2. Desarrollo de una categorización de la PET/ TC para la diferenciación entre derrames benignos y malignos.

6.3. PET/TC y TC tórax en la diferenciación entre derrame pleural benigno y maligno.

6.4. Asociación de los hallazgos de la PET/TC y la VATS con la histología pleural en el estudio de los derrames pleurales.

6.1 TC de tórax vs. PET/TC en el diagnóstico de pacientes con diagnóstico de derrame pleural exudativo con sospecha de neoplasia maligna

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la capacidad de la TC de tórax y PET/TC para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural exudativo con sospecha de neoplasia maligna.

Para ello, un radiólogo y un médico especialista en medicina nuclear interpretaron de forma independiente los hallazgos visualizados en TC y PET/TC respectivamente. En cada uno de los pacientes, se estableció un diagnóstico cualitativo final de malignidad, benignidad o resultado indeterminado. Así mismo se identificaron y registraron para cada paciente una serie de hallazgos de imagen (n-13) en TC y PET/TC. Ambos médicos fueron observadores ciegos respecto al diagnóstico final.

El análisis estadístico utilizado fue la prueba chi-cuadrado (prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario) para comparar los hallazgos clínicos y radiológicos con los resultados de la videotoracoscopia. Realizamos una regresión logística para evaluar la asociación entre los hallazgos de las imágenes de TC tórax y PET/TC y el diagnóstico final de malignidad. Asimismo, mediante análisis de regresión logística se identificaron aquellos hallazgos de imagen que mejor predecían el diagnóstico de malignidad o la presencia de neoplasia.

En este estudio prospectivo, se incluyeron desde Octubre 2013 a Junio 2016 un total de 42 pacientes (n=30 varones, edad media 68años) con derrame pleural no filiado aunque con sospecha clínica de malignidad tras la anamnesis, análisis del líquido pleural (bioquímico, microbiológico y citológico) y la ausencia de lesiones pleuropulmonares en la radiografía de tórax.

La sospecha clínica de malignidad se definió por la presencia de síndrome constitucional, una alta exposición a asbesto, un derrame pleural mayor a un tercio del hemitórax y/o la presencia de derrame de tipo hemorrágico. Todos los pacientes eran candidatos a toracoscopia y biopsia pleural. Aquellos pacientes sin un diagnóstico de malignidad fueron controlados de forma evolutiva hasta establecerse un diagnóstico definitivo o mediante examen clínico y estudios de imagen al mes, 3, 6 meses y posteriormente cada 6 meses.

Se estableció un diagnóstico final de malignidad en 18 pacientes y de benignidad en 24.

Respecto a los pacientes con derrame pleural maligno, se incluyeron 8 mesoteliomas (tipo epitelioide “n=7”, tipo sarcoma “n=1”) y 10 pacientes con diagnóstico de derrame pleural metastásico (cáncer de pulmón no de célula pequeña “n=8”, linfoma no hodgkin “n=1” y sarcoma “n=1”). En el grupo de pacientes con derrame pleural benigno, se incluyó un paciente con tuberculosis, un paciente con derrame secundario a lupus y un hemotórax.

El análisis visual de la TC y la PET/TC evidenció como ambas técnicas eran capaces de identificar la presencia de un derrame pleural benigno o maligno de forma estadísticamente significativa. Así, la PET/TC confirmó la malignidad en 15 de los 18 pacientes y la benignidad en 22 de los 24 pacientes, con 2 resultados falsos negativos, 1 resultado falso positivo y 1 resultado indeterminado en cada uno de los grupos (PET/TC *p<0.001)*. Por otra lado, la TC informó correctamente como malignos 15 de los 18 pacientes y como benignos 10 de los 24 pacientes, con un resultado falso negativo, tres resultados falsos positivos y 13 pacientes con un resultado indeterminado (11 pacientes con resultado final de benignidad y dos en el grupo de malignidad) (TC *p<0.01)*. “Ver tabla 1”.

A excepción del valor de SUV max del líquido pleural, el análisis univariable mostró como todos los otros parámetros derivados de la imagen PET analizados en este grupo de pacientes diferían de manera estadísticamente significativa entre derrame pleural benigno o maligno (Tabla 2)

Por otro lado, el análisis de regresión estableció mediante TC un diagnóstico de certeza en el 85.4% de los casos, cuando combinada un engrosamiento nodular < o > de 5mm junto a la presencia de adenopatías mediastínicas y en seno cardiofrénico. Así obtuvo un diagnóstico de malignidad en 15 de 18 pacientes y de benignidad en 21 de 24 pacientes, con unas cifras de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 83%, 88%, 83% y 88% respectivamente.

Respecto a la PET/TC obtuvo una sensibilidad del 89%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 92% a la combinación de cualquier tipo de engrosamiento pleural con SUV max > 5,64 junto con la presencia de

adenopatías en cadena mamaria interna con un SUV max > 6,34. De este modo, la PET/CT caracterizó correctamente a 16 de los 18 pacientes con neoplasia y a todos los pacientes (n=24), con derrame benigno, obteniendo un diagnóstico de certeza en el 95.2% de los pacientes evaluados.

Tres pacientes con estudio anatomopatológico inicialmente negativo se observó una neoplasia en el seguimiento: Uno de los pacientes con sospecha de malignidad mediante TC de tórax y PET/TC, cuya biopsia pleural repetida proporcionó un diagnóstico de mesotelioma, ha sido incluido en el grupo maligno para el análisis de la muestra. Otro paciente con TC de tórax y PET/TC no sugestivos de malignidad y con una toracoscopia negativa en dos ocasiones, murió de neumonía durante el seguimiento. La autopsia mostró mesotelioma sarcomatoide pleural de 2.1 × 2 cm, estadio T1aN0M0 y fue incluido en el grupo maligno. Un tercer paciente presentó una neoplasia pulmonar contralateral con derrame pleural en el seguimiento de dos años, que no estaba relacionada con el derrame previo no diagnosticado.

Datos de TC torácio según el diagnóstico definitivo de los pacientes (Tabla 1)

	Benigno (24)	Maligno (18)	p
Engrosamiento lineal < 5mm	19	18	ns
Engrosamiento lineal > 5mm	9	12	ns
Engrosamiento nodular < 5 mm	10	16	0.001
Nódulo pleural > 10 mm:	4	13	< 0.001
Masa pleural > 30 mm:	1	3	ns
Engrosamiento pleural circunferencial	2	4	ns
Pleura cisural :			
No	11	3	
Lineal o Nodular	13	15	
Nodular	8	14	0.01
Pleura mediastínica :			
No	9	0	
Lineal o Nodular	15	18	

Nodular	4	16	< 0.001
Ganglios mediastínicos > 8mm	15	8	ns
Ganglios en cadena mamaria interna >8mm	8	11	ns
Ganglios en seno cardiofrénico >8mm	3	10	0.003
Derrame Loculado	12	9	ns
Calcificación pleural	1	1	ns
UH líquido pleural	8.6	10.1	ns
Invasión grasa extrapleural	17	17	ns
Malignidad extrapleural	0	9	< 0.001
TC torácico: Cualitativo Negativo Positivo Indeterminado	 10 3 11	 1 15 2	 < 0.01
TC torácico: Origen pleural metastásico	 3 0	 5 10	 < 0.001

Datos de PET/TC según el diagnóstico definitivo de los pacientes (Tabla 2)

	Benigno (24)	Maligno (18)	P
Engrosamiento lineal < 5mm en PET/TC y SUV > 5.64	1	12	< 0.001
Engrosamiento lineal > 5mm en PET/TC SUV > 5.64	1	8	0.001
Engrosamiento nodular < 5 mm en PET/TC y SUV > 5.64	1	11	< 0.001
Nódulo pleural en PET/TC > 10 mm y SUV > 5.64	1	12	< 0.001
Masa pleural en PET/TC > 30 mm y SUV > 5.64	0	5	0.007
Engrosamiento circunferencial en PET/TC y SUV > 5.64	1	5	0.03
Afectación pleura mediastínica y SUV > 5.64: No Lineal or Nodular Nodular	 22 2 1	 6 12 12	 < 0.001

Afectación pleura cisural y SUV > 5.64 : No Lineal o Nodular Nodular	 23 1 0	 10 8 4	 0.008
Ganglios mediastínicos (8mm) y/or SUV > 6.34	0	13	< 0.001
Ganglios en cadena mamaria inter (8mm) y/o SUV > 6.34	0	7	0.001
Ganglios en seno cardiofrénico (8mm) y/o SUV > 6.34	0	7	0.001
SUV líquido pleural	1.5 ± 1	1.5 ± 0.9	ns
Malignidad extrapleural	0	12	< 0.001
SUV Malignidad extrapleural	0	11	< 0.001
PET/TC qualitativo: Negativo Positivo Indeterminado	 22 1 1	 2 15 1	 < 0.001
PET/TC origen: Pleural Metastásico	 1	 7 8	 < 0.001

6.2 Desarrollo de una categorización de la PET/TC para la diferenciación entre derrames pleurales benignos y malignos

Una vez analizado de forma visual como semicuantitativa, el valor de la PET/TC en un subgrupo de pacientes con sospecha de derrame pleural maligno, nuestro objetivo fue desarrollar una puntuación o "score" mediante el análisis de diferentes parámetros derivados de una imagen PET/TC para poder diferenciar entre derrames benignos y malignos.

Así, realizamos un estudio prospectivo en pacientes con derrame pleural a los que por algún motivo se les realizó un estudio de PET/TC desde octubre de 2013 hasta octubre de 2019. En una primera ***cohorte de referencia*** se definió el impacto y puntuación de cada uno de los parámetros de imagen analizados. Estos resultados se validaron posteriormente en otra cohorte prospectiva independiente con un menor número de pacientes entre noviembre de 2019 y junio de 2021 **(cohorte de validación).**

Para describir los resultados, los datos se expresaron en frecuencias, medianas y desviaciones estándar (DE). Se utilizó la prueba t de Student para comparar medias de dos grupos (o la prueba U de Mann-Whitney cuando fuera requerida) y la prueba Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para comparar los datos clínicos, analíticos y por imagen en pacientes con derrame pleural maligno o benigno.

Para evaluar la asociación entre los datos obtenidos en el estudio de PET/TC y la malignidad confirmada, se realizó una regresión logística múltiple. Ésta también se utilizó para poder identificar la mejor combinación de datos de PET/TC para establecer una puntuación o score que mejor predijera malignidad. El mejor modelo encontrado se expresó según su especificidad, sensibilidad y valor pronóstico positivo/negativo.

La precisión o eficacia diagnóstica de la puntuación de PET/TC fue validada en una cohorte prospectiva independiente. Los valores de las variables de la puntuación del PET/TC se obtuvieron reproduciendo los valores obtenidos en la regresión.

Se realizó un análisis estadístico utilizando el paquete de software SPSS versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Finalmente se incluyeron en este estudio un total de 199 pacientes en la cohorte de referencia y 75 pacientes en la cohorte de validación. Las diferencias entre los datos clínicos, los hallazgos visualizados en la radiografía de tórax y el análisis pleural en las cohortes de referencia y validación se muestran en la Tabla 1.

En la cohorte de referencia se incluyeron un total de 108 pacientes con derrame pleural benigno: 13 con derrame paraneumónico, cuatro empiemas, cinco derrames tuberculosos, 17 derrames asociados a insuficiencia cardíaca, 39 misceláneos y 30 pacientes no diagnosticados y 91 pacientes con diagnóstico de derrame pleural maligno (82 confirmados y nueve probables) incluyendo 41 pacientes con cáncer de pulmón, 12 síndromes linfoproliferativos, ocho pacientes con cáncer de mama, 22 mesoteliomas, cuatro pacientes con adenocarcinomas de origen desconocido y cuatro derrames malignos de otro origen.

En la cohorte de validación se incluyeron 43 pacientes con derrame pleural benigno (cuatro con derrame parapneumónico, dos empiemas, cinco de origen tuberculoso, ocho derrames asociados a insuficiencia cardíaca, 22 misceláneos y dos pacientes con derrame pleural no diagnosticado) y 32 con diagnóstico de derrame pleural maligno (29 confirmados y tres probables), incluyendo 12 pacientes con cáncer de pulmón, cuatro síndromes linfoproliferativos , dos pacientes con cáncer de mama, 10 mesoteliomas, un adenocarcinoma de origen desconocido y tres derrames malignos de otro origen.

Tabla 1: Características clínicas, hallazgos en radiografías de tórax y análisis pleural en las cohortes de referencia y validación.

	COHORTE REFERENCIA (n=199)	C OHORTEVALIDACION (n=75)	P
DP MALIGNO	91	32	0.4
VARON	137 (68.8%)	57 (76%)	0.1
EDAD MEDIA (años)	71 (13)	70 (13)	0.3

EXPOSICION A ASBESTO	30 (15.1%)	18 (24%)	0.06
DP HEMATICO	77 (38.7%)	25 (33.3%)	0.4
PERDIDA DE PESO	93 (46.7%)	37 (49.3%)	0.4
DISNEA	162 (81.4%)	56 (74.7%)	0.1
FIEBRE	30 (15.1%)	14 (18.7%)	0.2
FALLO CARDIACO	44 (22.1%)	11 (14.7%)	0.1
CARDIOMEGALIA	50 (25.1%)	18 (24%)	0.4
DP BILATERAL	24 (12.1%)	11 (14.7%)	0.3
TAMAÑO DP < 1/3	58 (29.1%)	33 (44%)	0.015
TAMAÑO DP 1/3-2/3	82 (41.2%)	30 (40%)	0.4
TAMAÑO DP > 2/3	59 (29.6%)	14 (18.7%)	0.04
pH DP	7.36 (0.16)	7.35 (0.17)	0.5
GLUCOSA DP	109 (54)	116 (56)	0.3
LDH DP	1272 (2503)	694 (1543)	0.07
LEUCOCITOS DP	3324 (7643)	3104 (6371)	0.8
PROTEINAS DP	4.2 (0.9)	4.2 (0.9)	0.4
CITOLOGIA MALIGNA	43 (21%)	10 (13.3%)	0.2
HISTOLOGIA	123 (61.8%)	37 (49.3%)	0.042
HISTOLOGIA MALIGNA	57 (71.3%)	23 (62.2%)	0.06

Abreviaturas: DP (derrame pleural); LDH (lactato deshidrogenasa).

Análisis cualitativo

El análisis visual estableció un diagnóstico final de malignidad en 68 de los 91 derrames pleurales malignos y de benignidad en 92 de los 108 derrames pleurales benignos. 29 resultados fueron considerados como indeterminados.

Los tres falsos positivos en el estudio cualitativo correspondieron a tres pacientes con tuberculosis, mientras que los siete falsos negativos correspondieron a seis mesoteliomas y a un sarcoma de células en huso.

Análisis cuantitativo

La tabla 2: Análisis univariable entre los hallazgos de imagen PET/TC y SUV correspondientes en los pacientes con derrame pleural benigno o maligno *(cohorte de referencia)*

	BENIGNO (108)	MALIGNO (91)	p
SUV líquido pleural	1.4 (0.7)	1.48 (0.8)	0.5
Engrosamiento lineal < 5mm	31(28.7%)	15 (16.5%)	0.03
SUV	3.2 (2.4)	4.5 (3.2)	0.1
Engrosamiento lineal > 5mm	25 (23.1%)	28 (30.8%)	0.1
SUV	4.1 (2.5)	7.9 (4.1)	< 0.001
Engrosamiento nodular < 10mm	13 (12%)	46 (50.5%)	< 0.001
SUV	8.1 (4)	11 (7)	0.2
Nódulo pleural > 10 mm	5 (4.6%)	47 (51.6%)	< 0.001
SUV	3.8 (1.4)	11.4 (5.9)	0.006
Masa pleural > 30 mm	0 (0%)	19 (20.9%)	< 0.001
SUV		16.9 (5.2)	
Engrosamiento circunferencial	8 (7.4%)	14 (15.4%)	0.06
Engrosamiento lineal mediast	25 (23.1%)	10 (11%)	0.02
Engrosamiento nodular mediast	8 (7.4%)	38 (41.8%)	< 0.001
Engrosamiento lineal cisural	24(22.2%)	11 (12.1%)	0.04
Engrosamiento nodular cisural	6 (5.6%)	22 (24.2%)	< 0.001
Ganglios mediastínicos ipsilaterales	55 (50.9%)	63 (69.2%)	0.006
SUV	6.8 (5)	12.2 (6)	< 0.001
Ganglios mediastínicos contralaterales	23 (21.3%)	31 (34.1%)	0.03
SUV	6.3 (3.3)	11.3 (5.6)	< 0.001
Ganglios mamaria interna	23 (21.3%)	29 (31.9%)	0.06
SUV	3.5 (1.5)	6.7 (3.9)	0.001
Ganglios seno cardiofrénico	11 (10.2%)	33 (36.3%)	< 0.001
SUV	4.9 (2.8)	7.8 (4.5)	0.06
Loculación pleural	6 (5.6%)	4 (4.4%)	0.5
Neumonia	21 (19.4%)	8 (8.8%)	0.03
Calcificación pleural	7 (6.5%)	6 (6.6%)	0.6

Cardiomegalia	39 (36.1%)	5 (5.5%)	< 0.001
Derrame pericárdico	9 (8.3 %)	2 (2.2%)	0.06
Derrame pleural bilateral	21 (19.4%)	16 (17.6%)	0.5
Masa pulmonar SUV	3 (2.8%) 22.2 (14)	40 (44%) 17.3 (8)	< 0.001 0.3
Metástasis hepáticas SUV	0 (0%)	15 (16.5%) 10.5 (2.9)	< 0.001
Otra malignidad SUV	2 (1.9%) 18.5 (6.4)	40 (44%) 13.3 (6.9)	< 0.001 0.3

Puntuación o score mediante PET/TC:

Todos los hallazgos radiológicos y valores de SUV max que habían mostrado diferencias significativas en el análisis bivariado fueron incluidos en el análisis multivariado. El análisis regresión logística seleccionó 6 parámetros derivados de una imagen PET/TC asignando una puntuación para cada uno de ellos. (Tabla 3).

Los datos seleccionados fueron: engrosamiento pleural nodular < 10 mm, nódulo pleural con un SUV > 7, masa pulmonar, otras malignidades, ganglio linfático en cadena mamaria interna con un SUV > 4.75 y cardiomegalia como predictores de derrame maligno. Los primeros cuatro parámetros puntuaban 10 puntos cada uno, mientras que la presencia de un ganglio linfático mamario con un valor de SUV > 4.75 puntuaba cinco puntos y la presencia de cardiomegalia restaba un punto. Todos los pacientes que mostraron una puntación en un estudio PET/TC > 20 fueron finalmente malignos.

Con un valor de punto de corte superior a 9, este score mostró los siguientes resultados para el diagnóstico de derrame pleural maligno: sensibilidad del 87.9% (81.2–94.6%), especificidad del 90.7% (85.2–96.2%), valor predictivo positivo de 88.9% (81.5–96.3%), valor predictivo negativo de 89.9% (84–95.8%), RV positiva de 7.81 (3.51–15.53) y RV negativa de 0.106 (0.049–0.205).

Cuando se aplicaba este sistema de puntuación de PET/CT en la cohorte de referencia de pacientes con un derrame pleural con un diagnóstico definitivo, excluyendo el grupo de pacientes con derrame idiopático, los resultados fueron:

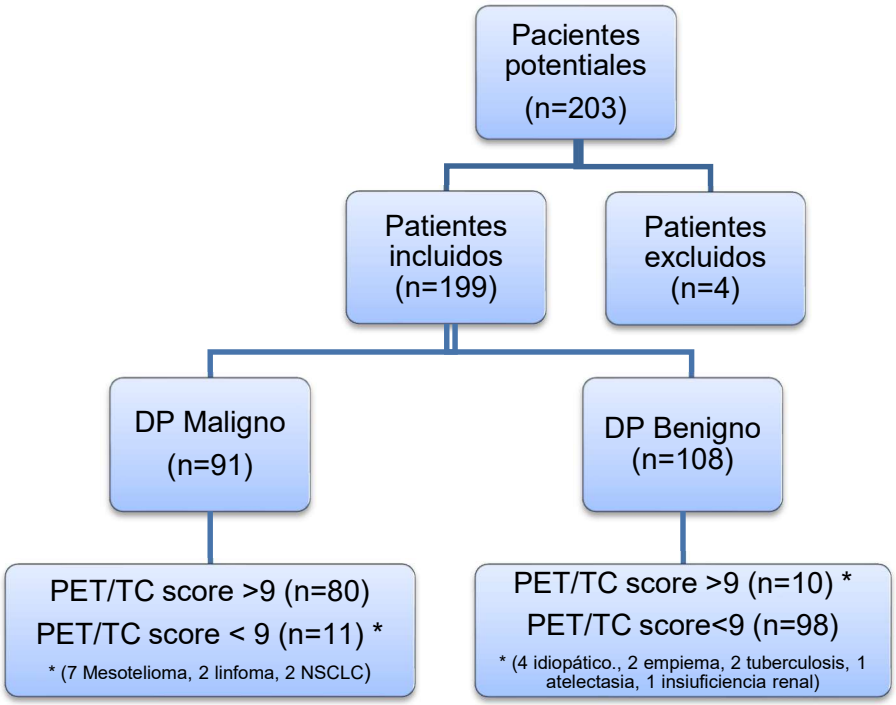
sensibilidad 90.6% (84.5–96.7%), especificidad 88.4% (81.2–95.6%), VPP 85.3% (77.8–92.8%), VPN 92.7% (87–98.4%), RV + 9.45 (3.26–22.85) y RV - de 0.133 (0.073–0.229).

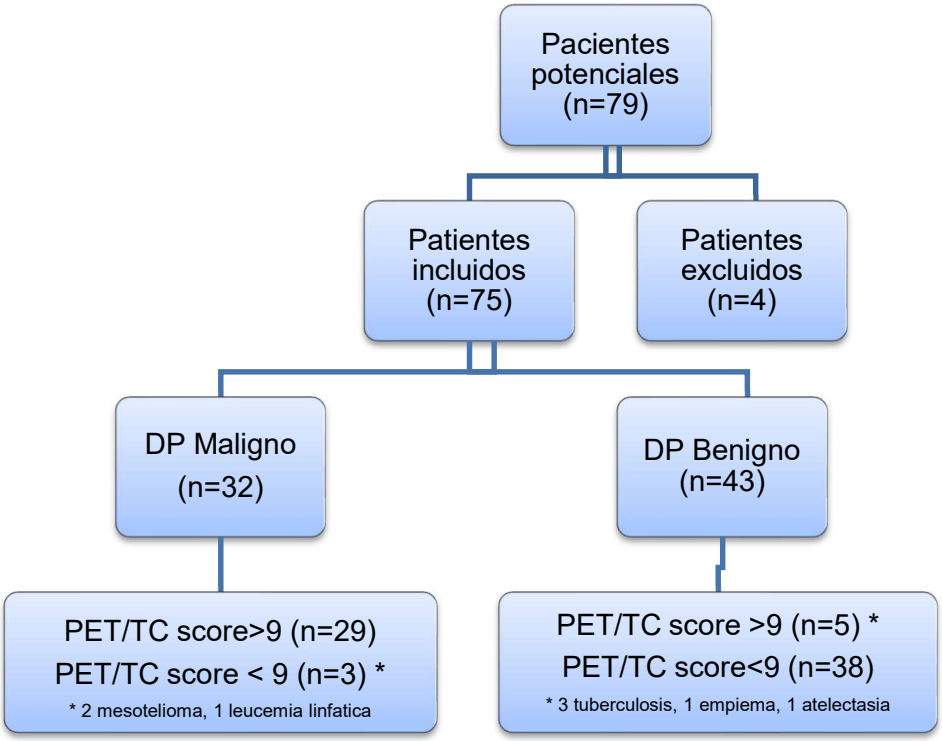
Las figuras 1 y 2 muestran los diagramas de flujo de la población del estudio (cohorte de referencia y validación) mediante método de puntuación o score.

Tabla 3: Score o puntación tras regresión logística en cohorte de referencia

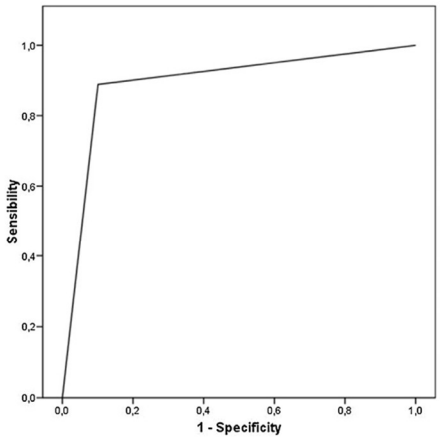
	OR (95% CI)	SCORE
Nódulo pleural con SUV > 7	156.16 (9.41 – 2591.06)	10
Engrosamiento nodular < 10 mm	7.47 (3.67 – 15.20)	10
Otro proceso maligno	45.57 (9.67 – 178.80)	10
Masa pulmonar	27.45 (8.10 – 92.98)	10
Ganglios en cadena mamaria interna con SUV > 4.75	3.91 (1.47 – 10.38)	5
Cardiomegalia	0.10 (0.04 – 0.28)	-1

Diagramas de flujo en la cohorte de referencia (Fig 1) y en cohorte de validación (Fig 2) mediante método de puntuación o score.

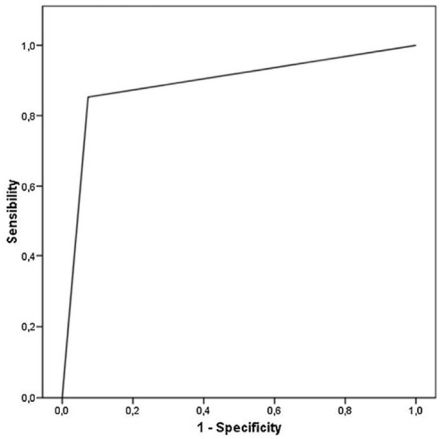




Las curvas ROC obtenidas para la cohorte de referencia (AUC de 0.894) y la población de validación (AUC de 0.890).



A. Referral Cohort



B. Validation cohort

Validación del score PET/TC

La misma puntuación utilizada mediante PET/TC se aplicó a la cohorte de validación, obteniendo unos resultados de sensibilidad del 89.8%, especificidad del 92.8%, VPP del 92.9%, VPN de 88.8%, LR positivo de 12.47 y LR negativo de 0.110 para el diagnóstico de derrame pleural maligno. Tres pacientes con derrame maligno fueron clasificados de forma incorrecta.

6.3 PET/TC y TC torácico en la diferenciación entre derrame pleural benigno y maligno

El objetivo principal de este nuevo fue evaluar la capacidad de la PET/TC para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural, utilizando nuestro "score" y en una gran serie de pacientes consecutivos.

En este estudio observacional se incluyeron finalmente un total de 558 pacientes consecutivos con derrame pleural desde octubre de 2013 hasta mayo de 2024. A todos ellos se les había realizado un estudio de TC de tórax y/o una exploración PET/TC durante la evaluación de un derrame pleural. La decisión de realizar un estudio PET/TC fue tomada por el médico responsable.

El análisis de las imágenes incluyó un radiólogo y un médico especialista en medicina nuclear que interpretaron de forma independiente los hallazgos visualizados en TC y PET/TC respectivamente. Ambas técnicas de imagen fueron evaluadas utilizando nuestro método de puntuación o "score" basado en parámetros morfológicos y metabólicos, ya descrito en artículo previo: Incluían engrosamiento pleural nodular < 10 mm, nódulo pleural (con SUV >), masa pulmonar y otros procesos malignos, ganglio en cadena mamaria interna con un SUV > 4.75 y la presencia de cardiomegalia.

Para describir los resultados, los datos se expresaron en frecuencias, medianas y desviaciones estándar (DE). Se utilizó la prueba t de Student para comparar medias de dos grupos (o la prueba U de Mann-Whitney cuando fuera requerida) y la prueba Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para comparar los datos clínicos, analíticos y por imagen en pacientes con derrame pleural maligno o benigno. En este trabajo, reprodujimos la puntuación publicada en estudio previo para PET/TC como para TC de tórax en la población actual. La puntuación para

PET/TC y TC de tórax se expresaron de acuerdo a su especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo, y razones de probabilidad positiva y negativa. Se realizó un análisis estadístico utilizando el paquete de software SPSS versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Se incluyeron en este estudio un total de 558 pacientes a los que se les realizó un estudio de PET/TC y/o un TAC de tórax como valoración de un derrame pleural. Se confirmó un derrame pleural maligno en 199 pacientes y un derrame pleural benigno en 359. La TAC de tórax se realizó en la mayoría de los casos con derrame benigno (n=324), mientras que la PET/TC se realizó en la mayoría de los casos de derrame maligno (n=179). PET/TC también se realizó después de un estudio de TAC de tórax en 300 pacientes. La Tabla 1 muestra las características de los 558 pacientes que se sometieron a un PET/TC o TC de tórax durante la evaluación de un derrame pleural.

Tabla 1: Características de los pacientes que se realizaron un estudio de PET/CT y/o un TC de tórax

Características	PET/TC (n=387)	TC tórax (n=471)	PET/TC & TC tórax (n=300)
Edad (años)	71.6	71	71.6
Varon (%)	246 (63.5%)	292 (61.9%)	197 (65.6%)
Derrames malignos:	179 (46.3%)	147 (31.2%)	127 (42.3%)
• Pulmón	74	58	55
• Mesotelioma	40	31	30
• Hematológico	18	12	10
• Mama	13	7	5
• ADK de origen desconocido*	5	5	5
• otros	29	34	22
Derrames Benignos:	208 (53.7%)	324 (68.8)	173 (57.7%)

• Paraneumónico • Empiema • Tuberculosis • Fallo cardíaco • Miscelánea • Idiopático	21 8 12 32 98 37	69 32 10 62 114 37	18 8 9 32 69 37

Abreviatura: ADK (Adenocarcinoma)*

Tabla 2 : Hallazgos en estudio de TC de tórax en relación con el tipo de derrame pleural

	BENIGNO (324)	**MALIGNO (147)**	**p**
Engrosamiento lineal < 5mm (%)	76 (23.5%)	42 (28.6%)	0.2
Engrosamiento nodular< 10mm (%)	11 (3.4%)	78 (53.1%)	< 0.001
Nódulo pleural > 10 mm (%)	5 (1.5%)	50 (34%)	< 0.001
Masa pleural > 30 mm (%)	1 (0.3%)	23 (15.6%)	< 0.001
Engrosamiento circunferencial (%)	14 (3.7%)	20 (13.6%)	0.01
Engrosamiento nodular mediastinico (%)	2 (0.6%)	28 (19%)	< 0.001
Engrosamiento lineal cisural (%)	1 (0.3%)	2 (1.4%)	0.2
Engrosamiento nodular cisural (%)	4 (1.2%)	16 (10.9%)	< 0.001
Ganglios mediastínicos ipsilaterales (%)	75 (23.1%)	67 (45.6%)	< 0.001
Ganglios mediastínicos contralaterales (%)	33 (10.2%)	45 (30.6%)	< 0.001
Ganglios en cadena mamaria interna (%)	14 (4.3%)	21 (14.3%)	< 0.001
Ganglios en seno cardiofrénico (%)	9 (2.8%)	25 (17%)	< 0.001
Derrame loculado (%)	71 (21.9%)	12 (8.2%)	< 0.001
Neumonia (%)	69 (21.3%)	12 (8.2%)	< 0.001
Calcificación pleural (%)	16 (6.2%)	7 (4.8%)	0.5
Cardiomegalia (%)	72 (22.2%)	17 (11.6%)	0.007
Derrame pericárdico (%)	35 (10.8%)	4 (2.7%)	0.002
Derrame pleural bilateral (%)	91 (28.1%)	21 (14.3%)	0.001
Masa pulmonar (%)	8 (2.5%)	69 (46.9%)	< 0.001
Metástasis hepáticas (%)	1 (0.3%)	16 (10.9%)	< 0.001
Otros procesos malignos (%)	13 (4%)	69 (46.9%)	<0.001

Datos de PET/TC

La tabla 3 presenta los datos visualizados en PET/TC y el análisis semicuantitativo según el diagnóstico de derrame pleural benigno o maligno. La mayoría de las variables evaluadas mostraron diferencias significativas entre ambas entidades.

Tabla 3: Hallazgos en estudio de PET/TC y valor de SUV max en relación al tipo de derrame pleural

	BENIGNO (208)	**MALIGNO (179)**	**p**
Engrosamiento lineal < 5mm (%) SUV	53(25.5%) 3.3 ± 2.5	42 (23.5%) 5.8 ± 3.2	0.7 0.07
Engrosamiento lineal > 5mm (%) SUV	41 (19.7%) 5.8 ± 4.5	63 (35.2%) 7.9 ± 5.1	0.002 <0.001
Engrosamiento nodular < 10mm (%) SUV	22 (10.6%) 8.5 ± 5.9	102 (57.0%) 11.3 ± 6.9	<0.001 <0.001
Nódulo pleural > 10 mm (%) SUV	10 (4.8%) 6.8 ± 5.3	98 (54.7%) 12.7 ± 6.2	<0.001 <0.001
Masa pleural > 30 mm (%) SUV	0 (0%)	43 (24%) 17.2 ± 7.3	<0.001 <0.001
Engrosamiento circunferencial (%)	12 (5.8%)	24 (13.4%)	0.013
Engrosamiento lineal mediastínico (%)	31 (14.9%)	15 (8.4%)	0.058
Engrosamiento nodular mediastínico (%)	10 (4.8%)	75 (41.9%)	<0.001
Engrosamiento lineal cisural (%)	29(13.9%)	15 (8.4%)	0.1
Engrosamiento nodular cisural (%)	7 (3.4%)	46 (25.7%)	<0.001
Ganglios mediastínicos ipsilaterales (%) SUV	90 (43.3%) 6.7 ± 4.9	124 (69.3%) 12.1 ± 7.7	<0.001 <0.001
Ganglios mediastínicos contralaterales (%) SUV	37 (17.8%) 6.3 ± 3.5	65 (36.3%) 10.4 ± 5.3	<0.001 <0.001
Ganglios en cadena mamaria interna (%) SUV	38 (18.3%) 4 ± 3.6	63 (35.2%) 7.6 ± 5.1	<0.001 <0.001
Ganglios en seno cardiofrénico (%)	19 (9.1%) 4 ± 2.8	65 (36.3%) 7.9 ± 5.5	<0.001 <0.001

SUV			
Derrame loculado (%)	10 (4.8%)	6 (3.4%)	0.6
Neumonía (%)	27 (13%)	8 (4.5%)	0.004
Calcificación pleural (%)	14 (6.7%)	8 (4.5%)	0.4
Cardiomegalia (%)	61 (29.3%)	16 (8.9%)	<0.001
Derrame pericárdico (%)	21 (10.1 %)	3 (1.7%)	0.001
Derrame pleural bilateral (%)	50 (24%)	29 (16.2%)	0.07
Masa pulmonar SUV	10 (4.8%) 16.7 ± 9.2	82 (45.8%) 16.4 ± 7.5	<0.001 <0.001
Metástasis hepáticas SUV	1 (0.5%) 8	32 (17.9%) 9.9 ± 3	<0.001 <0.001
Otros procesos malignos (%) SUV	7 (3.4%) 13 ± 7.6	88 (49.2%) 13.2 ± 6.9	<0.001 <0.001

Abreviaturas: SUV (standard uptake value); mm (milímetros);

Los diferentes parámetros utilizados en la puntuación o score final y sus razones de oportunidades (OR) para TC y PET/TC se muestran en la tabla 4. Utilizando el mismo punto de corte óptimo de > 9 puntos, el sistema de puntuación logró la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR) y LR negativa para el diagnóstico de EP maligno para TC y PET/TC (tabla 5).

Tabla 4: Puntuación para PET/TC y TC de tórax para predecir un derrame pleural maligno

Parámetros	**OR PET/TC (95% CI) (n= 387)**	**Score**	**OR TC Torácico (95% CI) (n= 471)**	**Score**
Engrosamiento nodular < 10 mm	11.2 (6.6 - 19.1)	10	32.2 (16.2 – 63.68)	10
Nódulo pleural con un SUV > 7	89.1 (21.5 – 369.7)	10	32.9 (12.8 – 84.8)	10
Masa pulmonar	16.7 (8.3 - 33.7)	10	34.9 (16.1 – 75.7)	10
Otros procesos malignos	27 (12.6 – 58.1)	10	21.8 (11.7 – 40.8)	10

Ganglio en cadena mamaria interna con un SUV > 4.75	6.6 (3.1 - 13.9)	5	1.4 (0.8 – 2.6)	5
Cardiomegalia	0.2 (0.1 - 0.4)	-1	0.5 (0.3 – 0.8)	-1
Score	58.8 (31.1 - 111)	> 9	42.9 (24.4 – 75.4)	> 9

Abreviaturas: SUV (Standard Uptake Value); mm (milímetros);

Tabla 5: Valores estadísticos de PET/TC y TC de tórax para identificar un derrame pleural maligno utilizando el índice de puntuación o score

	Sensibilidad % (95% CI)	**Especificidad % (95% CI)**	**VPP**	**VPN**	**LR Positivo (95% CI)**	**LR Negativo (95% CI)**
PET/TC (n=387)	91.1 (87 - 95.3)	87 (82.4 – 91.6)	85.8 (80.8 - 90.7)	91.9 (88.1 - 95.7)	7 (4.9 - 10)	0.1 (0.1 - 0.2)
TC TORÁCICO (n=471)	78.4 (71.2 – 84.6)	92.0 (88.7 – 94.6)	78.4 (71.2 – 84.6)	92 (88.7 – 94.5)	9.8 (6.9 - 14.1)	0.24 (0.2 - 0.3)

Abreviaturas: VPP (Valor Predictivo Positivo); VPN (Valor Predictivo Negativo); LR (Likelihood Ratio = razón de verosimilitud)

PET/TC y TC de tórax

A un total de 300 pacientes se les realizó un PET/TC y un TC de tórax en el algoritmo de estudio de un derrame pleural.

Los parámetros evaluados en PET/TC y en TC de tórax mostraron las mismas diferencias significativas que en el análisis individual. Con el umbral de > 9 puntos, el sistema de puntuación de PET/TC demostró una sensibilidad del 93.7 (IC del 95%: 89.6-97.8), especificidad del 87.3 (IC del 95%: 82.4-92.2), VPP del 84.3 (IC del 95%: 78.3-90.4), VPP del 95 (IC del 95%: 91.7-98.3), LR+ de 7.37 (IC del 95%: 4.99-10.93) y LR - de 0.07 (IC del 95%: 0.03-0.14).Utilizando el

mismo umbral de > 9 puntos, el sistema de puntuación de la tomografía de tórax mostró una sensibilidad del 77.9 (IC del 95%: 70.7-85.2), especificidad del 92.5 (IC del 95%: 88.6-96.4), VPP del 88.4 (IC del 95%: 82.5-94.3), VPN del 85.1 (IC del 95%: 80-90.2), LR+ de 10.38 (IC del 95%: 6.11-17.68) y LR - de 0.238 (IC del 95%: 0.17-0.33).

Para la mayoría de los parámetros evaluados en PET/TC y en la TC de tórax, el acuerdo entre observadores fue casi completo.

6.4 Asociación de los hallazgos del PET/TC y la VATS con la histología pleural en el estudio de los derrames pleurales

El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre PET/TC y los hallazgos de la VATS, el resultado de la primera biopsia pleural y el diagnóstico final de malignidad o no malignidad.

Se analizaron de forma prospectiva 186 pacientes consecutivos con derrame pleural sometidos a PET/TC y VATS desde octubre de 2013 a diciembre de 2023.

Se registraron las siguientes variables:

- Variables de puntuación PET/TC (engrosamiento pleural nodular, nódulos pleurales con valor de SUV>7,5, masa pulmonar o neoplasia maligna extrapleural, ganglio linfático mamario con SUV>4,5 y cardiomegalia);
- Datos de la VATS (volumen drenado, engrosamiento pleural visceral y parietal, nódulos o masas, septos, placas, aspecto líquido, pulmón atrapado y diagnóstico de sospecha del procedimiento).
- Resultado histológico de la primera biopsia pleural (benigna o maligna)
- Diagnóstico final de derrame pleural benigno o maligno.

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario) para comparar los datos clínicos, radiológicos y analíticos, así como los hallazgos quirúrgicos en derrame pleural maligno y benigno. Para evaluar la asociación entre el PET/TC, VATS, histología y malignidad confirmada, se realizó una regresión logística múltiple.

Finalmente se evaluaron un total de 186 pacientes con derrame pleural, 76 de origen benigno y 109 de origen maligno. Los de origen benigno correspondieron a dos perineumonías, tres empiemas, tres tuberculosis, tres asociados a insuficiencia cardíaca, 34 miscelánea y 32 no diagnosticados. Los de origen maligno correspondían a 53 cánceres de pulmón, 30 mesoteliomas, 10 cánceres de mama, 3 malignidades hematológicas, 3 adenocarcinoma de origen desconocido y 10 derrames malignos de otro origen.

Pudo diagnosticarse un origen maligno en la primera prueba de histología en 95 pacientes, con 14 resultados falsos negativos. De los 14 pacientes con una

muestra histológica negativa inicial, el diagnóstico final de malignidad se estableció durante el mismo proceso diagnóstico en 9 pacientes.

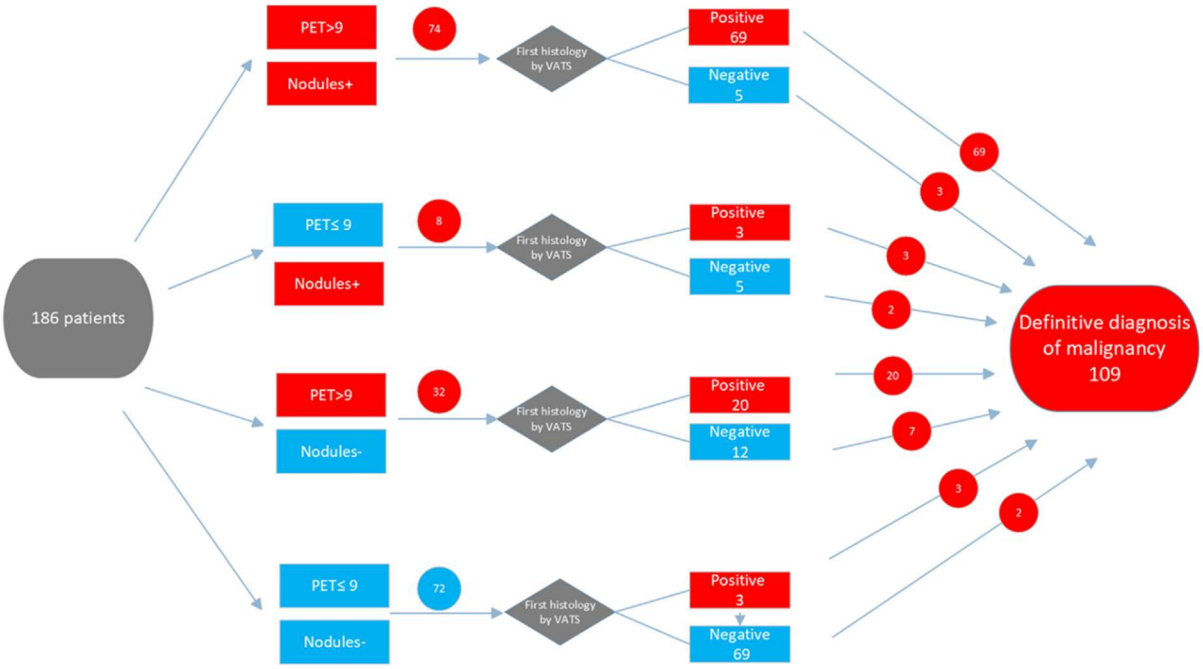
Un estudio PET/TC positivo basado en una puntuación o score > 9 estableció la sospecha de malignidad en 89 de 95 pacientes con un resultado histológico inicialmente positivo y en 17 de 91 pacientes con resultado histológico negativo (<0.001)

Asimismo, analizamos la combinación del score PET/TC con la presencia de nódulos o masas en la VATS obteniendo una sensibilidad del 92.8, especificidad del 92.0, VPP del 94.5, VPP del 89.6, RV + de 11.600 y RV - de 0.078. (Fig 1).

Globalmente el 95,8% de los pacientes con PET/TC y pleuroscopia no sugestiva de malignidad tuvieron hallazgos histológicos no malignos, mientras que el 93,2% de los pacientes con PET/TC y pleuroscopia sugestiva de malignidad tuvieron una histología neoplásica.

Concluimos que existía una fuerte asociación entre los hallazgos de PET/TC, VATS e histología pleural.

Figura 1. Diagrama de flujo entre la primera histología y diagnóstico definitivo de pacientes con derrame pleural en base a la puntuación PET/TC y la presencia de nódulos en VATS.



7. DISCUSION

Numerosos artículos han analizado la utilidad de la PET/TC para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural.

Nosotros mismos en un reducido grupo de pacientes (n=43) con derrame pleural sospechoso de malignidad, mostramos como la PET/TC diferenciaba de forma significativa aquellos pacientes con derrame benigno o maligno, con dos únicos resultados falsos negativos y un falso positivo. Si bien la TC de tórax también mostraba capacidad diagnóstica, reportó un mayor número de resultados indeterminados (38). Destacar que el grupo de pacientes con una alta sospecha o con neoplasia confirmada, fundamentalmente si esta está en relación con cáncer de pulmón o mesotelioma, son el escenario más óptimo para caracterizar un derrame pleural mediante PET/TC. Prueba de ello es que el análisis visual empleado en este primer trabajo fue suficiente para poder detectar en el interior del líquido o alrededor de la superficie pleural pequeños focos de captación sin una aparente traducción radiológica. En otras ocasiones se correspondían con engrosamientos pleurales milimétricos de difícil caracterización por TC. A ello hay que añadir la capacidad de la PET/TC para mostrar ganglios hipermetabólicos en mediastino, incluidas aquellas localizaciones no tan frecuentes, cadena mamaria interna y seno cardiofrénico. En este mismo estudio la presencia de engrosamiento lineal, incluso mayor a 5mm o la presencia de adenopatías medíastínicas o en cadena mamaria interna, no discriminaban por TC torácico entre derrames benignos de malignos. Sí se reportaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de engrosamiento pleural o nódulos pleurales.

Este trabajo coincide con los datos reportados en el estudio de metaanálisis previo publicado por Treglia y cols (24), donde los ocho trabajos incluidos en esa revisión sistemática, con un total de 360 pacientes analizados, mostraban individualmente un rendimiento superior de la PET-FDG o PET/TC en comparación con la TC en la en la valoración de la patología pleural en pacientes con cáncer.

Sun y col, reportaron al año siguiente en un estudio retrospectivo con un total de 176 pacientes mostró una mayor sensibilidad de la PET/TC integrada con respecto a la TC torácica (93% vs 75%). Destacar que, en este estudio, si bien la PET/TC mantenía su sensibilidad tanto en pacientes con mesotelioma como con derrames metastásicos, la baja sensibilidad de la TC torácica era

consecuencia de una pobre capacidad para detectar derrames metastásicos (69.8%) (26). De forma global, tanto el mesotelioma como el cáncer de pulmón no de célula microcítica muestran un elevado comportamiento hipermetabólico y por tanto la PET-FDG es óptima para identificar ambas patológicas. No se ha reportado no obstante un punto de corte óptimo para diferenciar ambas entidades (29). No hubo diferencias significativas en este estudio entre PET/TC y TC torácica en cuanto a especificidad.

Un trabajo nuestro reciente, todavía no publicado y utilizando metodología específica mostramos una sensibilidad global de la PET del 93.7% respecto a unos valores de TC torácico de 77.9% en un grupo de 300 pacientes con derrame pleural.

Un segundo punto a comentar es la valoración de las imágenes PET o PET/TC fuera del análisis visual. Numerosos artículos han aplicado valores de SUV max superiores a 2.2 o 3.5 para poder discriminar entre derrames benignos de malignos. Otros han utilizado ratios tumor/mediastino (27). No obstante, en un metaanálisis publicado por Porcel y col, los siete trabajos que utilizaron métodos semicuantativos mostraron una sensibilidad global conjunta del 82% y una especificidad del 74%, valores de sensibilidad inferiores a la reportados respecto a los estudios que solo incluían valoración visual (23).

Nosotros apostamos por una valoración más exhaustiva de la imagen molecular PET/CT, analizado de forma sistemática en nuestros trabajos numerosos parámetros de imagen, hasta 36, tanto morfológicos (ej presencia de engrosamiento, nódulos pleurales etc) como metabólicos (ej SUV max).

El análisis univariable de la mayoría de estos parámetros PET/TC mostraban diferencias estadísticamente significativas entre patología benigna y maligna. A diferencia de otros trabajos en nuestra serie el SUV max del líquido pleural no era predictor de malignidad (38).

El objetivo final de este análisis fue crear un sistema puntuación o “score” que de forma fácil y eficaz pudiera discriminar entre derrame benigno y maligno.

Una primera aproximación de ello la reportamos en 2019, en un subgrupo de pacientes con sospecha de derrame maligno. Así, la combinación de cualquier

tipo de engrosamiento pleural con SUV max > 5,64 junto con la presencia de adenopatías en cadena mamaria interna con un SUV max > 6,34 caracterizaba correctamente a 16/18 pacientes con neoplasia y a todos los pacientes con derrame benigno (n=24). La combinación de estos dos parámetros obtenía una sensibilidad del 89%, especificidad del 100%, VPP del 100% y un VPN del 92%. También mostramos resultados significativos combinando diferentes parámetros de imagen de TC aunque con resultados no tan buenos.

Posteriormente investigamos de forma prospectiva una cohorte de 199 pacientes (DP benigno en 109) que padecían derrame pleural y a quienes se les había solicitado por cualquier causa un estudio PET/CT. El análisis de regresión logística generó una puntuación o score de seis parámetros: engrosamiento pleural nodular < 10 mm, nódulo pleural con un SUV > 7, masa pulmonar, otras malignidades, ganglio linfático en cadena mamaria interna con un SUV > 4.75 y cardiomegalia, atribuyendo a cada uno un valor según su grado de significación. Con un valor de punto de corte > 9, obtuvimos unos valores de sensibilidad del 87.9%, especificidad del 90.7%, VPP del 88.9%, VPN del 89.9%, IR + de 7.81 y IR- de 0.106. Estos resultados se mantuvieron posteriormente en una cohorte de validación de 75 pacientes, balanceada desde un punto de vista clínico, aunque con un menor número de confirmación histológica de los resultados: 61.5% para la cohorte seleccionada y 49.3% para la cohorte de validación. (39)

Esta capacidad diagnóstica fue posteriormente confirmada en un serie nuestra en proceso de publicación de 300 pacientes estudiados con PET/TC y TC. Destacar en este trabajo el riesgo relativo de los diferentes parámetros incluidos en el sistema de puntuación. Así, un paciente con un nódulo pleural con un valor de SUV superior a 7 en un estudio PET/TC, incrementa en 89veces la posibilidad de tener un derrame de origen maligno.

Un estudio con metodología similar a la nuestra fue publicado por Yang y col en 2019. Analizaron 29 parámetros de imagen en un estudio PET/TC en un total de 199 pacientes con DP tipo exudado. El análisis de regresión logística multivariable identificó 5 variables como las más predictivas de malignidad. En el mejor punto de corte de 4 puntos, la puntuación o score en PET/TC obtuvo una sensibilidad del 83.3%, especificidad del 92.2%, IR+ de 10.7, IR- de 0.2, y un AUC de 0.949. Si bien este trabajo muestra similitudes con el nuestro en cuanto

a la metodología, difiere enormemente en relación a la población estudiada, ya que este incluía un elevado porcentaje de pacientes con tuberculosis (49.6%) y un escaso número de mesoteliomas (7.1%) (27)

El propósito fundamental de este trabajo era poder discriminar entre cáncer de pulmón y TBC, con poco énfasis en el diagnóstico del mesotelioma. De hecho, únicamente se valoraban dos parámetros de origen pleural como eran engrosamiento pleural ≥ 3 mm y aumento de la captación de 18F-FDG en líquido pleural (TBR>1.8), este último parámetro no significativo en nuestra serie.

Falsos positivos y Falsos negativos en un estudio PET/TC

La valoración de la patología pleural mediante PET/TC no está exenta de resultados falsos positivos y habitualmente se corresponden con patología de tipo inflamatorio y/o infeccioso. (26,40)

En general, procesos inflamatorios no de índole infeccioso, cursan habitualmente con un leve engrosamiento de la superficie pleural con nula o leve captación del radiofármaco. Mayor dificultad generan los procesos de tipo infeccioso, fundamentalmente bacterianos, fúngicos y tuberculosos, ya que en ellos se combinan la presencia de patología parenquimatosa, incluso de tipo nodular/pseudonodular con un mayor índice metabólico a nivel pleural. De hecho, los resultados de especificidad y valor predictivo positivo de un estudio PET-FDG en patología pleural estarán condicionados por el porcentaje de pacientes con patología infecciosa incluidos en la serie.

Otras causas de falsos positivos son fácilmente identificables mediante una correcta anamnesis. Entre éstas destacamos aquellos pacientes sometidos a una pleurodesis, toracocentesis reciente o pacientes con patología pleural tipo silicosis, antracosis etc (41,42).

En general la pleuritis crónica es fácilmente identificable y se manifiesta como un leve engrosamiento pleural con nula o escasa captación de ^{18}F-FDG. Un estudio previo mostró como todas las pleuritis crónicas fueron reportadas correctamente como negativas, mostrando un índice de actividad inferior al punto de corte de 3 (valor SUV medio de 1.85) (29) Del mismo modo, los derrames secundarios a

insuficiencia cardíaca o hepática no muestra captación patológica del radiofármaco y son fácilmente interpretables,

Contrariamente el derrame pleural de origen tuberculoso genera más dificultad diagnóstica ya que se asocia lesiones parenquimatosas, incluso a nódulos y a un mayor metabolismo glucídico a nivel pleural. Sin embargo, debe resaltarse que un gran porcentaje de derrames de origen tuberculoso no muestran dificultades diagnósticas. En ese mismo estudio, de los 9 pacientes con diagnóstico final de TBC, siete mostraron un estudio PET negativo, con dos resultados falsos positivos, mostrando ambos un patrón de captación similar a los procesos malignos. Nosotros mismos, obtuvimos 3 resultados falsos positivos para TBC según análisis cualitativo en una cohorte de 199 evaluados.

Algunos autores reportan la importancia del componente morfológico o CT en un estudio híbrido de PET/TC para poder discriminar de forma correcta procesos infecciosos de patología maligna. La razón de ello es que existen hallazgos o patrones radiológicos sugestivos de patología inflamatoria/infecciosa aún mostrado un claro comportamiento hipermetabólico. Así, Sun y colaboradores mostraron como en 20 de 63 pacientes con derrame benigno reportados inicialmente como malignos por PET-FDG fueron reclasificados correctamente a benignidad gracias a la valoración exhaustiva del componente CT en un estudio PET/TC. Finalmente 8 de ellos correspondieron a derrame inflamatorio y 12 restantes a TBC activa. Destacan asimismo que la presencia de derrame encapsulado sin metabolismo asociado o presencia de líquido en receso costodiafragmático con leve captación difusa del radiofármaco se asocia a benignidad (26)

No obstante, en este mismo estudio, la PET/TC obtuvo 5 resultados falsos positivos pacientes con TBC.

Aunque los derrames de origen maligno muestran un metabolismo glucídico superior a los benignos, no se ha podido definir un valor de corte de SUV para poder diferenciar ambas entidades, debido a que existe solapamiento entre ambos valores.

Otros autores han reportado como el incremento del valor de SUV max en una adquisición dual en PET/TC ayuda a discriminar patología benigna de maligna.

Así, Alkhawaldeh obtuvo valores de sensibilidad del 100 %, especificidad del 94% y eficacia diagnóstica del 97% en aquellos pacientes que incrementaban la diferencia porcentual de SUV max > 9 entre el estudio tardío y el basal (43).

Derrames pleurales idiopáticos

Los derrames de tipo idiopático son un reto diagnóstico y no están representados o incluidos en muchos de los estudios que valoran la utilidad de la PET en patología pleural. Nosotros analizamos las características y evolución en 29 pacientes catalogados de derrame idiopático en un grupo de 518 pacientes con derrame pleural o engrosamiento pleural. Dos de ellos fueron finalmente diagnosticados de mesotelioma, a los 7 y 18 meses respectivamente tras el diagnóstico inicial. El estudio PET/TC efectuado en 28 de ellos reporto benignidad en 21, resultado indeterminado en cinco y una pleura discretamente nodular en dos mientras que el TC fue negativo en 24 e indeterminado en tres (44). Si bien es difícil de justificar un resultado PET negativo en un paciente con diagnóstico final de mesotelioma, creemos que probablemente se deben a la presencia de enfermedad incipiente o con poca celularidad o a un tipo histológico sin avidez por la 18F-FDG. Destacar que en ambos pacientes el estudio VATS realizado también fue negativo.

Carretta et al obtuvo un resultado falso negativo correspondiente a un mesotelioma epitelial en un análisis de 14 pacientes con derrame pleural (45). Otros autores han observado que algunos subtipos histológicos de mesotelioma epitelial expresan una baja captación de ^{18}F-FDG. De hecho, nosotros mismos obtuvimos siete resultados falsos negativos correspondientes a un sarcoma de células en huso y seis mesoteliomas en una serie de 199 pacientes con derrame pleural (39)

PET y VATS

La biopsia pleural mediante cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) es capaz de diagnosticar un derrame pleural maligno hasta en el 90% de los casos. Actualmente se considera la mejor técnica para el estudio de DP sospechoso de malignidad. Sin embargo, en ocasiones el diagnóstico es muy difícil de establecer y en algunos pacientes la biopsia debe repetirse para obtener un diagnóstico definitivo. En este escenario valoramos la relación entre un estudio

PET/TC analizado mediante puntuación o score propio, resultado de la VATS y diagnóstico histológico final en un grupo de 186 pacientes con derrame pleural, obteniendo una fuerte relación entre todos ellos. Así, el 95,8% de los pacientes con PET/TC y pleuroscopia no sospechosa tuvieron hallazgos histológicos no malignos mientras que el 93,2% de los pacientes con PET/TC y pleuroscopia sugestiva de malignidad tuvieron una histología neoplásica. Especial interés tienen aquellos pacientes con PET/TC positiva y ausencia de nódulos en la VATS, ya que 7 de estos 12 pacientes acabaron siendo diagnosticados de malignidad (46). Si bien no hemos hallado otros estudios similares, ello puede tener implicaciones en el seguimiento o repetición de nuevos procedimientos agresivos.

Líneas de futuro

El futuro asociado a imagen en el ámbito del DP va asociado a las innovaciones tecnológicas y de procesado en radiología e imagen molecular.

Actualmente ya se han instalado varios equipos de TC espectral en hospitales de nuestro país. Esta tecnología es capaz de diferenciar simultáneamente la energía alta y baja de un único haz de rayos X polienergético. Permite además reducir las dosis de irradiación de los pacientes y realizar estudios de calidad óptima en órganos en movimiento como el corazón, prácticamente sin medidas de preparación previa. Zhang y colaboradores en un reducido grupo de pacientes hallaron una sensibilidad del 100% para diferenciar derrame maligno de benigno, a expensas sin embargo de una baja especificidad (9).

Con respecto a la imagen molecular, una de las potenciales vías de investigación es la cuantificación de la carga o volumen metabólico tumoral. Esto es, calcular la cantidad de tejido metabólicamente activo que presenta un paciente. Aunque en sus inicios consumía mucho tiempo de elaboración, actualmente la evolución de los softwares hace que este valor puede calcularse en menos de 5min. Se han publicado incluso artículos en base a plataformas de matching learning y de inteligencia artificial que de forma automática calculan estos datos, con una precisión superponible a un operador entrenado (20). En el ámbito de la patología pleural el uso del MTV se ha utilizado exclusivamente como herramienta pronóstica o predictora de respuesta en pacientes con diagnóstico

establecido de mesotelioma y en menor grado de cáncer de pulmón (47,48). Creemos de la potencial utilidad de este parámetro para discriminar de forma rápida y eficaz un derrame pleural benigno de maligno sin diagnóstico previo. Incluso en aquellos pacientes con pleura metabólicamente activa podría generar un punto de corte para diferenciar neoplasia de tuberculosis activa.

Otro elemento de investigación es la valoración del derrame y patología pleural con otro tipo de radiofármacos, tal como el inhibidor de la proteína activadora de los fibroblastos (FAPI). Estudios preliminares previos han reportado alta sensibilidad y una superior especificidad y VPP para PET con ^{68}Ga-FAPI46 en comparación con ^{18}F-FDG (49,50)

8. CONCLUSIONES

1 En esta tesis doctoral hemos podido demostrar, tras analizar un gran número de pacientes, como la PET/TC es una técnica eficaz para caracterizar la benignidad o malignidad de un derrame pleural.

2 Se ha elaborado un sistema de puntuación basado en los numerosos hallazgos visualizados en las imágenes de TC de tórax y PET/T. Este sistema de puntuación ayuda al diagnóstico de un derrame pleural maligno.

3 Se ha validado el sistema de puntuación basado en los numerosos hallazgos visualizados en las imágenes de TC de tórax y PET/TC.

4. Se ha establecido una fuerte asociación entre los hallazgos de la PET/TC y toracoscopia con el resultado de biopsia pleural. Ello puede ser de utilidad en la toma de decisiones en los pacientes con derrame pleural.

9. LINEAS DE FUTURO

El futuro asociado a imagen en el ámbito del DP va ligado en primer lugar a la innovación tecnológica, ya sea en métodos de adquisición como en sistemas de procesado y en segundo lugar a la utilización de nuevos radiofármacos más específicos para detectar patología pleural maligna.

Una potencial vía de investigación es la cuantificación de la carga o volumen metabólico tumoral. En el ámbito de la patología pleural el uso del MTV se ha utilizado exclusivamente como herramienta pronóstica o predictora de respuesta en pacientes con diagnóstico establecido de mesotelioma y en menor grado de cáncer de pulmón. Una potencial utilidad de este parámetro para discriminar de forma rápida y eficaz un derrame pleural benigno de maligno sin diagnóstico previo. Incluso en aquellos pacientes con pleura metabólicamente activa podría generar un punto de corte para diferenciar neoplasia de tuberculosis activa u otros tipos de patología inflamatoria-infecciosa.

Otro elemento de investigación es la valoración del derrame y patología pleural con otro tipo de radiofármacos. Uno de lo más prometedores es el inhibidor de la proteína activadora de los fibroblastos (FAPI), asociado a numerosos tipos de neoplasias, inclusive el mesotelioma.

Finalmente, utilizar la inteligencia artificial a fin de segmentar un estudio PET/TC para poder determinar de forma rápida los parámetros de imagen identificados en esta tesis u otros y combinarlo con datos clínicos y analíticos mejoría el rendimiento de la exploración.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Botana Rial M, Pérez Pallarés J, Cases Viedma E, López González FJ, Porcel JM, Rodríguez M et al. Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. Arch Bronconeumol. 2023 Jan;59(1):27-35.
2. Mummadi SR, Stoller JK, Lopez R, Kailasam K, Gillespie C, Hahn PY. Epidemiology of adult pleural disease in the United States. Chest. 2021;160:1534–51.
3. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3000 toracocentesis consecutivas. Arch Bronconeumol. 2014;50:161–5.
4. Asciak R, Rahman NM. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics. Clin Chest Med. 2018;39:181–93. 66.
5. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent develop ments. Curr Opin Oncol. 2021;33:80–8. 67.
6. Walker SP, Morley AJ, Stadon L, De Fonseka D, Arnold DT, Medford ARL, et al. Non malignant pleural effusions: a prospective study of 356 consecutive unselected patients. Chest. 2017;151:1099–105.
7. Tsim S, Stobo DB, Alexander L, Kelly C, Blyth K. The diagnostic perfor mance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural effusion. Lung Cancer. 2017;103: 38–43
8. Yamada A, Taiji R, Nishimoto Y, Itoh T, Marugami A, Yamauchi S et al. Pictorial Review of Pleural Disease: Multimodality Imaging and Differential Diagnosis Radiographics. 2024 Apr;44(4):e230079.
9. Zhang X, Duan H, Yu Y, Ma C, Ren Z, Lei Y et al. Differential diagnosis between benign and malignant pleural effusion with dual-energy spectral CT. PLoS One. 2018 Apr 11;13(4):e0193714.
10. Gayen S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management. AmJMed.2022;135:1188–92.
11. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, Ak G, Dundar E, Ozkan R, et al. Medical tho racoscopy vs CT scan-guided abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. Respiration. 2016;91:156–63.

12. Phelps ME. PET: the emerging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med 2000;41:661-81.
13. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001;42:1S-93S
14. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd Ger man Interdisciplinary Consensus Conference, Onko-PET III, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001;28:1707-23.
15. Wahl RL. Clinical oncology update: the emerging role of positron emission tomography: Part I. Prin Pract Oncology 1997;11(1):1-18.
16. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ, editor. Basic Neurochemistry: molecular, cellular and me dical aspects. New York: Raven Press, 1994; p. 663
17. Cabrera A, Gámez C, García-Belloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte III). Rev Esp Med Nucl 2002; 21:304-20.
18. Cabrera A, Gámez C, Martín JC. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte II). Rev Esp Med Nucl 2002;21:131-47.
19. Gámez C, Cabrera A, Sopena R, García-Belloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte I). Rev Esp Med Nucl 2002;21:41-60.
20. Capobianco N, Meignan M, Cottereau AS, Vercellino L, Sibille L, Spottiswoode B et al. Deep-Learning (18)F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Nucl Med. 2021 Jan;62(1):30-36.
21. Buchmann I, Guhlmann CA, Elsner K, Gfrörer W, Schirrmeister H, Kotzerke J, Buck A, Reske SN. F-18-FDG PET for primary diagnosis differential diagnosis of pleural processes. Nuklearmedizin. 1999;38(8):319-22.
22. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer.. AJR Am J Roentgenol. 2000 Jul;175(1):245-9.

23. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. Chest. 2015 Feb;147(2):502-512.
24. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of pleural abnormalities in cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. Lung Cancer. 2014; 83(1):1-7.
25. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the diff erential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and metaanalysis . Acad Radiol .2014 ;21 (1): 11-20.
26. Sun Y, Yu H, Ma J, Lu P. The Role of 18F-FDG PET/CT Integrated Imaging in Distinguishing Malignant from Benign Pleural Effusion. .PLoS One. 2016 Aug 25;11(8):e0161764
27. Yang MF, Tong ZH, Wang Z, Zhang YY, Xu LL, Wang XJ et al. Development and validation of the PET-CT score for diagnosis of malignant pleural effusion. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jul;46(7):1457-1467.
28. Lu P, Sun Y, Liang B, Yu L. Derivation and validation of a 18F-FDG PET/CT scoring model to predict malignant pleural effusion. Nucl Med Commun. 2022 Feb 1;43(2):177-185.
29. Orki A, Akin O, Tasci AE, Ciftci H, Urek S, Falay O, Kutlu CA. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Jun;57(4):217-21.
30. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: preliminary report. Thorax 1997; 52: 187–189
31. Alemán C, Sanchez L, Alegre J, Ruiz E, Vazquez A, Soriano T, et al. Differentiat ing between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. QMJ. 2007;100:351–9.

32. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. Thorax. 2015;70:192–3.
33. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Referral and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. Chest. 2015;147:513–9.
34. Kiamanesh Z, Ayati N, Sadeghi R, Hawkes E, Lee ST, Scott AM. The value of FDG PET/CT imaging in outcome prediction and response assessment of lymphoma patients treated with immunotherapy: a meta-analysis and systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Nov;49(13):4661-4676.
35. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med. 1996 Dec;23(12):1641-74.
36. Vaz SC, Woll JPP, Cardoso F, Groheux D, Cook GJR, Ulaner GA et al. Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[(18)F]FDG PET/CT in no special type breast cancer : (endorsed by the ACR, ESSO, ESTRO, EUSOBI/ESR, and EUSOMA). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Jul;51(9):2706-2732.
37. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Feb;42(2):328-54.
38. Simó M, Pallisa E, Jaúregui A, Montoro B, Vázquez A, Bello I et al. Thoracic CT Scan vs PET-TC Imaging in the Diagnosis of Patients Suffering Exudative Pleural Effusions with Suspicion of Malignancy. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Oct;55(10):544-546.
39. Simó M, Persiva O, Sánchez L, Montoro B, Vázquez A, Sansano I, Alemán C. A PET-CT score for discriminating malignant from benign pleural effusions. Med Clin (Barc). 2023 Nov 24;161(10):422-428
40. Zhang Y, Zhang SX, Trivedi J, Toll AD, Brahmer J, Hales R et al. Pleural fluid secondary to pulmonary cryptococcal infection: a case

report and review of the literature. BMC Infect Dis. 2019 Aug 12;19(1):710

41. Bae JM, Lee HY, Choi JY. False positive Uptake on Positron Emission Tomography/Computed Tomography Immediately After Lung Biopsy: A Case Report. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(44):e1896.
42. Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, Oliver D, Farghaly HR, Osman MM. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. Clin Nucl Med. 2009 Dec;34(12):886-90.
43. Alkhawaldeh K, Biersack HJ, Henke A, Ezziddin S. Impact of dual-time-point F-18 FDG PET/CT in the assessment of pleural effusion in patients with non small-cell lung cancer. Clin Nucl Med 2011;36:423–8.
44. Vázquez A, Simó M, Persiva O, Sánchez L, Sansano I, Alemán C. Diagnosis and outcome of patients with idiopathic pleural effusions. Rev Clin Esp (Barc). 2023 May;223(5):320-324
45. Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases– a pilot study. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17: 377 383
46. Simó M, Persiva O, Sánchez L, Montoro JB, Sansano I, Vázquez A el al. Association of PET/CT and VATS findings with histology analysis in the study of pleural effusions. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2025 Jan-Feb;44(1):500059
47. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM et al. Volume-based parameter of 18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. Ann Surg Oncol. 2010 Oct;17(10):2787-94.
48. Ozmen O, Koyuncu A, Koksal D, Tatci E, Alagoz E, Demirag F et al.The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in

patients with malignant pleural mesothelioma. Nucl Med Commun. 2016 Jan;37(1):43-9.

49. Güzel Y, Kömek H, Can C, Kaplan İ, Kepenek F, Ebinç S et al. Comparison of the role of 18 F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography and 68 Ga-labeled FAP inhibitor-04 PET/CT in patients with malignant mesothelioma. .Nucl Med Commun. 2023 Jul 1;44(7):631-639.
50. Kessler L, Schwaning F, Metzenmacher M, Pabst K, Siveke J, Trajkovic-Arsic M et al. Fibroblast Activation Protein-Directed Imaging Outperforms (18)F-FDG PET/CT in Malignant Mesothelioma: A Prospective, Single-Center, Observational Trial. J Nucl Med. 2024 Aug 1;65(8):1188-1193.

11. ANEXOS

Thoracic CT Scan vs PET-TC Imaging in the Diagnosis of Patients Suffering Exudative Pleural Effusions with Suspicion of Malignancy.

Simó M, Pallisa E, Jaúregui A, Montoro B, Vázquez A, Bello I, Persiva O, Alemán C.Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Oct;55(10):544-546. doi: 10.1016/j.arbres.2019.02.012. Epub 2019 Apr 20

doi: 10.1016/j.arbres.2019.02.012

doi: 10.1016/j.arbres.2019.02.012

doi: 10.1016/j.arbres.2019.02.012

A PET-CT score for discriminating malignant from benign pleural effusions.

Simó M, Persiva O, Sánchez L, Montoro B, Vázquez A, Sansano I, Alemán C.Med Clin (Barc). 2023 Nov 24;161(10):422-428. doi: 10.1016/j.medcli.2023.06.011. Epub 2023 Jul 22.PMID: 37487808

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.011

Association of PET/CT and VATS findings with histology analysis in the study of pleural effusions.

Simó M, Persiva O, Sánchez L, Montoro JB, Sansano I, Vázquez A, Ascanio F, Alemán C.Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2025 Jan-Feb;44(1):500059. doi: 10.1016/j.remnie.2024.500059. Epub 2024 Sep 10.PMID: 39260800

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059

DOI: 10.1016/j.remnie.2024.500059