

Experiencia inicial en el uso del PET-TC 18F-Colina en la evaluación del hiperparatiroidismo primario y secundario en el Hospital Universitario Cemic.

**Autores:**

Mena D <sup>1</sup>, García L <sup>2</sup>, Ferrarotti C <sup>3</sup>, Gallo J <sup>3</sup>, Larrañaga N <sup>3</sup>, Markus A <sup>3</sup>, Hernández J <sup>3</sup>, Konovalik B <sup>1</sup>, Corradini H <sup>1</sup>, Bastianello M <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Sección de Imágenes Moleculares y Terapias Metabólicas, Hospital Universitario Cemic

<sup>2</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Cemic

<sup>3</sup> Departamento de Imágenes, Hospital Universitario Cemic

**Resumen**

**Objetivo:**

Este trabajo pretende describir nuestra experiencia inicial con 18F-Colina PET-TC en la identificación de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con paratohormona (PTH) elevada y estudios de imagen convencionales (ecografía y centellograma con Tc99m-sestamibi) negativos o dudosos.

**Materiales y métodos:**

Se evaluaron con PET-TC 18F-Colina a 11 pacientes con sospecha diagnóstica de hiperparatiroidismo primario (n=9) y secundario (n=2), que acudieron con centellograma con Tc99m-sestamibi negativo (n=9), positivo (n=1) y dudoso (n=1); y ecografía (n=7) negativa.

**Resultados:**

El 90.91% (n=10) de pacientes estudiados, fueron positivos en 18F-Colina y el 9.09% (n=1) negativo. Fueron intervenidos quirúrgicamente 4 pacientes, con histología post-quirúrgica compatible de adenoma de células principales. 10 pacientes (90.91%) presentaron imágenes localizadas en el cuello y 1 paciente (9.09%) con localización ectópica en mediastino.

**Conclusiones:**

Los resultados de esta trabajo sugieren que el uso del PET-TC 18F-Colina en pacientes con elevación de la PTH, independientemente de su origen primario o secundario, es un método de gran utilidad, fundamentalmente ante casos con estudios de imagen convencionales negativos o dudosos, que impiden una toma de conducta quirúrgica curativa.

**Palabras clave:** PET-TC 18F-Colina, hiperparatiroidismo, sestamibi

## **Abstract**

### **Objective:**

This study aims to describe our initial experience with 18F-choline PET-CT in identifying overactive parathyroid tissue in patients with high parathyroid hormone (PTH) and negative or equivocal conventional imaging studies (ultrasonography and scintigraphy using 99mTc-sestamibi).

### **Materials and methods:**

PET-CT 18F-choline was performed in 11 patients with suspected diagnosis of primary (n = 9) and secondary (n = 2) hyperparathyroidism, with scintigraphy with 99mTc-sestamibi negative (n = 9), positive (n = 1) and doubtful (n = 1); and ultrasonography (n = 7) negative.

### **Results:**

In 90.91% of patients (n = 10) 18F-choline were positive and 9.09% (n = 1) negative. 4 patients underwent to surgery with post-surgical histology compatible main cell adenoma. 10 patients (90.91%) had images located in the neck and 1 patient (9.09%) with ectopic location in mediastinum.

### **Conclusions:**

The results of this study suggest that the use of PET-CT 18F-choline in patients with elevated PTH, regardless of primary or secondary origin, is a very useful method, mainly in cases with negative or equivocal conventional image studies, which prevent surgical healing taking behavior.

**Keywords:** PET-CT 18F-choline, hyperparathyroidism, sestamibi

**Título:**

Experiencia inicial en el uso del PET-TC 18F-Colina en la evaluación del hiperparatiroidismo primario y secundario en el Hospital Universitario Cemic.

Initial experience in the use of PET-CT 18F-Choline in the evaluation of primary and secondary hyperparathyroidism at Cemic University Hospital.

**Resumen****Objetivo:**

El trabajo pretende evaluar el valor del 18F-Colina PET-TC en la identificación de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con parathormona (PTH) elevada y estudios de imagen convencionales (ecografía y centellograma con Tc99m-sestamibi) negativos o dudosos.

**Materials y métodos:**

Se evaluaron con PET-TC 18F-Colina a 11 pacientes con sospecha diagnóstica de hiperparatiroidismo primario (n=9) y secundario (n=2), que acudieron con centellograma con Tc99m-sestamibi negativo (n=9), positivo (n=1) y dudoso (n=1); y ecografía (n=7) negativa y valor de PTH elevado.

**Resultados:**

El 90.91% (n=10) de pacientes estudiados, fueron positivos en 18F-Colina y el 9.09% (n=1) negativo. Fueron intervenidos quirúrgicamente 4 pacientes, con histología post-quirúrgica compatible de adenoma de células principales. 10 pacientes (90.91%) presentaron imágenes localizadas en el cuello y 1 paciente (9.09%) con localización ectópica en mediastino.

**Conclusiones:**

Los resultados de esta trabajo sugieren que el uso del PET-TC 18F-Colina en pacientes con elevación de la PTH, independientemente de su origen primario o secundario, es un método de gran utilidad, fundamentalmente ante casos con estudios de imagen convencionales negativos o dudosos, que impiden una toma de conducta quirúrgica curativa.

Palabras clave: 18F-Colina, hiperparatiroidismo, Tc99m-sestamibi

## **Introducción:**

El hiperparatiroidismo se caracteriza por el aumento de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), que desencadena el incremento de la concentración de calcio en sangre, lo cual provoca entre otros síntomas: aterosclerosis, hipertensión arterial, constipación, palpitaciones, decaimiento, náusea, litiasis renal, osteoporosis <sup>1</sup>. Esta patología puede ser de origen primario (HPTP) o secundario (HPTS).

El diagnóstico es bioquímico: incremento de calcio y/o de PTH.

El tratamiento puede ser: médico o quirúrgico, siendo este último la cura definitiva. La cirugía puede ser de dos tipos: exploración extensa de cuello bilateral o paratiroidectomía mínimamente invasiva. Esta última asociada a un menor tiempo quirúrgico, menos complicaciones y un menor tamaño incisional <sup>2 3 4</sup>. El HPTP al estar relacionado la amplia mayoría de veces a adenomas, es tratado generalmente con una cirugía mínimamente invasiva, en tanto que el HPTS está usualmente asociado a hiperplasia, siendo la cirugía de mayor extensión la correcta, ya que implica la búsqueda de las glándulas afectadas.

En este escenario, la localización pre-quirúrgica es de gran utilidad. Hasta el momento los métodos de rutina utilizados son la ecografía y el centellograma con Tc99m-Sestamibi. Pero en algunos casos, no logran detectar el tejido paratiroideo hiperfuncionante o generan imágenes dudosas. En el caso del centellograma y su baja sensibilidad <sup>5</sup>, debemos mencionar que existen diferentes factores que pueden afectar el resultado del estudio, entre los que podemos mencionar: el método de adquisición utilizado (imagen planar, SPECT, doble isótopo), factores bioquímicos como los niveles de vitamina D y calcio, el tamaño de la lesión (adenoma, hiperplasia), la cantidad de células oxifílicas presentes en el tejido y la vasculatura <sup>6</sup>.

Ante estos casos dudosos, la conducta suele ser, realizar una cirugía extensa de cuello o repetir el estudio en 6 meses, iniciando tratamiento con calciomiméticos con todos sus efectos adversos y sin un tratamiento curativo definitivo.

Es así que un método de imagen complementario ayudaría a la correcta localización del tejido hiperfuncionante. El PET-TC con FDG ha demostrado tener baja sensibilidad <sup>7 8</sup>. El C11-Metionina, si bien tiene una sensibilidad del 81% <sup>9 10</sup>, requiere contar con un ciclotrón cercano, lo cual lo vuelve una práctica no extensible a toda la comunidad. Por otro lado, se ha descrito que la 18F-Colina es capturada en los adenomas paratiroideos debido a un aumento de la actividad de la protein-cinasa dependiente de fosfolípidos y calcio <sup>11</sup>.

## **Materiales y métodos:**

Entre junio 2016 y septiembre 2016 se evaluaron 11 pacientes con sospecha diagnóstica de hiperparatiroidismo. Del total de pacientes, 9 (81.82%) tenían sospecha de hiperparatiroidismo

primario y 2 (18.18%) de origen secundario. La totalidad de pacientes evaluados fueron mujeres, con una edad media de 59.9 +/- 18.1 años (rango entre 25 y 78 años). El diagnóstico fue realizado con el valor de PTH elevado, siendo la media 222 pg/mL (rango entre 58 y 1367 pg/mL). El valor de calcio en sangre tuvo una media de 8.9 mg/dL (rango entre 4 y 11 mg/dL). En relación al centellograma con Tc99m-sestamibi, en 9 pacientes (81.82%) fue negativo, 1 paciente (9.09%) positivo y 1 paciente (9.09%) dudoso. Respecto a ecografía, 7 pacientes (63.64%) contaban con un estudio negativo y 4 (36.36%) no fueron estudiados con esta modalidad. En la tabla 1 se detalla el resumen de las características de la población y sus análisis.

#### **PET-TC 18F-COLINA:**

Las imágenes fueron adquiridas en un equipo Philips Gemini 64 TF, con tecnología Time Of Flight y el algoritmo de reconstrucción de PET utilizado fue LOR-RAMLA 3D. Se realizó tomografía de 120kV/100mAs para corrección de atenuación y reconstrucciones off-line de alta resolución.

Se administraron entre 100 y 200 MBq de 18F-Colina endovenosa, a continuación se adquirieron imágenes desde la base del cráneo hasta mediastino, bajo el siguiente protocolo: 1 set de imágenes dinámicas (15 Frames de 1 minuto) y dos imágenes estáticas de 2-3 camillas de 2 minutos 30 segundos cada una, a los 30 y 60 minutos post-inyección.

Las imágenes fueron interpretadas por dos médicos especialistas en medicina nuclear y dos especialistas en diagnóstico por imágenes, siendo categorizadas como positivas aquellos focos de hipercaptación concordantes con una imagen nodular en TC, en región tiroidea o de localización ectópica.

#### **Resultados:**

De la totalidad de casos estudiados, 10 pacientes (90.91%) fueron positivos en 18F-Colina y 1 paciente (9.09%) negativo (imagen 1). Hasta el momento de la escritura del presente trabajo, fueron intervenidos quirúrgicamente 4 de ellos, todos con hiperparatiroidismo primario, con resultado histológico de adenoma de células principales, cuyas lesiones coincidieron completamente con las lesiones localizadas en 18F-Colina. Es interesante mencionar que en una de las pacientes (imagen 2) con sospecha de hiperparatiroidismo secundario, usualmente ligada a hiperplasia paratiroidea, tuvo 4 focos de hipermetabolismo.

En relación a la localización, 10 pacientes (90.91%) fueron imágenes localizadas en el cuello y 1 paciente (9.09%) presentó una glándula ectópica en mediastino (imagen 3).

Ninguno de los 11 pacientes tuvo captación en la glándula tiroidea, incluso considerando que 1 paciente tenía antecedente de dosis terapéutica con 131I por hipertiroidismo.

#### **DISCUSION:**

El trazador 18F-Colina refleja el metabolismo de lípidos a nivel de la membrana celular, por tanto, no es un marcador específico tumoral, si bien, su mayor uso hasta el momento ha sido en cáncer de próstata.

Existen trabajos que describen el posible mecanismo de captación de este trazador en los adenomas de paratiroides, sin embargo, los trabajos iniciales que describen su rol en el estudio de los pacientes con patología paratiroidea surgieron como incidentalomas en pacientes con cáncer de próstata. Recientemente han sido publicados trabajos que confirman la utilidad del método en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo tanto primario como secundario, con estudios de ecografía o centellograma con Tc99m-sestamibi discordantes o dudosos, con resultados bastante prometedores <sup>12 13</sup>.

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario, en la actualidad, en algunas instituciones, ante un estudio de imagen convencional negativo o no concluyente, son manejados con una conducta expectante y tratamiento farmacológico (calciomiméticos). De esta manera, contar con un método de imagen alternativo que apoye el diagnóstico oportuno y localización de la enfermedad, podría determinar una resolución precoz y una cirugía de poca extensión.

En este contexto, si bien, este trabajo no determina la sensibilidad y especificidad del trazador en patología paratiroidea, al no contar con el análisis histológico de la totalidad de pacientes, demuestra información relevante que lleva a un nuevo horizonte en el estudio del hiperparatiroidismo con métodos de imagen no invasivos. Así, se demostró que el trazador es útil en hiperparatiroidismo primario y secundario, se corroboraron histológicamente 3 casos de adenomas en pacientes con hiperparatiroidismo primario, y se demostró que el 90.91% de pacientes con centellograma negativo o dudoso, fueron positivos en PET-TC 18F-Colina.

Como principales limitaciones del trabajo podemos mencionar el pequeño tamaño de la muestra y la falta de confirmación histológica en 8 de 11 pacientes.

A pesar de que el PET-TC 18F-Colina presenta ventajas respecto al centellograma con Tc99m-sestamibi: mayor resolución espacial, menor tiempo de adquisición; su elevado costo representa una desventaja para su uso de forma masiva como herramienta de uso inicial. Por tanto, sugerimos su implementación como método diagnóstico ante estudios de imagen convencionales negativos o dudosos.

Finalmente, si bien en nuestro grupo de pacientes no se encontraron focos de captación de aspecto patológico en la glándula tiroidea, debe considerarse que existen trabajos que describen la hipercaptación del trazador en nódulos tiroideos<sup>14</sup>, lo cual representa la posibilidad de falsos positivos del método en casos de pacientes con sospecha de glándulas paratiroides intratiroides.

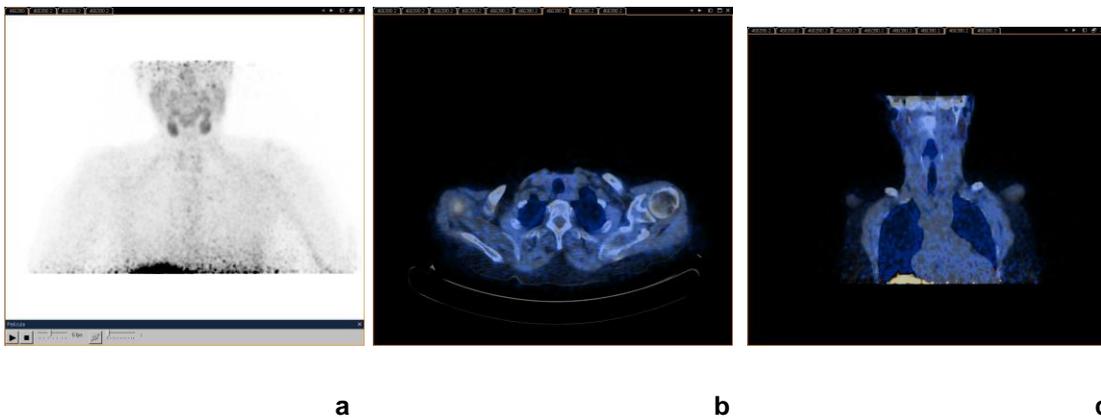
**Conclusiones:**

Los resultados de esta trabajo sugieren que el uso del PET-TC 18F-Colina en pacientes con elevación de la PTH, independientemente de su origen primario o secundario, es un método de gran utilidad, fundamentalmente ante casos con estudios de imagen convencionales negativos o dudosos, que impiden una toma de conducta quirúrgica curativa.

**Tabla 1**

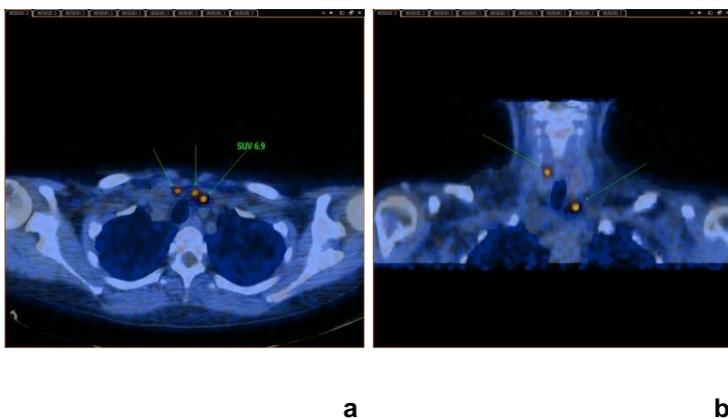
	RESULTADO	Valores	Num. Pac.
PTH	Media	222 pg/mL	11
Ca2+	Media	8.9 mg/dL	11
Edad	Media	59.9 años	11
MIBI	POSITIVO	9,09%	1
	NEGATIVO	81,82%	9
	DUDOSO	9,09%	1
ECO	NO POSEE	36,36%	4
	NEGATIVO	63,64%	7

**Imagen 1**



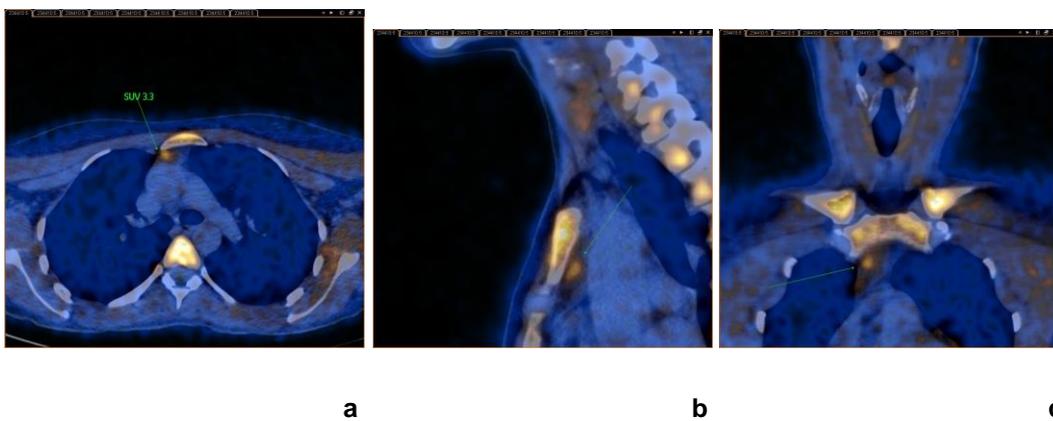
**Imagen 1:** PET-TC 18F-Colina en un paciente con estudio negativo. MIP que demuestra distribución fisiológica del trazador (a). Corte axial de fusión PET-TC (b). Corte coronal de fusión PET-TC (c).

## Imagen 2



**Imagen 2:** PET-TC 18F-Colina en un paciente con estudio positivo. Corte axial que demuestra la presencia de 3 lesiones nodulares hipermetabólicas (a). Corte coronal con un foco superior derecho y otro inferior izquierdo (b).

## Imagen 3





**d**

**Imagen 3:** Paciente con PET-TC 18F-Colina positivo y centellograma con Tc99m-sestamibi no concluyente. Corte axial de PET-TC que demuestra la presencia de 1 lesión nodular hipermetabólica a nivel mediastinal (a). PET-TC corte sagital que demuestra la presencia de 1 lesión nodular hipermetabólica a nivel mediastinal retroesternal (b). PET-TC corte coronal (c). Centellograma con Tc99m-sestamibi, aportado por la paciente, con imágenes precoces (fila superior y fila inferior imagen izquierda) y tardías 2 horas (fila inferior imagen derecha) (d).

## BIBLIOGRAFIA:

- 
- <sup>1</sup> G. Alex, L. Morris, J. Pasiëka, N. Perrier, Nonclassical symptoms of primary hyperparathyroidism and their response to parathyroidectomy, *Am. Surg.* 79 (2013) 337–343
  - <sup>2</sup> W.R. Sackett, B. Barraclough, T.S. Reeve, L.W. Delbridge, Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy, *Arch. Surg.* 137 (2002) 1055–1059
  - <sup>3</sup> G.L. Irvin, D.M. Carneiro, C.C. Solorzano, Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years, *Ann. Surg.* 239 (2004) 704–708
  - <sup>4</sup> J. Norman, H. Chheda, C. Farrell, Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results, *Am. Surg.* 64 (1998) 391–395, discussion 395-396
  - <sup>5</sup> R. Ciappuccini, J. Morera, P. Pascal, J.P. Rame, N. Heutte, N. Aide, et al., Dual-phase <sup>99m</sup>Tc sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single-institution experience, *Clin. Nucl. Med.* 37 (2012) 223–228
  - <sup>6</sup> Kannan S, Milas M, Neumann D, Parikh RT, Siperstein A, Licata A. Parathyroid nuclear scan. A focused review on the technical and biological factors affecting its outcome. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Jan;11(1):25-30.
  - <sup>7</sup> Sisson JC, Thompson NW, Ackerman RJ, Wahl RL. Use of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET to locate parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Radiology.* 1994;192:280.
  - <sup>8</sup> Melon P, Luxen A, Hamoir E, Meurisse M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for preoperative parathyroid imaging in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med.* 1995;22:556–558.
  - <sup>9</sup> Caldarella C, Treglia G, Isgrò MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using <sup>11</sup>C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013;43:78–83
  - <sup>10</sup> Chicklore S, Schulte KM, Talat N, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET rarely provides additional information to <sup>11</sup>C-methionine PET imaging in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med.* 2014;39:237–242
  - <sup>11</sup> T. Ishizuka, K. Kajita, K. Kamikubo, T. Komaki, K. Miura, S. Nagao, et al. Phospholipid/Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase activity in human parathyroid adenoma, *Endocrinol. Jpn.* 34 (1987) 965–968.
  - <sup>12</sup> Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefèvre M, Tassart M, Ohnona J, Kerrou K, Balgova S, Talbot JN, Périé S. Is <sup>18</sup>F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or second-

---

ary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4531-6. doi: 10.1210/jc.2014-2821.

<sup>13</sup> Kluijfhout, Wouter P. et al. 18F-Fluorocholine PET-CT enables minimal invasive parathyroidectomy in patients with negative sestamibi SPECT-CT and ultrasound: A case report *International Journal of Surgery Case Reports* , Volume 13 , 73 - 75

<sup>14</sup> Hodolic M, Huchet V, Balogova S, et al. Incidental uptake of 18Ffluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. *Radiol Oncol.* 2014;48:228-234.