

ARTÍCULO ORIGINAL / Originals

UTILIDAD DE LA 18F-COLINA PET/TC EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO PERSISTENTE O RECURRENTE: EXPERIENCIA INICIAL

Carlos Collaud,¹ Martina Musumeci,¹ Ana Mollerach,¹ Irene Arma,¹ Isabel Hume,¹ Constanza Cianciarelli,¹ Eliana Vázquez,¹ Ana María Galich,² María Diehl,² Rodolfo Guelman,² Ariela Kitaidgrosky,² Mirena Buttazzoni,² Pablo Biedak,³ Mariela Schonfeld,⁴ Marcelo Figari,⁵ Víctor Jager¹

¹ Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. PET-TC. Hospital Italiano de Buenos Aires. ² Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. ³ Servicio de Diagnóstico por Imágenes. PET-TC. Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴ Servicio de Densitometría, TCba Salguero, Buenos Aires. ⁵ Servicio de Cirugía General-Cabeza y Cuello. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

El hiperparatiroidismo persistente/recurrente representa un desafío en la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante. En esta subpoblación, los métodos convencionales ofrecen un menor rédito diagnóstico. La 18F-colina PET/TC podría ser una buena alternativa dada su mejor resolución espacial, capacidad de detectar glándulas ectópicas y la conjunción de la imagen molecular y anatómica. Sin embargo, la evidencia en este subgrupo de pacientes es escasa. Objetivo: evaluar la utilidad de la 18F-colina PET/TC como método de localización en el hiperparatiroidismo persistente o recurrente. Materiales y métodos: se analizaron los pacientes con 18F-colina PET/TC para hiperparatiroidismo entre diciembre de 2015 y enero de 2018 en un centro terciario de alto volumen. Se analizaron el número de lesiones, su localización, tamaño y el *Standard Uptake Value* máximo (SUV max) en las imágenes tempranas y tar-

días. Se compararon los resultados con los métodos convencionales. Resultados: 7 de 15 pacientes habían sido operados previamente (persistentes/recurrentes). La 18F-colina PET/TC detectó 6/7 casos (83,33%), la ecografía cervical 1/4 (25%) y el SPECT de paratiroides y la resonancia nuclear magnética 2/5 (40%). El SUV max obtenido fue variable, en la mitad de los casos a los 10 minutos y en los restantes a la hora; el tamaño promedio de las lesiones fue 8,61 mm (6-12 mm). Conclusiones: la 18F-colina PET/TC muestra una alta tasa de detección en los pacientes con hiperparatiroidismo persistente/recurrente. La combinación del comportamiento biológico del PET con los hallazgos morfológicos aportados por la TC con contraste endovenoso le ofrecería ventajas sobre otros estudios que podrían posicionarlo como método de primera línea en esta subpoblación.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, recurrencia, persistencia, 18F-colina PET-TC.

*E-mail: carlos.collaud@hospitalitaliano.org.ar



Abstract

18 F-CHOLINE PET-CT IN PERSISTENT OR RECURRENT PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: INITIAL EXPERIENCE

Persistent or recurrent hyperparathyroidism represents a challenge regarding the localization of the hyper-functioning parathyroid tissue. In this subpopulation of hyperparathyroid patients, conventional methods have a low diagnostic yield. The 18F-choline PET / CT could be a good alternative given its better spatial resolution, ability to detect ectopic glands, and the conjunction of the molecular and anatomical image. However, the evidence in this subgroup of patients is limited. Objective: to evaluate the utility of 18F-choline PET / CT as a localization method in persistent or recurrent hyperparathyroidism. Materials and methods: patients with 18F-choline PET / CT for hyperparathyroidism between December 2015 and January 2018 in a high-volume tertiary center were included. The number of le-

sions, and their location, size, and maximum Standard Uptake Value (SUV) in the early and late images were analyzed. The results were compared to conventional methods. Results: 7 of 15 patients had been previously operated (persistent/recurrent). 18F-choline PET / CT detected 6/7 cases (83,33%), cervical ultrasound 1/4 (25%) and parathyroid SPECT and magnetic resonance 2/5 (40%). The maximum SUV was variable, one half at 10 minutes and the other half at 60 minutes; the average size of the lesions was 8.61 mm (6-12 mm). Conclusions: 18F-Choline PET / CT shows a high detection rate in patients with persistent / recurrent hyperparathyroidism. The combination of the biological behavior of PET with the morphological findings provided by CT with intravenous contrast would offer advantages over other studies that could position it as a first line method in this subpopulation.

Key words: primary hyperparathyroidism, recurrence, persistence, F18-choline, PET/TC.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPT) es una patología endocrina prevalente caracterizada por la secreción autónoma de parathormona (PTH) con el consiguiente aumento en los valores de calcemia. Su único tratamiento curativo es la cirugía.¹ Si bien en los últimos años ha habido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento, el 2,5-5% de los pacientes evolucionan con hiperparatiroidismo persistente o recurrente.² Las principales causas del fracaso quirúrgico son la presencia de enfermedad multiglandular o de ectopia no conocida, la falta de un cirujano experimentado en la patología o, menos frecuentemente, el carcinoma paratiroideo.³

El manejo de estos casos es dificultoso dado que una segunda cirugía conlleva mayor riesgo de hipoparatiroidismo y de injuria del nervio laríngeo.⁴ En primera instancia, son

necesarias la confirmación del diagnóstico y la exclusión de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.⁵ Si el paciente cumple criterios quirúrgicos, los estudios de imágenes son obligatorios dado que el éxito de la segunda cirugía depende de la adecuada localización. Dichos estudios no son diagnósticos. Su objetivo es guiar el procedimiento quirúrgico y no se debe explorar a ciegas un cuello ya intervenido.⁶ La ecografía cervical y el centellograma de paratiroides con tecnecio 99m (99mTc) Sesta-MIBI se consideran de primera línea. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) se reservan para casos negativos o discordantes y para confirmar la presencia de paratiroides ectópicas.⁷ El rendimiento de los métodos disminuye frente al antecedente de una cirugía previa con un aumento de las tasas de falsos positivos y negativos.

Recientemente, se incorporó la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) como método diagnóstico en esta patología. Su mayor sensibilidad está relacionada con la mejor resolución espacial que permite detectar lesiones más pequeñas. Existen diferentes radiotrazadores para la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante. La metionina marcada con carbono 11 (11C-metionina) presenta una sensibilidad similar al centellograma, y su corto tiempo de semidesintegración (vida media del radioisótopo) determina la necesidad de contar con un ciclotrón en el centro de diagnóstico, lo que disminuye su disponibilidad. Por otro lado, la colina marcada con flúor 18 (18F-colina) es otro radiofármaco que se ha investigado en los últimos años con resultados alentadores; su tiempo medio más prolongado (109 minutos) le ofrece ventajas sobre la 11C-metionina.^{8,9}

El objetivo del presente estudio piloto es evaluar los resultados de la 18F-colina PET/TC en pacientes con HPT primario persistente o recurrente que tuvieran estudios de localización negativos, no concluyentes, discordantes, o como método de primera línea.

Materiales y métodos

Población: se analizaron retrospectivamente los pacientes a quienes se les efectuó 18F-colina PET/TC por hiperparatiroidismo primario entre diciembre de 2015 y enero de 2018. Del total de pacientes se seleccionaron solo aquellos que hubieran sido sometidos a paratiroidectomía previa al estudio y presentaran hipercalcemia o normocalcemia con PTH elevada luego de la intervención quirúrgica, siendo persistente cuando estos hallazgos se presentan dentro de los 6 meses posquirúrgicos y recurrente si suceden luego de un período de normalización de 6 meses. Fueron excluidos los pacientes con deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), insuficiencia renal e hiperparatiroidismo hereditario.

Mediciones de laboratorio

Se determinaron los dosajes de calcio y creatinina por colorimetría (rango de referencia 8,5-10,5 mg/dl y 0,5-1,2 mg/dl, respectivamente), fósforo por método complejo fosfomolibdato (2,5-4,5 mg/dl), 25-OH vitamina D y PTH por quimioluminiscencia (8,7-77,1 pg/ml). Además, se efectuó índice calcio/creatinina en orina de 24 horas (0,08-0,25).

18F-colina PET/TC

Se realizó la adquisición del PET/TC con equipo Biographm CT 20® (Siemens) a los 10 y 60 minutos de la administración endovenosa de 1,5 megabecquerels/kg de 18F-colina mediante tomografía computarizada con y sin contraste endovenoso (EV), incluyendo tórax y mediastino superior en la fase temprana y desde la línea orbitomeatal hasta la raíz de los muslos en la imagen tardía. Se utilizó reconstrucción iterativa 3D con TOF (*time of flight*) con 2 iteraciones y 21 subsets en ambas adquisiciones con un tiempo por camilla de 2,5 minutos en la temprana (*Image Size* 256 × 256) y 2 min en la tardía (*Image Size* 200 × 200). La TC con contraste EV se realizó en fase arterial para evaluar el realce del tejido paratiroideo en relación con la imagen sin contraste.

El estudio fue analizado por dos observadores independientes y se consideró positivo ante un foco de captación del radiofármaco con correlato anatómico en TC en la región del cuello o mediastino. Se registró el *Standard Uptake Value* o índice de captación (SUV) y el diámetro transversal máximo por TC. El SUV máximo fue medido a través de la realización de un volumen de interés (VOI) sobre el área de captación paratiroidea.

Centellograma con 99mTc SESTAMIBI y ecografía

Las ecografías fueron realizadas por un operador experimentado con transductor lineal de alta frecuencia, evaluando el cuello



desde la mandíbula hasta el hueso supraesternal. Se obtuvieron imágenes en el eje longitudinal y transversal y se evaluaron los hallazgos con modo bidimensional y Doppler color.

El protocolo de centellograma de paratiroides constó de la adquisición de imágenes estáticas a los 15 minutos y a las 2 horas posteriores a la inyección de 99mTc SESTAMIBI (550 megabecquerels) con imágenes SPECT (tomografía por emisión de fotón único) temprana y técnica de sustracción tiroidea con 99mTc.

Confirmación

Se consideró como procedimiento de referencia (estándar de oro) la histología compatible o el resultado del dosaje de PTH en líquido de lavado de aguja marcadamente elevado (> 1000 pg/ml) mediante punción bajo guía ecográfica.

Resultados

Durante el período comprendido entre

diciembre de 2015 y enero de 2018 se realizaron 15 exámenes de 18F-colina PET/TC para estudio de hiperparatiroidismo en nuestra institución. De estos, 7 pacientes (p) presentaban paratiroidectomía previa (hiperparatiroidismo persistente/recurrente), 5 de los cuales fueron intervenidos antes en otro centro. Ninguno de ellos presentaba antecedentes de irradiación en cuello y no hubo casos familiares. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Del total, 5 eran mujeres y 2 hombres, con una media de edad de 61,28 años (51-77). Solo un caso evolucionó con aumento de los valores de PTH luego de su normalización, mientras que los otros 6 mantuvieron niveles hormonales incrementados desde el posquirúrgico inmediato. Los resultados histológicos de la primera intervención fueron negativos (3p), tejido paratiroideo de características conservadas (2p) e hiperplasia paratiroidea (1p). Una paciente operada en otro centro presentaba características indeterminadas (adenoma o hiperplasia).

Tabla 1. Características basales de la población.

Paciente	Edad	Sexo	HPT primario	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH	25OH Vit D	Creatinina sérica (mg/dl)	Índice Cau/Creau	Anatomía patológica previa
1	68	M	Persistente	11,9	1,9	365	20,1	1,13	0,22	Negativa
2	52	F	Recurrente	10,2	2	268	82	0,54	0,37	Indeterminado
3	56	F	Persistente	12,3	2,4	309	36,5	0,77	0,78	Negativa
4	77	M	Persistente	11,6	2,7	273,5	32,1	1,33	0,11	Tejido paratiroideo conservado
5	51	F	Persistente	10,5	3	170,2	20,5	0,9	0,28	Tejido paratiroideo conservado
6	64	F	Persistente	9,6	3,7	137,4	25,5	0,74	0,22	Hiperplasia
7	61	F	Persistente	10,4	-	163	29	0,71	-	Negativa

Valores de referencia: Calcio 8-10,5 mg/dl, Fósforo 2,5-4,5 mg/dl, PTH 8,7-77,1 pg/ml, 25OH Vitamina D: deseable mayor de 30 ng/ml, Creatinina: 0,50-1,20 mg/dl, índice calcio/creatinina en orina de 24 horas: 0,08-0,25.

De los 7 estudios con 18F-colina PET/TC, 6 resultaron positivos y uno fue negativo. Las localizaciones en los estudios positivos fueron: 3 eutópicas y 3 ectópicas (2 mediastinales y uno a nivel submaxilar). La mitad de los pacientes presentaron el mayor SUV en las imágenes tempranas, mientras que la mitad restante a la hora. El tamaño medio de los focos de captación patológica fue de 8,61 mm (6-12 mm). De los 6 pacientes positivos se confirmaron 4 casos: 3 por estudio histológico de la pieza quirúrgica y 1 mediante punción con PTH en lavado de aguja, con resultado

mayor de 1000 pg/ml. No hubo ningún falso positivo. La paciente 2 se encuentra en plan quirúrgico, mientras que a la paciente 6 en el ateneo interdisciplinario se decidió no reintervenirla (imagen mediastinal) e inició tratamiento médico con bifosfonatos. La paciente con 18F-colina PET/TC negativo presentó adenoma mediastinal detectado por RNM y confirmado por histología. En relación con la sensibilidad, tomando en cuenta los hallazgos confirmatorios, observamos a 4 de 5 pacientes positivos con 18F-colina PET/TC (80%) (Figura 1 y 2).

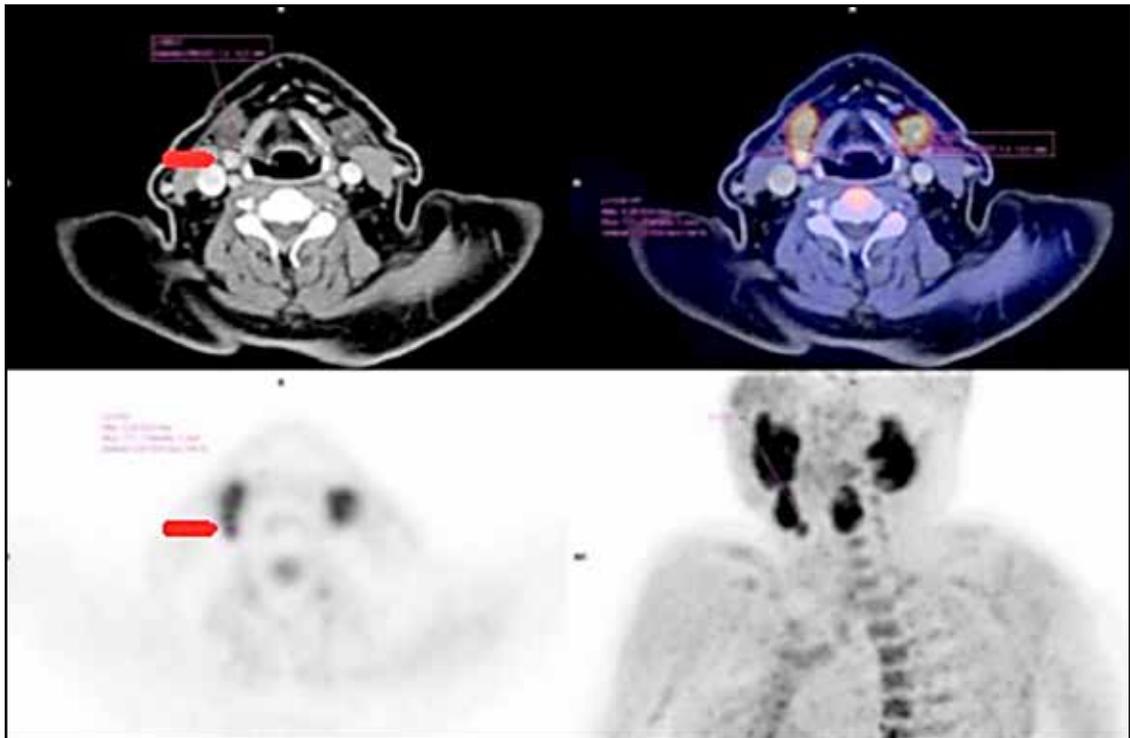


Figura 1. Paciente 1. Varón de 65 años. 18F-colina PET/TC que evidencia tejido paratiroideo hiperfuncionante por detrás de la glándula submaxilar derecha (flechas rojas en TC y PET) de 12 mm y SUV máx 5, confirmado en cirugía.

Al analizar los estudios preoperatorios convencionales, el centellograma de paratiroides con SPECT y la RNM fueron positivos en 2 de 5 casos (40%) y la ecografía

cervical solo detectó un caso que luego fue congruente con la 18F-colina PET/TC. Los resultados de los estudios se describen en la Tabla 2.

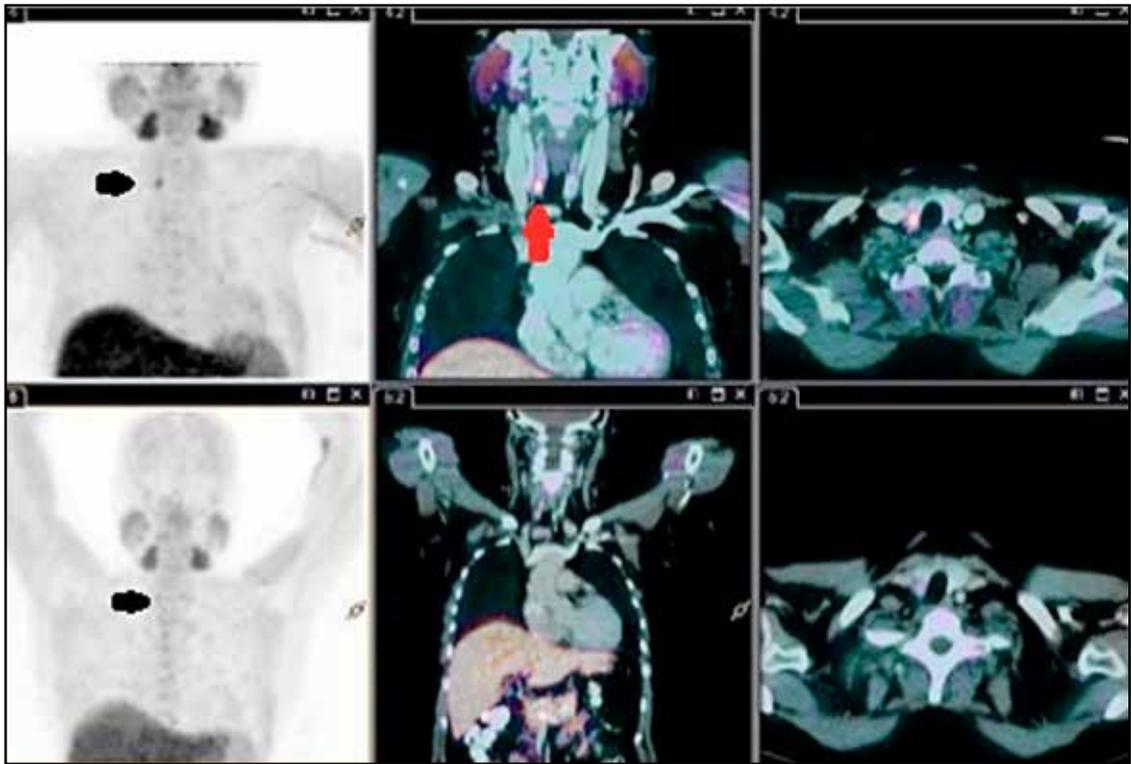


Figura 2. Paciente 3. Mujer de 56 años. Adquisiciones de 18F-colina PET/TC tempranas (arriba) y tardías (abajo) que muestran una lesión por debajo del lóbulo tiroideo derecho (flecha roja) con marcada avidéz por el radiofármaco a los 10 minutos, que disminuye notoriamente a los 60 minutos (flechas negras).

Tabla 2. Resultados de los estudios de localización.

Paciente	Ecografía	Centellograma SPECT	RNM	18F-colina PET/TC	Confirmación patológica
1	Negativa	-	-	Submaxilar derecho	Adenoma submaxilar derecho
2	Dudoso	Dudoso	Inferior derecho e izquierdo	Inferior derecho	Plan quirúrgico
3	Inferior derecho	Negativo	Negativo	Inferior derecho	PTH 48 500 pg/ml en lavado de aguja en imagen inferior derecha
4	-	-	-	Mediastinal	Adenoma mediastinal
5	Negativo	Mediastinal	Mediastinal	Negativo	Adenoma mediastinal
6	-	Negativo	Negativo	Mediastinal	-
7	-	Inferior derecho	Inferior derecho	Inferior derecho	Adenoma inferior derecho

Discusión

Este es uno de los primeros estudios en evaluar el uso del 18F-colina PET/TC en la subpoblación de pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente o recurrente. En esta serie hemos observado que este método diagnóstico provee un alto rédito para localización del tejido paratiroideo, ya que permitió detectar 6 de un total de 7 casos. Si consideramos solo aquellos confirmados, 18F-colina PET/TC fue positivo en 4/5 pacientes (80%).

La colina es un análogo fosfolipídico que se integra en las membranas de las células en proliferación y su captación se encuentra incrementada debido a la sobreexpresión de la colina quinasa, como ocurre en los adenomas paratiroides.¹⁰ Su utilidad en el estudio del hiperparatiroidismo fue un hallazgo incidental en el contexto de su aplicación en los pacientes con cáncer de próstata.¹¹ A partir de entonces se han realizado diversos estudios piloto con resultados prometedores que lo posicionaría como un método de localización de segunda línea en los pacientes con estudios previos negativos o indeterminados. Michaud y col. compararon la ecografía, el centellograma con 99mTc SESTAMIBI y 18F-colina PET/TC en 17 pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario, y encontraron una sensibilidad por lesión de 42, 83 y 96%, respectivamente.¹² Lezaic y col. también informaron que 18F-colina PET/TC presenta una sensibilidad notablemente mayor con respecto al centellograma, principalmente ante hiperplasia o adenomas múltiples.¹³ Recientemente, este grupo de trabajo publicó un ensayo donde 18F-colina PET/TC permitió realizar paratiroidectomía mínimamente invasiva sin PTH intraoperatoria en 100/114 pacientes y alcanzó una tasa de curación del 96,8%, similar al abordaje habitual.¹⁴

La elevada exactitud diagnóstica de este método fue confirmada por Quak y col., quienes demostraron una sensibilidad por lesión y por paciente del 91 y 90,5%, respectivamente, y un valor predictivo positivo del 87,5% por

lesión y de 86,4% por paciente. Incluyeron 25 pacientes con hiperparatiroidismo primario con estudios previos no concluyentes, de los cuales solo dos habían sido operados previamente; uno de ellos era un caso hereditario que alcanzó la cura con la segunda resección guiada por la 18F-colina PET/TC, mientras que el segundo paciente, con estudio negativo, se negó a la cirugía.¹⁵

El protocolo de adquisición aún es motivo de debate. Rep y col. analizaron el momento óptimo para la realización del *scan* encontrando que el SUV máximo en el tejido paratiroideo se hallaba en los primeros 5 minutos, pero fue a los 60 minutos de la administración del radiofármaco cuando se encontró la mayor relación lesión/fondo. Estos autores concluyeron que el momento ideal de adquisición era a la hora, pero sugieren mantener las imágenes tempranas ante la presencia de lesiones que solo captan en los primeros minutos.¹⁶ Estos datos no fueron corroborados por Thanseer y col., quienes hallaron la máxima captación a los 60 minutos y dejaron de realizar imágenes tempranas.¹⁷

Respecto del estudio negativo fue nuestro primer paciente estudiado y solo se realizaron imágenes tardías y TC sin contraste endovenoso, protocolo que –como mencionamos– podría afectar el rendimiento del método.¹⁶

Este es, según nuestro conocimiento, el primer estudio en valorar la utilidad de la 18F-colina PET/TC exclusivamente en los pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente o recurrente. De acuerdo con nuestra experiencia, el SUV max fue observado tanto a los 10 minutos como a la hora. En consecuencia, consideramos que el protocolo completo debe incluir ambas adquisiciones para mejorar el rédito diagnóstico del método. Por otra parte, una fortaleza de nuestro protocolo es la inclusión de TC en fase arterial, que permite combinar el comportamiento metabólico con los hallazgos morfológicos y agrega valor en la distinción



entre el tejido paratiroideo y los ganglios linfáticos. Si bien el número de pacientes incluidos es pequeño, creemos que la 18F-colina PET/TC podría considerarse como un estudio de primera línea en este subgrupo de pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: mayo 2018

Aceptado: junio 2019

Referencias

1. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 1:1-19.
2. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, Castinetti F, Taieb D, Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017; 2:161-9.
3. Nawrot I, Chudziński W, Ciągła T, Barczyński M, Szmidt J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Medical Science Monit* 2014; 20:1604-12.
4. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin A, et al. The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2015; 56: 737-44.
5. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism-improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 99-106.
6. Wells SA Jr, DeBenedetti MK, Doherty GM. Recurrent and persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; Suppl 2:158-62.
7. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Thurston F, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 925-35.
8. Cetani F, Marcocci C. The use of positron emission tomography with 11C-methionine in patients with primary hiperparathyroidism. *Endocrine* 2013; 43:251-2.
9. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. Non FDG PET. *Clin Radiol* 2010; 65:536-48.
10. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, et al. Comparative Effectiveness of Ultrasonography, 99mTc-Sestamibi, and 18F-Fluorocholine PET/CT in Detecting Parathyroid Adenomas in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2017; 42(12):e491-e497.
11. Hocevar M, Lezaic L, Rep S, et al. Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after preoperative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:133-7.
12. Rep S, Lezaic L, Kocjan T, et al. Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with [18F]-fluorocholine PET/TC. *Radiol Oncol* 2015; 4:327-33.
13. Michaud L, Balogova S, Burgess A, et al. A pilot comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary

- hyperparathyroidism. *Medicine* 2015; 94(41): e1701.
14. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. 18F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:2083-9.
 15. Hodolic M, Huchet V, Balogova S, et al. Incidental uptake of 18F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. *Radiol Oncol* 2014; 3:228-34.
 16. Quak E, Blanchard D, Houdu B et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:658-66.
 17. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surgery* 2016; 151(10):959-68.
-