

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# NUEVAS TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR EN LA CIRUGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO: PET Y AVANCES EN CIRUGÍA RADIOGUIADA

## *New Nuclear Medicine techniques in hyperparathyroidism surgery: PET and advances in radioguided surgery*

Paloma GARCÍA-TALAVERA; Luis Gonzaga DÍAZ-GONZÁLEZ; Felipe GÓMEZ-CAMINERO; Enrique MARTÍN GÓMEZ; José Cristóbal CAÑADAS-SALAZAR; Pilar TAMAYO-ALONSO

*Complejo Asistencial de Salamanca. Servicio de Medicina Nuclear. Salamanca. España*

*Correspondencia: palomagtalavera@gmail.com*

Fecha de recepción: 31 de octubre de 2020

Fecha de aceptación: 14 de noviembre de 2020

Fecha de publicación: 16 de noviembre de 2020

Fecha de publicación del fascículo: 1 de diciembre de 2021

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

**RESUMEN:** Introducción y objetivo: La cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo (HPT) ha evolucionado en los últimos años, gracias a la aparición de nuevas herramientas intraoperatorias y al perfeccionamiento de las técnicas preoperatorias. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada del papel del PET-CT con colina como técnica preoperatoria, así como de las herramientas intraoperatorias, en la radiolocalización de adenomas de paratiroides. Síntesis: El PET-CT con colina es una técnica preoperatoria, alternativa a la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, para la localización prequirúrgica del HPT, en casos en que las pruebas convencionales sean negativas o dudosas. Esta técnica ha demostrado buenos resultados en dos metaanálisis publicados recientemente. La localización radioguiada mediante sonda gamma continúa siendo la técnica intraoperatoria de elección en los casos con glándulas paratiroides que muestran captación significativa de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. La gammacámara portátil es una herramienta adyuvante a la sonda, que permite realizar una imagen intraoperatoria y asegurar la completa resección de los especímenes. El *free hand SPECT* ya se está aplicando en la cirugía radioguiada de paratiroides, pero aún su uso no está extendido, probablemente debido a que no se ha demostrado la superioridad de esta técnica frente al uso de la sonda y la gammacámara portátil. La radiolocalización de lesiones ocultas (ROLL) mediante inyección de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA

y la inyección de semillas de  $^{125}\text{I}$  son dos alternativas para la localización radioguiada de paratiroides  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI negativas, y ya están siendo empleadas con éxito. Los trazadores híbridos, empleados ya en la cirugía radioguiada del ganglio centinela, aún no se han aplicado en el hiperparatiroidismo.

CONCLUSIONES: El PET-CT con colina es una herramienta exitosa y cada vez más utilizada en la localización preoperatoria del HPT. Aunque la sonda gammadectora sigue siendo de elección en la cirugía del HPT, tanto por sus buenos resultados, como por la gran experiencia acumulada y bajo coste; la adición de la gammacámara portátil podría ser de ayuda en casos concretos y para asegurar la exéresis completa de los especímenes. La inyección de semillas con  $^{125}\text{I}$  y de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, guiada por ecografía, es de utilidad en casos  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI negativos. La *free hand SPECT* y los trazadores híbridos aún requieren más experiencia en su aplicación a la cirugía del HPT para demostrar sus posibles ventajas frente al resto de herramientas utilizadas.

PALABRAS CLAVE: cirugía radioguiada; hiperparatiroidismo; gammacámara portátil; semillas de  $^{125}\text{I}$ ; ROLL con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA; PET-CT con colina

SUMMARY: Introduction and objective: Radioguided surgery of hyperparathyroidism (HPT) has substantially evolved in recent years, due to the development of new intraoperative tools and the improvement of pre-operative techniques. The aim of this work is to perform a review of the role of choline PET-CT as a preoperative technique, as well as of the use of intraoperative tools, in the radioguided localization of parathyroid adenomas. Synthesis: Choline PET-CT is a pre-operative technique, alternative to the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy, for the pre-operative localization of HPT in cases where conventional techniques give negative or doubtful results. This technique has showed good results in two recently published meta-analysis. The radioguided localization by means of gamma probe is still the intraoperative technique of choice in cases where parathyroid glands show significant  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI uptake. Hand-held gammacamera is an adjuvant tool to the probe, which allows performing an intraoperative imagine and ensuring the complete resection of the specimens. Free hand SPECT is already applied in parathyroid radioguided surgery, but its use is still not widespread, probably because the superiority of this technique over the probe and hand-held gammacamera has not been demonstrated. Radioguided occult lesion localization (ROLL) by means of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA injection and  $^{125}\text{I}$  seed implantation are two successfully used alternatives for the radioguided localization of negative  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI parathyroid glands. Hybrid tracers are being used in the radioguided surgery of the sentinel node but have not been applied yet in hyperparathyroidism. Conclusions: Choline PET-CT is an increasingly used tool in preoperative HPT localization. Although gammadetector probe remains of choice in HPT surgery—both for its good results at low cost and for the great accumulated experience—; the combined use of the hand-held gammaprobe could be helpful for particular cases as well as to ensure the total excision of the specimens. On the other hand, the injection of  $^{125}\text{I}$  seeds and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, guided by means of sonography, are useful in  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI negative cases. Lastly, more experience is required on the application of free hand SPECT and hybrid tracers to HPT surgery on order to demonstrate their possible advantages compared to other widespread tools.

KEYWORDS: radioguided surgery; hyperparathyroidism; hand-held gammacamera;  $^{125}\text{I}$  seeds; ROLL with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA; Choline PET-CT

## INTRODUCCIÓN

La cirugía radioguiada de paratiroides ha evolucionado en los últimos años, gracias a la

aparición de nuevas herramientas intraoperatorias y al perfeccionamiento de las técnicas preoperatorias.

La adición del SPECT-CT a la gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI y la incorporación del PET-CT a la

práctica diaria en un mayor número de hospitales ha permitido aumentar la sensibilidad y precisión en la localización de las glándulas paratiroides, lo que ha propiciado que algunos cirujanos realicen una cirugía selectiva sin la ayuda de herramientas intraoperatorias. Sin embargo, existen otros equipos quirúrgicos que han incorporado a este tipo de cirugía, incluso la utilización de más de una herramienta adyuvante intraoperatoria, como por ejemplo la gammacámara portátil y la sonda gammadetectora.

La localización adecuada de las paratiroides MIBI negativas, en ocasiones, se ha conseguido de forma preoperatoria, con la realización de un PET con colina, o de forma pre e intraoperatoria, con la inyección intralesional de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA o semillas de  $^{125}\text{I}$ , mediante guía ecográfica, y localización en el quirófano con sonda o gammacámara portátil.

Por otro lado, se están estudiando nuevos métodos, como la utilización de trazadores híbridos (MIBI/fluorescencia), que ya han dado buenos resultados en la localización del ganglio centinela en diferentes tipos de tumores y se espera que puedan ser aplicados a la cirugía de paratiroides.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada sobre el PET con colina y la cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo (HPT) primario.

## PET-CT CON COLINA

Existen varios estudios publicados sobre el valor del PET-CT con colina, marcada con  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$ , en la localización prequirúrgica en el HPT primario. En general, incluyen escaso número de pacientes, ya que su indicación se limita a casos con fallo en la localización por otras pruebas de imagen. Fundamentalmente, se realizan en casos con ecografía y gammagrafía negativas, equívocas o dudosas [1]. Sin embargo, el  $^{11}\text{C}$  con una semivida de 20 minutos, requiere la producción in situ para su utilización, por lo que su empleo está limitado a escasos centros. Desde la aparición de la colina marcada con  $^{18}\text{F}$ , se está generalizando el uso del

PET, ya que, debido a su período de semidesintegración (110 minutos), no requiere la existencia de un ciclotrón en el mismo hospital.

La mejor resolución espacial de los equipos PET frente a las pruebas de imagen convencionales permite una mejor identificación de pequeñas glándulas. Además, la imagen PET presenta un mejor contraste lesión/*background*, la adquisición es más rápida y proporciona menor exposición a la radiación [2].

No existen estudios que comparen el PET/CT con el PET/RM en la localización de las glándulas paratiroides pero probablemente el PET/RM sea más apropiado, por la baja exposición a la radiación, y el mayor contraste de tejidos blandos, que permite una correlación anatómica más precisa de los hallazgos del PET. Además, la RM es más útil en la diferenciación de tiroides y paratiroides que el CT [2].

En 2019, Broos et al [3] publican una revisión sistemática, en la que incluyeron 11 estudios, 9 de ellos con  $^{18}\text{F}$ -fluorocolina y 2 con  $^{11}\text{C}$ -Colina. El ratio de detección de paratiroides alcanzó el 97% por paciente y el 94% por lesión. Sin embargo, los autores recuerdan que la colina no es un trazador específico de proliferación celular, y que existen falsos positivos por procesos malignos (como cáncer de tiroides) e inflamación. Entre los beneficios señalan, frente a la gammagrafía, el menor tiempo de adquisición, y una menor dosis de radiación. Concluyen que no hay aun el nivel de evidencia suficiente y que se requieren estudios más amplios y análisis de costeofectividad para recomendar el PET con colina como un método de diagnóstico de primera línea en el HPT primario (HPTp).

En el metaanálisis de Treglia *et al.* [2] se incluyeron 14 estudios (12 con  $^{18}\text{F}$  y 2 con  $^{11}\text{C}$ ) y un total de 517 pacientes, obteniéndose para el PET-CT con colina una sensibilidad del 95%, VPP del 97% y ratio de detección del 91% en el análisis por pacientes y una sensibilidad y VPP del 92% en el estudio por lesiones. Los autores describen como causas de falsos negativos lesiones de pequeño

tamaño y características anatómo-patológicas de las glándulas paratiroides que originan una baja captación del trazador, por ejemplo, bajo número de células oxífilas o de células adenomatosas, así como localización intratiroidea del adenoma. Entre los falsos positivos describen nódulos tiroideos, ligera captación en glándulas paratiroides normales, y en ganglios linfáticos normales, reactivos o metastásicos. Llegan a las mismas conclusiones que Broos et al [3].

### SONDA GAMMADETECTORA

La técnica intraoperatoria de detección mediante sonda gamma del tejido paratiroideo hiperfuncionante se basa en la diferencia de lavado del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI entre la glándula tiroidea y otros tejidos circundantes y las paratiroides patológicas.

El método fue descrito en 1997, por Norman y Chheda [4], que utilizaban el rastreo con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para guiar una paratiroidectomía mínimamente invasiva. Ese mismo año, Bonjer et al [5] sugirieron el uso de sonda durante una exploración cervical bilateral. Consiste en la detección intraoperatoria del tejido a extirpar, que muestra captación del trazador administrado al paciente antes de comenzar la intervención quirúrgica. La localización se realiza mediante un detector de radiación gamma manual, que el cirujano introduce en el campo operatorio. El tejido a extirpar se detecta mediante una señal acústica y un contador digital, que miden la emisión radiactiva en el lecho operatorio (contaje *in vivo*). Una vez localizado, dicho tejido es extirpado, comprobándose el contaje *ex vivo* del espécimen y la ausencia de otra captación significativa en el lecho operatorio, para asegurar la correcta extirpación de la/s glándula/s afecta/s [6].

Es imprescindible la realización de una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, previa a la intervención quirúrgica, para comprobar la captación de este trazador por la/s glándula/s paratiroides patológica/s. No obstante, hay autores que apoyan la realización de cirugía radioguiada incluso con una

gammagrafía previa negativa [7, 8]. Las posibles causas de estos resultados negativos pueden ser, según Dackiw [9], captación débil de MIBI por la glándula, pequeño tamaño de los adenomas o interferencia de estructuras circundantes (enfermedad tiroidea multinodular).

La sensibilidad de la cirugía radioguiada en la localización de adenomas solitarios alcanza el 99% [10, 11], siendo menor en el caso de enfermedad multiglandular. Los beneficios de esta técnica incluyen la contribución a la localización de glándulas ectópicas, tanto profundas en el cuello como en mediastino o intratiroideas [12–16]. También es muy útil en pacientes con HPTp persistente o recurrente y en pacientes con cirugía cervical previa debida a enfermedad tiroidea o paratiroidea [5, 9]. El uso de la sonda permite acortar el tiempo de la cirugía, minimizando la extensión de la disección [15], y reduciendo la estancia hospitalaria [17], disminuyendo así los costes [18, 19] y mejorando el resultado estético, sin complicaciones quirúrgicas mayores.

La guía de la EANM [20] así como algunos autores excluyen de la cirugía radioguiada a pacientes con enfermedad tiroidea multinodular concomitante. En nuestra experiencia, la cirugía puede ser exitosa aún en este tipo de pacientes, siempre que se acompañe de otras herramientas adyuvantes, como la determinación de la PTHi intraoperatoria [13].

Otro inconveniente de la cirugía radioguiada es la menor sensibilidad en la detección de enfermedad multiglandular [5, 9], sin embargo con ayuda de la PTHi intraoperatoria también podría minimizarse los fracasos de la cirugía debidos a esta causa [21].

También hay cierta controversia en varios aspectos metodológicos de la paratiroidectomía radioguiada. En primer lugar, la dosis a administrar y el tiempo óptimo de inyección previo a la intervención. Norman y Chheda [4] realizan la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI el mismo día de la cirugía, reduciendo el coste económico y las

dosis de radiación a los pacientes. Sin embargo, en algunos casos este protocolo no permite planificar el tipo de cirugía (unilateral vs bilateral). En áreas de bocio endémico, es preferible utilizar un protocolo en diferentes días. Usando este último, Rubello et al [22] proponen llevar a cabo una gammagrafía de doble trazador en el primer día e inyectar 37MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI minutos antes de la paratiroidectomía mínimamente invasiva. De este modo, la dosis de radiación al equipo quirúrgico se minimiza y se evitan los falsos negativos debidos a los adenomas de paratiroides con lavado rápido [17].

Por otro lado, el tiempo desde la inyección a la cirugía varía entre 10-30 minutos [7, 23] y 33.5h antes de la cirugía [8, 9, 24]. No faltan autores que eligen aquel tiempo en que existe el mejor ratio entre la captación de MIBI por el tejido paratiroideo y los tejidos circundantes [12, 25]. En cuanto a las dosis, varían de 37MBq [22, 10, 23] a 740-925MBq [8, 19, 24].

También hay diferentes opiniones sobre el área de referencia para medir el *background*: glándula tiroidea [15,25,26], vértex pulmonar contralateral a la glándula patológica [17], hombro derecho [26], área central del cuello [19], región lateral a la incisión [27], región subyacente al esternocleidomastoideo [10], región retrocricóidea [10], hueco esternal [10] o lecho tiroideo post-exéresis [8,24–26].

La mayoría de los autores utilizan fundamentalmente el conteo *ex vivo* [8, 9, 11, 15, 19, 23, 24, 26, 28]. Confirman la exéresis correcta determinando el conteo *ex vivo* de los especímenes y aplicando la «regla del 20» (las cuentas *ex vivo* deben exceder al menos en un 20% el *background*). Generalmente toman éste en el lecho tras la exéresis y cuando el adenoma es resecado, hay un descenso de radioactividad en dicha zona y todos los cuadrantes muestran un conteo similar.

Algunos autores usan el conteo *in vivo* y *ex vivo* [10, 12, 26, 29]. El *in vivo* lo utilizan para la localización y extirpación del tumor y la completa

extirpación se confirma mediante el conteo *ex vivo*, utilizando el procedimiento de Murphy y Norman [24] para calcular el porcentaje sobre el *background* [10, 26].

Nosotros [13, 21] utilizamos el conteo *in vivo* para guiar la resección del cirujano. Comenzamos por obtener una medida del *background*, colocando la sonda sobre el istmo tiroideo. Una vez se ha realizado la incisión, se realiza un mapeo en los cuatro cuadrantes, para la cirugía bilateral, o en la región de la lesión sospechosa, para la paratiroidectomía mínimamente invasiva. El índice *in vivo* se define como el ratio del conteo *in vivo* respecto al *background*. Posteriormente, medimos los especímenes fuera del campo operatorio (conteo *ex vivo*) y lo comparamos con el lecho quirúrgico vacío (índice *ex vivo*).

El conteo *ex vivo* también se utiliza para diferenciar el tejido paratiroideo patológico y la grasa, los ganglios linfáticos y el timo [4, 27]. Así como para diferenciar entre glándulas hiperplásicas y adenomas. De acuerdo con Murphy y Norman [24], el conteo *ex vivo* de los adenomas difiere del de las glándulas hiperplásicas: <16% de radioactividad sobre el *background* para tejidos no paratiroides y glándulas paratiroides normales e hiperplásicas vs 59,9% (rango de variación: 18-136%) para adenomas.

En nuestro estudio [21], se encontraron diferencias significativas entre el conteo *in vivo* para adenomas y dobles adenomas ( $p=0.009$ ) y entre adenomas e hiperplasias ( $p=0.002$ ), aunque existe solapamiento entre los valores de estos dos últimos. Usando un *cut-off* de 1.51 en el índice *in vivo*, obtuvimos una sensibilidad del 67%, una especificidad del 87% y un VPP del 95%.

Mientras que algunos autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el conteo radiactivo entre estos dos tipos de glándulas [15, 27], Rubello et al [7] y las guías EANM [20] reportan también que un índice *in vivo* mayor de 1.5 sugiere fuertemente la presencia de un adenoma solitario.

### GAMMACÁMARA PORTÁTIL

La gammacámara portátil permite obtener una imagen intraoperatoria, útil tanto para la localización de la paratiroides patológica como para la confirmación de su correcta extirpación, comprobando la ausencia de actividad residual en el lecho operatorio (Figura 1 y Figura 2).

El primer artículo publicado sobre la aplicación de la minigammacámara portátil en la cirugía de paratiroides fue en 2007 [30].

Según varios autores [31, 32] el uso de esta técnica no prolonga significativamente la duración de la cirugía. Casella *et al.* [32] lo atribuyen a que el tiempo adicional de adquisición de imágenes se compensa con la localización más sencilla de las lesiones, al ser más precisa la información aportada por la gammacámara portátil. En la experiencia de Ferrer [31], el tiempo global de adquisición de las imágenes fue inferior a 10 minutos en los tres casos descritos. Para estos autores la minigammacámara fue de gran utilidad

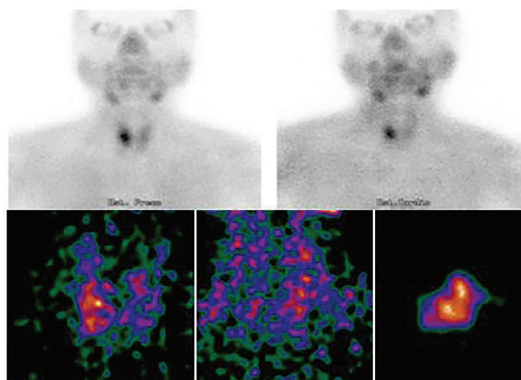


Figura 1. Fila superior: Gammagrafía de doble fase con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: foco patológico del trazador de localización inferior derecha en la imagen precoc que persiste en la imagen tardía y que es concordante con un adenoma de paratiroides. Fila inferior (de izquierda a derecha): Imágenes de la gammacámara portátil: en la primera vemos actividad del trazador en región cervical derecha que concuerda con la paratiroides descrita en la gammagrafía; en la segunda se aprecia el lecho tras la exéresis, en el que ha desaparecido este foco de actividad, y en la tercera se observa una imagen de la paratiroides *ex vivo*.

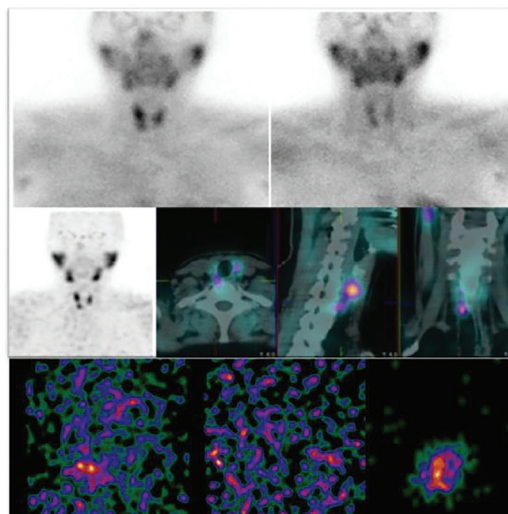


Figura 2. Paciente con hiperparatiroidismo recurrente. Fila superior: Gammagrafía de doble fase con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: foco patológico del trazador de localización inferior derecha en la imagen precoc, que sufre un lavado rápido en la imagen tardía. Fila media: SPECT-CT precoz con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (de izquierda a derecha): imagen MIP, donde se confirma un foco de actividad inferior derecho; cortes axial, sagital y coronal, donde se aprecia una localización ectópica paraesofágica derecha del adenoma. Fila inferior (de izquierda a derecha): Imágenes de la gammacámara portátil: en la primera imagen un foco patológico del trazador inferior derecho, en la segunda lecho tras la extirpación, y en la tercera paratiroides *ex vivo*.

en los casos de patología tiroidea asociada, para la localización precisa del adenoma, y en presencia de patología paratiroidea múltiple o ectópica. También otros autores han utilizado la gammacámara portátil para la localización de adenomas ectópicos, por ejemplo, intratiroides [33]. Además, Ferrer *et al.* [31] la consideran complementaria al descenso de la PTH, como criterio de curación y Ortega *et al.* [30] sugieren que la gammacámara, fácil de manejar, podría, incluso, evitar el uso de la sonda, ya que ofrece algunas ventajas respecto a esta última. En concreto, la sonda puede dar un conteo erróneo si no existe lavado completo del tiroides, y con la gammacámara se pueden realizar distintas proyecciones, incluso imágenes laterales.

Por su parte, Estrems et al, [34] en 29 pacientes, refieren sensibilidad de 89,6% y especificidad de 96,1%, en el caso de que se valore por lado, y 83,3% y 90,9%, respectivamente, si se valora por cuadrante. En su experiencia, estos valores son superiores a los de la ecografía y gammagrafía de paratiroides de doble fase, combinadas.

Casella et al [32] obtuvieron, en 20 pacientes, una sensibilidad del 95%, así como una especificidad de 98,9% y una exactitud de 98,2%. El uso de la minigammacámara garantizó la localización más precisa de la lesión en el 35% de los casos, respecto a la ecografía, y 25%, respecto a la gammagrafía con MIBI.

La dosis que utilizan diversos autores [30, 31, 34] es baja. 3-5 mCi (111-185 MBq) inyectados 10-15 minutos antes de la cirugía, permiten obtener imágenes de calidad óptima para el diagnóstico. También Casella et al [32] utilizan una dosis baja, de 185 MBq, inyectando el trazador después de la inducción de la anestesia.

## NUEVAS TÉCNICAS

### FREE-HAND SPECT

Existe otro dispositivo intraoperatorio, la *freehand SPECT*, diseñada inicialmente para la localización radioguiada del ganglio centinela, que proporciona una imagen tridimensional mediante técnica de navegación para quirófano. Se basa en la adquisición de datos con una sonda gamma, cuya posición y orientación es estereotácticamente monitorizada, mientras se escanea un área de interés, obteniéndose una imagen en 3D de la actividad, que puede superponerse al campo operatorio [35, 36].

El equipo consiste en dos sensores de localización, situados respectivamente en la sonda y en el paciente, un sistema de rastreo (óptico y de *positioning camera*) colocado encima del paciente para detectar los sensores un computador para procesar los datos, un monitor para visualizar la distribución del trazador en el área de interés. El

sistema óptico de rastreo detecta la posición de la cámara y el paciente, así como la distribución del trazador en el área de interés, generando un SPECT tridimensional y correlacionando una imagen MIP (*maximum intensity projection*) con una video imagen del campo quirúrgico [37].

Se ha descrito la utilidad de esta técnica en la radiolocalización de lesiones de difícil acceso anatómico, pacientes obesos, áreas de drenaje linfático complejo, como en la detección de ganglio centinela ginecológico o urológico, o cuando el ganglio centinela está próximo al punto de inyección, así como en la delimitación del adenoma paratiroideo del tejido tiroideo adyacente [36].

### RADIOLOCALIZACIÓN DE LESIONES OCULTAS (ROLL)

La técnica de localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL) fue descrita en primer lugar para lesiones mamarias no palpables. El procedimiento consiste en la inyección intralesional de <sup>99m</sup>Tc-MAA o radiocoloide, guiada por ecografía habitualmente, y posterior exéresis radioguiada de la lesión marcada, bien con uso de sonda gammadectora o gammacámara portátil.

Esta técnica tiene la ventaja de ser independiente del grado de captación de MIBI, y puede ser empleada en pacientes con gammagrafía negativa. Además, comparada con la localización radioguiada con MIBI, proporciona mejor ratio de contaje lesión/*background* para una pequeña cantidad de actividad inyectada, con un nivel de radiación bajo al paciente y al equipo quirúrgico [38].

En la experiencia de Ilgan *et al.* [39] la PAAF y la ROLL fueron bien toleradas, sin complicaciones ni fibrosis, y sin dificultades en la cirugía. Además, estas técnicas no perjudicaron el examen histológico posoperatorio de las glándulas paratiroides. Es necesario para poder realizar esta técnica que la lesión sea accesible por ecografía. Un problema es que exista extravasación de la actividad a tejidos adyacentes que podría causar ratios de contaje considerables en el lecho tras la exéresis, sobre todo en las lesiones más pequeñas. Estos autores

intervinieron a 22 pacientes y todas las lesiones fueron efectivamente localizadas.

#### CIRUGÍA RADIOGUIADA CON SEMILLAS DE $^{125}\text{I}$

Consiste en la colocación de una semilla de  $^{125}\text{I}$  mediante guía ecográfica en la glándula paratiroides patológica. Puede realizarse el mismo día de la cirugía o con anterioridad. Aunque es anecdótica aún su utilización en la cirugía de paratiroides, ya se está empleando con éxito en otro tipo de cirugías, especialmente en la detección de lesiones ocultas de la mama.

De Danschutter *et al.* [40] realizaron un estudio en 10 pacientes. Se excluyeron dos ya que la glándula paratiroides era dudosa o no visible por ecografía y no se pudo colocar la semilla. Una de las mayores complicaciones fue el hematoma alrededor de la semilla de  $^{125}\text{I}$ , que dificultaba la visualización durante la cirugía, y se asoció a mayor riesgo de sangrado. Otras complicaciones fueron el desplazamiento de la semilla (un caso) y la lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente (un caso).

Estos autores analizan la dificultad de colocación de la semilla, siendo difícil en dos casos. Una de ellas por la posición posterior de la glándula en el cuello, y otra por su desplazamiento al espacio prevertebral durante la retirada de la aguja.

El procedimiento quirúrgico fue considerado difícil o muy difícil en el 40% de los casos, siendo encontrada y extirpada la semilla en el 90 % de las intervenciones. En uno de los casos no fue posible (la desplazada al espacio prevertebral).

#### CIRUGÍA RADIOGUIADA CON TRAZADORES HÍBRIDOS $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Y FLUORESCENCIA

Los radiotrazadores combinados con fluorescencia se están utilizando en la localización radioguiada del ganglio centinela, en diversos tipos de tumores. No se ha descrito aún su uso clínico en la cirugía del hiperparatiroidismo. Sin embargo, podría tener una potencial utilidad, dado que ambas técnicas, por separado, se han utilizado con éxito en este tipo de cirugía.

Sound *et al.* [41] publican en 2015 el primer artículo en el que se emplea el verde de indocianina como agente para la imagen intraoperatoria de fluorescencia en la localización de las glándulas paratiroides en el HPT. Tras inyectar una dosis entre 3,75 y 8,75 mg, las paratiroides captan el colorante en los 2 primeros minutos y pueden permanecer fluorescentes hasta 20 minutos, aproximadamente. Las glándulas paratiroides demuestran una fluorescencia más intensa y que persiste más que la glándula tiroides, similar al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI [42].

Por otro lado, McWade utiliza la autofluorescencia de las glándulas paratiroides para su detección [43]. Con esta técnica, los autores detectan el 97% de las glándulas [44]. Analizan varios factores que afectan a la intensidad de la señal, como el índice de masa corporal, el tipo de enfermedad (tiroidea benigna y maligna, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad tiroidea y paratiroidea concomitantes), y los niveles de calcio y vitamina D. En cambio, no encuentran influencia de otros factores clínicos ni demográficos.

#### CONCLUSIONES

Entre los nuevos avances preoperatorios se encuentra el PET-CT con Fluorocolina, que supone una alternativa a la gammagrafía con MIBI en casos negativos o dudosos con esta técnica clásica.

En cuanto a las herramientas intraoperatorias ya varios hospitales cuentan con la gammacámara portátil que permite realizar una imagen intraoperatoria de la glándula paratiroides patológica.

Las semillas de  $^{125}\text{I}$  y la inyección intralesional de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA suponen una alternativa en las lesiones MIBI negativas y ya están siendo empleadas con éxito en este campo, aunque requieren más experiencia.

Aunque el *free hand SPECT* ya se ha empleado en cirugía radioguiada de paratiroides aún tiene que demostrar sus ventajas frente al uso de la sonda y gammacámara portátil, de los que ya disponen



varios equipos quirúrgicos con experiencia en el manejo de estas técnicas y con resultados exitosos.

Los trazadores híbridos podrían suponer una mejora en la identificación de paratiroides, aunque también se necesitan estudios que demuestren sus ventajas frente a la utilización de los trazadores radiactivos que justifiquen su mayor coste.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Talavera San Miguel P, Gómez-Caminero López F, Villanueva Curto JG, Tamayo Alonso MP, Martín Gómez ME. Update of the role of Nuclear Medicine techniques in the pre-surgical localization of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38(2):123-35.
2. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, *et al.* Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med and Mol Imaging.* 2019;46(3):751-65.
3. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun.* 2019;40(2):96-105.
4. Norman J, Chhedda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery.* 1997;122(6):998-1004.
5. Bonjer HJ, Bruining HA, Pols HAP, de Herder WW, van Eijck CHJ, Breeman WAP, *et al.* Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(3):246-51.
6. García-Talavera P, García-Talavera JR. Radio-Guided Surgery and Intraoperative iPTH Determination in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. In: Diaz Soto G, editor. *Hyperparathyroidism.* Rijeka (Croatia), InTech. 2012;35-54.
7. Rubello D, Mariani G, Al-Nahhas A, Pelizzo MR. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: long-term results with the «low 99mTc-sestamibi protocol». *Nucl Med Commun.* 2006;27(9):709-13.
8. McGreal G, Winter DC, Sookhai S, Evoy D, Ryan M, O'Sullivan GC, *et al.* Minimally Invasive, Radioguided Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(10):856-60.
9. Dackiw AP, Sussman JJ, Fritsche HA, Delpassand ES, Stanford P, Hoff A, *et al.* Relative contributions of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2000;135(5):550-57.
10. Suárez JP, Domínguez ML, de Santos FJ, González JM, Fernández N, Enciso FJ. Cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo primario: resultados y correlación con el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;69(2):86-94.
11. Livingston C. Radioguided Parathyroidectomy is Successful in 98.7% of Selected Patients. *Endocr Pract.* 2014;20(4):305-9.
12. Tardin L, Prats E, Andrés A, Razola P, Deus J, Gastaminza R, *et al.* Adenoma ectópico de paratiroides: detección gammagráfica y cirugía radioguiada. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(1):19-23.
13. García-Talavera P, González C, García-Talavera JR, Martín E, Martín M, Gómez A. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism in a population with a high prevalence of thyroid pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(11):20607.
14. Berland T, Smith SL, Huguet KL. Occult fifth gland intrathyroid parathyroid adenoma identified by gamma probe. *Am Surg.* 2005;71(3):264-6.
15. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided Parathyroidectomy Is Equally Effective for Both Adenomatous and Hyperplastic Glands: *Ann Surg.* 2003;238(3):332-8.
16. Weigel TL, Murphy J, Kabbani L, Ibele A, Chen H. Radioguided thoracoscopic mediastinal parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone testing. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(4):1262-5
17. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, de Carlo E, Muzzio PC *et al.* Importance of radio-

- guided minimally invasive parathyroidectomy using handheld gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and longterm clinical results. *Q J Nucl Med.* 2003;47(2):129-138
18. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):24-31.
  19. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy on Efficacy, Length of Stay, and Costs in the Management of Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2000;231(5):732-42.
  20. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Gassetto G, Ureña P, *et al.* 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(7):1201-16.
  21. García-Talavera P, García-Talavera JR, González C, Martín E, Martín M, Gómez A. Efficacy of in-vivo counting in parathyroid radioguided surgery and usefulness of its association with scintigraphy and intraoperative PTHi. *Nucl Med Commun.* 2011;32(9):847-52.
  22. Rubello D, Al-Nahhas A, Mariani G, Gross MD, Rampin L and Pelizzo MR. Feasibility and long-term results of focused radioguided parathyroidectomy using a «low» 37 MBq (1 mCi) 99mTc-sestamibi protocol. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:30.
  23. Mehrabibahar M, Mousavi Z, Sadeghi R, Layegh P, Nouri M, Asadi M. Feasibility and safety of minimally invasive radioguided parathyroidectomy using very low intraoperative dose of Tc-99m MIBI. *Int J Surg.* 2017;39:229-33.
  24. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery.* 1999;126(6):1023-9.
  25. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y, *et al.* Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004;139(11):1175-9.
  26. Takeyama H, Shioya H, Mori Y, Ogi S, Yamamoto H, Kato N *et al.* Usefulness of Radio-guided Surgery Using Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile for Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004; 28(6): 576-82.
  27. Friedman M, Gurpinar B, Schalch P, Joseph NJ. Guidelines for Radioguided Parathyroid Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(12):1235-9.
  28. Olson J, Replinger D, Bianco J, Chen H. Ex vivo radioactive counts and decay rates of tissues resected during radioguided parathyroidectomy. *J Surg Res.* 2006;136(2):187-91.
  29. Uğur Ö, Kara PÖ, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Tezel GG, Salanci BV, *et al.* In Vivo Characterisation of Parathyroid Lesions by Use of Gamma Probe: Comparison with Ex Vivo Count Method and Frozen Section Results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(2):316-20.
  30. Ortega J, Ferrer-Rebolleda J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(2):165-9.
  31. Ferrer-Rebolleda J, Sopena Novales P, Estrems Navas P, Guallart Doménech F, Reyes Ojeda MD, Caballero Calabuig E, *et al.* Aportación de una minigammacámara portátil en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Med Nucl.* 2008;27(2):124-7.
  32. Casella C, Rossini P, Cappelli C, Nessi C, Nascimbene R, Portolani N. Radioguided Parathyroidectomy with Portable Mini Gamma-Camera for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2015:134731.
  33. Díaz-Expósito R, Casáns-Tormo I, Cassinello-Fernández N, Ortega-Serrano J, Mut-Dólera T. Aportación de la gammagrafía intraoperatoria en la detección del adenoma paratiroideo intratiroideo. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(5):296-8.
  34. Estrems P, Guallart F, Abreu P, Sopena P, Dalmau J, Sopena R. La minigammacámara intraoperatoria en la cirugía del hiperparatiroidismo primario. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(6):450-7.
  35. Rahbar K, Colombo-Benkmann M, Haane C, Wenning C, Vrachimis A, Weckesser M, *et al.*

- Intraoperative 3-D mapping of parathyroid adenoma using freehand SPECT. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):51.
36. Casáns-Tormo I, Prado-Wohlwend S, Díaz-Expósito R, Cassinello-Fernández N, Ortega-Serrano J. Experiencia inicial en la radiolocalización intraoperatoria del adenoma paratiroideo con freehand SPECT y valoración comparativa con gammacámara portátil. *Rev Esp Medi Nucl Imagen Mol.* 2015;34(2):116-9.
37. Freesmeyer M, Opfermann T, Winkens T. Hybrid integration of real-time US and freehand SPECT: proof of concept in patients with thyroid diseases. *Radiology.* 2014;271(3):856-61.
38. Dalcı K, Topal U, Ünal AG, Eray İC, Yalav O, Güney İB, *et al.* Is radioguided occult lesion localization (ROLL) an effective and reliable method in thyroid cancer and parathyroid redo surgery? *Ann Ital Chir.* 2019;8:S0003469X19031464.
39. Ilgan S, Ozbas S, Bilezikci B, Sengezer T, Aydin OU, Gursoy A, *et al.* Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun.* 2014;35(11):1167-74.
40. de Danschutter SJR, Schreinemakers JMJ, Kint PAM, Gobardhan PD, Adriaensen T, van der Laan L, *et al.* Iodine 125 Seed for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Surg Innov.* 2016;23(6):593-7.
41. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov.* 2019;26(6):774-9.
42. Zaidi N, Bucak E, Okoh A, Yazici P, Yigitbas H, Berber E. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 2016;113(7):771-4
43. McWade MA, Paras C, White LM, Phay JE, Solórzano CC, Broome JT, *et al.* Label-free intraoperative parathyroid localization with near-infrared autofluorescence imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4574-80.
44. McWade MA, Sanders ME, Broome JT, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Establishing the Clinical Utility of Autofluorescence Spectroscopy for Parathyroid Detection. *Surgery.* 2016;159(1):193-202.