

**Amélioration de la détection des lésions par la tomographie sténopéïque au MIBI-Tc<sup>99m</sup> dans l’hyperparathyroïdie primaire.**

*Tc<sup>99m</sup>-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: improvement of parathyroid lesion detection.*

Oudoux A<sup>1</sup>, Carlier T<sup>1</sup>, Mirallié E<sup>2</sup>, Bodet-Milin C<sup>1</sup>, Seret A<sup>3</sup>, Defrise M<sup>4</sup>, Aubron F<sup>5</sup>, Daumy I<sup>5</sup>, Leux C<sup>6</sup>, Kraeber-Bodéré F<sup>1</sup> et Ansquer C<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service de Médecine Nucléaire, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, France.

<sup>2</sup> Service de chirurgie, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, France.

<sup>3</sup> Université de Liège, Institut de Physique, Liège, Belgique.

<sup>4</sup> Département de Médecine Nucléaire, Université de Bruxelles, Belgique.

<sup>5</sup> Centre d’Echographie, Nantes, France.

<sup>6</sup> PIMESP, Hôpital Saint Jacques, CHU de Nantes, France.

Pour correspondance: Catherine Ansquer, Service de Médecine Nucléaire, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, France. E-Mail : [catherine.ansquer@chu-nantes.fr](mailto:catherine.ansquer@chu-nantes.fr). Tel : 02 40 08 41 36.  
Télécopie : 02 40 08 42 18.

## Résumé

**But :** Evaluer prospectivement la tomoscintigraphie sténopéïque (S-TEMP) comparativement aux procédures classiquement réalisées [scintigraphies planaires  $Tc^{99m}$  / MIBI- $Tc^{99m}$ , tomoscintigraphie parallèle (P-TEMP) et échographie], pour la localisation préopératoire des lésions parathyroïdiennes dans l'hyperparathyroïdie primaire.

**Patients et méthodes :** Les données des 51 patients guéris après chirurgie ont été analysées. La S-TEMP était reconstruite en utilisant un algorithme dédié OSEM. Après analyse visuelle des scintigraphies, un indice de confiance diagnostique (ICD) prenant en compte l'intensité et la localisation des fixations suspectes était attribué pour chaque procédure: 0=négatif ; 1=douteux ; 2=modérément positif ; 3= franchement positif.

**Résultats :** Cinquante cinq lésions parathyroïdiennes ont été réséquées. Les sensibilités de l'échographie, des planaires, de la P-TEMP et de la S-TEMP étaient respectivement de 51%, 76%, 82% et 87%. Cinq glandes étaient uniquement détectées en S-TEMP. La combinaison de l'échographie, des planaires et de la S-TEMP donnait la meilleure sensibilité (94.5%). L'ICD moyen des 55 lésions était significativement plus élevé en S-TEMP qu'en P-TEMP et planaire ( $p<0,0001$ ). Comparativement aux planaires et à la P-TEMP, la S-TEMP améliorait l'ICD pour 42% et 53% des glandes respectivement. La S-TEMP permettait de réduire nettement les résultats douteux. Les planaires double isotope et l'échographie restaient utiles pour l'étude de la morphologie thyroïdienne et la détection de certaines ectopies.

**Conclusion :** La S-TEMP augmente la sensibilité et l'ICD de la scintigraphie. La combinaison échographie / planaires / S-TEMP apparaît la méthode optimale pour la détection et la localisation des lésions parathyroïdiennes.

**Mots clés:** Hyperparathyroïdie primaire; TEMP; sténopé; adénome.

## **Abstract**

**Purpose:** This prospective study was conducted to determine the interest of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI pinhole SPECT (pSPECT) compared with conventional SPECT (cSPECT), planar scintigraphy and ultrasonography, for the preoperative localization of parathyroid lesions in primary hyperparathyroidism.

**Methods:** Fifty one patients cured after surgery were studied. pSPECT was reconstructed with a dedicated OSEM algorithm. A diagnostic confidence score (CS) was assigned to each procedure considering intensity and extra-thyroidal location of suspected lesions and was defined as follows: 0 = negative, 1 = doubtful, 2 = moderately positive, 3 = positive.

**Results:** Surgery revealed 55 lesions. Sensitivity of ultrasonography, planar imaging, cSPECT and pSPECT were respectively 51%, 76%, 82% and 87%. Five glands were only detected by pSPECT. Combination of ultrasonography, planar and pSPECT showed the highest sensitivity (94.5%). The mean CS of the 55 pathologic glands was significantly higher with pSPECT compared with planar imaging and cSPECT ( $p < 0.0001$ ). Compared with planar imaging and cSPECT, pSPECT increased CS for 42% and 53% of parathyroid lesions respectively, and contributed to markedly reduce the number of uncertain results. Nevertheless, planar imaging and ultrasonography were useful to analyze thyroid morphology and to detect some ectopic glands.

**Conclusion:** The use of pSPECT increases sensitivity and CS of scintigraphy. Combination of ultrasonography, planar and pSPECT appears to be complementary and the optimal preoperative imaging procedure in primary hyperparathyroidism.

**Key words:** primary hyperparathyroidism; pinhole SPECT, adenoma.

## Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTp), caractérisée par une élévation de la calcémie et un taux inapproprié ou élevé de la parathormone (PTH), est plus fréquemment due à un adénome unique (80-85% des cas), qu'à une hyperplasie (10-15%) ou à un carcinome (<1%). Le traitement conventionnel reposant sur la parathyroïdectomie avec exploration cervicale bilatérale permet un taux de guérison de l'ordre de 95% [1]. L'imagerie scintigraphique (au Thallium et plus récemment au MIBI-Tc<sup>99m</sup> et à la tétréosmine-Tc<sup>99m</sup>) et l'échographie cervicale, permettent d'identifier et de localiser avant chirurgie les glandes pathologiques. Une chirurgie plus ciblée (abord cervical unilatéral) devient alors possible, permettant de diminuer le temps opératoire moyen et les complications potentielles d'un geste chirurgical plus large (paralysie récurrentielle et hypoparathyroïdie secondaire) [2].

La sensibilité de l'échographie varie selon la taille et la localisation de la glande hyperfonctionnelle (mauvaise détection des lésions ectopiques médiastinales) [1]. La sensibilité de la scintigraphie au MIBI dépend surtout de la richesse en mitochondries, de la densité en cellules oxyphiles et de la nature solide ou kystique de la glande [3-4]. Depuis quelques années, la tendance est d'opérer plus précocement les patients avec une amélioration significative de la qualité de vie [5]. Les glandes responsables de l'HPT frustrée sont habituellement de petite taille [6-7]. Une optimisation de l'imagerie scintigraphique est donc nécessaire pour améliorer la détection des petites glandes hyperfonctionnelles [8], afin de proposer une chirurgie mini-invasive chez un plus grand nombre de patients. Des études récentes ont montré l'apport de la P-TEMP au MIBI-Tc<sup>99m</sup> en complément de l'imagerie planaire [6,9]. Par ailleurs, le collimateur sténopé est utilisé couramment pour améliorer la résolution des acquisitions planaires permettant dans l'HPTp une meilleure détection des petites lésions parathyroïdiennes (LP) [10].

Le but de cette étude prospective était d'évaluer la S-TEMP au MIBI-TC99m, comparativement aux examens réalisés en routine dans notre hôpital (acquisitions planaires double isotope, P-TEMP et échographie), pour la détection préopératoire des lésions d'HPTp.

## **Matériels et méthodes**

### ***Patients***

Sur les 66 patients explorés pour HPTp entre Octobre 2004 et Août 2006, les 51 patients considérés comme guéris après chirurgie (normalisation de la calcémie et de la PTH à 6 mois) ont été sélectionnés pour cette étude. Etaient exclus les patients porteurs d'une néoplasie endocrine multiple (6 patients) et les patients non opérés ou non guéris après chirurgie (9 cas). Le diagnostic d'HPTp reposait sur une élévation ou une inadéquation de la PTH et de la calcémie.

Tous les patients ont bénéficié en préopératoire d'une S-TEMP en complément du bilan habituellement réalisé dans notre service (scintigraphie planaire double phase Tc99m/ MIBI-Tc99m, P-TEMP et échographie cervicale). La chirurgie était réalisée par des chirurgiens expérimentés. Le choix de la technique chirurgicale (abord unilatéral ou cervicotomie exploratrice) était laissée à l'appréciation du chirurgien en fonction des résultats de l'imagerie préopératoire.

### ***Protocole d'acquisition***

Les acquisitions planaires et P-TEMP étaient réalisées sur une gamma caméra simple tête équipée d'un collimateur parallèle basse énergie, haute résolution, large champ de vue (SOPHY DSX, France). La fenêtre en énergie était de 20% centrée sur le pic de 140 keV du Tc<sup>99m</sup>.

Les clichés planaires étaient réalisés en incidence antérieure, 20 mn après l'injection de 74 MBq de Tc<sup>99m</sup> et 15 et 120 mn après injection de 925 MBq de MIBI-Tc<sup>99m</sup> (Cardiolite®, Bristol-Meyers-Squibb). La matrice utilisée était de 128\*128 avec un zoom 1,6 à l'acquisition. La durée d'enregistrement était de 10 min. La P-TEMP était réalisée 30 mn après l'injection du MIBI-Tc<sup>99m</sup> avec une orbite de 180°, 32 projections, 30 sec par pas. Une matrice de 128\*128 était utilisée, correspondant à une taille de pixel de 3,38 mm (zoom 1,33).

La S-TEMP était réalisée 60 mn après l'injection de MIBI-Tc<sup>99m</sup>. Trente deux projections étaient acquises, avec une orbite circulaire de 180° (32 x 40 sec, 5,6° par pas). La matrice était de 128\*128 et la taille de pixel de 3,38 mm (zoom 1,33). Le collimateur sténopé avait un diamètre d'ouverture de 3 mm et une distance focale de 205 mm. Pour tous les calculs suivants, la distance focale était fixée à 252,8 mm, ce qui correspondait à l'addition de deux distances supplémentaires : la distance entre la partie haute du support sténopé et la surface du cristal (44 mm) et le libre parcours moyen des photons de 140 keV dans le cristal de NaI(Tl) (3,8mm). Le collimateur sténopé était incliné ( $15,7^\circ \pm 5,8$ ), afin d'améliorer la résolution et la sensibilité, en s'assurant que la thyroïde restait dans le champ de vue quelque soit le pas angulaire. Une acquisition statique au collimateur sténopé de 30 secondes, centrée sur la thyroïde était réalisée avant la P-TEMP, afin de localiser la thyroïde et de déterminer le rayon de rotation.

### ***Reconstruction tomographique***

La P-TEMP était reconstruite à l'aide d'un algorithme de reconstruction itératif (OSEM, 3 itérations, 10 sous-ensembles), sur la station de travail Mirage version 4.339a (Segami Corporation, Columbia, USA). La taille du voxel était égale à  $3,38*3,38*3,38 \text{ mm}^3$ . La correction du diffusé, l'atténuation et la résolution spatiale non-stationnaire n'étaient pas modélisées dans l'algorithme.

La S-TEMP était reconstruite grâce à un algorithme dédié OSEM, avec l'opération de projection utilisant la méthode des « raies » et l'opération de rétroprojection celle des « voxels » [11]. Cet algorithme ne modélisait pas la dimension finie de l'ouverture sténopée, l'atténuation et la diffusion [12]. L'algorithme permettait un choix indépendant de tous les paramètres d'acquisition relatifs à la géométrie de détection. Une calibration pour corriger les imperfections liées à la rotation de la tête, comme le suggère Bequé [13-14], n'a pas été réalisée. La résolution spatiale et le bruit dans les coupes reconstruites étaient préalablement

déterminées [15] afin d'optimiser les paramètres de reconstruction (2 itérations et 8 sous-ensembles). Une correction de sensibilité en fonction de l'angle  $\theta$  (où  $\theta$  est l'angle d'incidence entre les rayons gamma détectés et la perpendiculaire au détecteur,  $\theta=90^\circ$ ) a été réalisée pour toutes les projections. Cette correction a été réalisée par l'acquisition d'un point source de 20 MBq à différentes distances latérales, comme suggéré par Smith [16]. Les données mesurées étaient ajustées par une fonction de type  $\sin^n(\theta)$  et le meilleur ajustement était obtenu pour  $n=4,5$ . Les projections étaient corrigées d'un facteur  $\sin^{4,5}(\theta)$ . Finalement, le volume reconstruit était une matrice de  $128*128*128$ , avec une taille de voxel librement fixée à  $1,1*1,1*1,1 \text{ mm}^3$ .

### ***Interprétation scintigraphique***

Les examens scintigraphiques étaient interprétés par deux médecins nucléaires expérimentés. Les scintigraphies planaires étaient analysées visuellement, en comparant les clichés planaires au  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  et les acquisitions précoces et tardives au MIBI- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ . Les coupes transverses, frontales et sagittales obtenues en P-TEMP et S-TEMP étaient analysées séparément. Toute hyperfixation focale détectée sur les clichés planaires au MIBI- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ , sans anomalie en correspondance sur les planaires au  $\text{Tc}^{99\text{m}}$  ou toute hyperfixation focale distincte du tissu thyroïdien en TEMP (parallèle ou sténopé) étaient considérées comme des lésions parathyroïdiennes.

Une analyse qualitative était également réalisée. L'indice de confiance diagnostique (ICD) était affecté à chaque foyer suspect et pour chaque examen scintigraphique, en fonction de l'intensité et de la localisation extra thyroïdienne de l'anomalie. Les valeurs de l'ICD étaient attribuées comme suit : 0 = négatif ; 1 = douteux ; 2 = modérément positif et 3 = franchement positif.

La lecture des examens scintigraphiques était réalisée séparément par chaque lecteur, sans connaissance des résultats des autres procédures scintigraphiques et des résultats échographiques du patient. Les désaccords inter-observateurs étaient résolus par consensus.

### ***Echographie***

Une échographie haute résolution (7 à 12 MHz), explorant la région cervicale et médiastinale haute, a été réalisée chez tous les patients par des échographistes entraînés (Aloka 5000, Aloka ou Voluson 730, General Electric). Un nodule hypoéchogène, distinct de la glande thyroïde était considéré comme une lésion parathyroïdienne.

### ***Analyse des résultats***

Le caractère pathologique des glandes était confirmé par l'examen anatomo-pathologique. La normalité des glandes parathyroïdes restantes était attestée par l'exploration chirurgicale pour les patients ayant bénéficié d'une cervicotomie exploratrice et /ou par la guérison biologique à 6 mois de la chirurgie (normalisation de la calcémie et de la PTH).

Les résultats de chaque technique d'imagerie étaient considérés vrai positif (VP), faux négatif (FN), vrai négatif (VN) ou faux positif (FP) comme suit : les adénomes, les hyperplasies et carcinomes étaient considérés VP ; les glandes parathyroïdes normales étaient considérées VN ; la visualisation d'une lésion dont la nature parathyroïdienne ne se confirmait pas (exemple les nodules thyroïdiens) était considérée FP ; une lésion parathyroïdienne confirmée par examen anatomopathologique et non détectée en imagerie était un FN.

Une analyse statistique était réalisée à l'aide de la version 2.4.1 du logiciel R [17]. La sensibilité et la spécificité par glande étaient calculées pour chaque technique d'imagerie. Le test du Chi-2, de Mac Nemar ou de Wilcoxon étaient utilisés pour les études comparatives. Les corrélations entre les variables quantitatives étaient évaluées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman. Le seuil de significativité des tests était fixé à  $p < 0,05$ .

## Résultats

### *Données démographiques*

Treize hommes et 38 femmes ont été étudiés. L'âge moyen était de 58 ans (extrêmes : 20 à 93 ans) et le taux de PTH médian de 126 pg/mL (68-790; normale <70). Vingt deux des 51 patients (43%) présentaient un ou plusieurs nodules thyroïdiens. Aucun des patients retenus pour l'étude n'avait antérieurement bénéficié d'une chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne.

Le délai moyen entre l'imagerie et la chirurgie était de 79 jours. Une exploration cervicale bilatérale a été réalisée chez 28 patients et un abord unilatéral chez 23 patients. Une lobectomie complémentaire (pour nodules thyroïdiens) a été réalisée chez 6 patients.

Cinquante cinq LP étaient retrouvées chez les 51 patients opérés : 45 adénomes, 6 hyperplasies, un adénocarcinome et 3 lésions difficiles à classer entre adénome et hyperplasie. Trois patients étaient porteurs de glandes multiples. Le poids médian des LP était de 0,5 g (extrêmes : 0,1 g à 18 g). Les glandes étaient généralement de petite taille avec un plus grand diamètre médian de 16 mm (extrêmes : 6 à 55 mm) et sept glandes  $\leq 10$  mm. Trente trois LP (60%) avaient un poids  $\leq 0.5$  g et 42 LP (76%)  $\leq 1$  g. Onze lésions étaient en position ectopique : 6 postérieures, 3 dans le prolongement thyro-thymique, 1 médiastinale et 1 intra-thyroïdienne. Les taux de PTH et le poids des LP étaient corrélés de façon significative (coefficient de corrélation de Spearman entre 0.46 et 0.81 ;  $p < 0,05$ ).

### *Résultats des examens d'imagerie*

La sensibilité de chaque technique d'imagerie est rapportée dans le tableau I. L'échographie détectait uniquement 51% des LP (28/55) et était la méthode de détection la moins sensible ( $p < 0,05$ ). La sensibilité était significativement plus faible pour les lésions  $\leq 0.5$  g : 36% vs 73% pour celles  $> 0,5$  g ( $p < 0,01$ ). Sur les 27 FN, 21 glandes (78%) étaient  $\leq 0.5$  g et sept

étaient en position ectopique (64% des glandes ectopiques). L'examen était faussement positif dans 14 cas.

Les scintigraphies planaires ont mis en évidence 76% des LP (42/55). La scintigraphie planaire était faussement négative pour 13 LP. Le poids médian de ces 13 LP était 300 mg avec 10 LP  $\leq$  0,5 g. La P-TEMP et la S-TEMP détectaient respectivement 4/13 et 9/13 de ces LP. Le poids des cinq LP uniquement vues par la S-TEMP était compris entre 0,3 et 1,9 g (dont 4 LP  $\leq$  0,6 g), leur plus grand diamètre de 13 à 27 mm (médiane : 18 mm). La sensibilité de la S-TEMP était 87% (48/55) et légèrement supérieure à celle de la P-TEMP 82% (45/55). Toutes les LP ectopiques étaient détectées en planaire comme en P-TEMP alors que la S-TEMP était négative dans 2 cas sur 11 : une ectopie médiastinale située hors du champ de vue et une ectopie postérieure non vue en raison d'un mauvais centrage de rotation du sténopé.

Sur les quatre lésions non détectées en scintigraphie, trois correspondaient à des hyperplasies (deux de 0,1 g et une de 0,2 g), qui étaient associées à d'autres LP chez 2 patients. La quatrième lésion non détectée en scintigraphie était un adénome inférieur de 3 g localisé dans la continuité inférieure d'un lobe thyroïdien et considéré d'origine thyroïdienne en scintigraphie. La sensibilité de chaque procédure scintigraphique était légèrement (mais non significativement) supérieure pour les LP  $>0,5$  g (tableau II). La scintigraphie planaire double traceur et la S-TEMP étaient complémentaires notamment en cas de pathologie thyroïdienne concomitante (figure 1). La combinaison de l'échographie, de la scintigraphie planaire et de la S-TEMP donnait la meilleure sensibilité (identique à celle de la combinaison de toutes les modalités), permettant la détection de 52/55 LP (94,5%).

Les valeurs de l'ICD pour chaque technique d'imagerie scintigraphique sont rapportées dans le tableau III. L'ICD moyen des 55 lésions était significativement plus élevé en S-TEMP qu'en P-TEMP ou en planaire ( $p < 0,0001$ ). La S-TEMP a permis de réduire significativement le nombre de résultats négatifs ou incertains (ICD = 0 ou 1,  $p < 0,01$ ). Ainsi, 85,4% des lésions

positives en S-TEMP avaient un ICD  $\geq 2$ , contre 66,7% en imagerie planaire et 64,4% en P-TEMP. Le tableau IV montre les variations de l'ICD de chaque LP apportées par la S-TEMP par rapport aux planaires et à la P-TEMP. La S-TEMP améliorait l'ICD de 42% des LP comparativement à l'imagerie planaire et de 53% des LP comparativement à la P-TEMP. La figure 2 illustre le cas d'un adénome orthotopique inférieur droit (0.4g, 13\*7\*8 mm), à peine décelable en planaire (ICD=1), mieux visualisé sur la P-TEMP (ICD=2) et apparaissant franchement positif en S-TEMP (ICD =3).

En revanche, l'ICD diminuait pour 6 LP avec la S-TEMP par rapport aux images planaires. Dans 3 cas sur 6, la diminution de l'ICD était modérée (passant de 3 à 2) ce qui ne modifiait pas le diagnostic final. Dans 2 cas sur 6, les LP hors du champ de vue du sténopé en raison d'une localisation ectopique médiastinale et dans l'autre cas d'un mauvais centrage de rotation du sténopé. Le dernier cas correspondait à une LP accolée à la partie inférieure d'un lobe thyroïdien et visualisée sur les planaires, non détectée en P-TEMP et en S-TEMP car non dissociable du tissu thyroïdien dans les trois plans de coupe.

L'ICD de la S-TEMP était toujours supérieur à celui de la P-TEMP hormis les 2 cas de LP hors du champ de vue du sténopé.

Les FP étaient plus importants en S-TEMP qu'en P-TEMP ou en planaire (15 versus 8 et 8). Dans 9/15 cas, l'ICD était de 1, avec une anomalie unilatérale ou bilatérale localisée à la partie supéro-interne des lobes thyroïdiens, correspondant probablement à des reliquats embryologiques. Sur les 6 FP ayant un ICD=2, cinq patients étaient porteurs de nodules thyroïdiens. Le dernier patient était traité par Amiodarone au long court et présentait une faible fixation thyroïdienne avec un relargage rapide du MIBI-Tc<sup>99m</sup>.

## Discussion

La parathyroïdectomie augmente significativement la qualité de vie des patients porteurs d'une HPTp, même dans les formes débutantes [5]. Ainsi, depuis quelques années, de plus en plus de patients sont opérés à un stade précoce. Les glandes en cause sont généralement de petite taille. Une imagerie de localisation préopératoire performante est nécessaire, pour proposer une chirurgie mini-invasive chez ces patients [18-19]. La scintigraphie au MIBI-Tc<sup>99m</sup> est la méthode la plus sensible pour localiser les LP [20-21]. Le MIBI, cation monovalent lipophile, est capté par diffusion passive transmembranaire et s'accumule préférentiellement dans les mitochondries [3]. La captation du MIBI par les cellules parathyroïdiennes est néanmoins variable et dépend de nombreux facteurs parmi lesquels la vascularisation, l'activité métabolique ou la richesse en mitochondries des cellules oxyphiles [4,22-23]. La rétention du MIBI-Tc<sup>99m</sup> est généralement plus longue dans les cellules parathyroïdiennes que dans les cellules thyroïdiennes. Cependant, il n'est pas rare d'observer un relargage rapide du MIBI qui serait également lié au type cellulaire. Une haute expression par le tissu parathyroïdien du système glycoprotéine-P ou des protéines liée au système MDR (Multi-Drug Resistance) serait également impliquée dans ce relargage rapide [24-26]. Aux vues de ces caractéristiques fonctionnelles, deux méthodes d'interprétation ont été proposées pour les acquisitions en mode planaire. La première méthode décrite par Taillefer est basée sur la rétention prolongée du MIBI-Tc<sup>99m</sup> par les cellules parathyroïdiennes. Elle compare les acquisitions au MIBI-Tc<sup>99m</sup> précoces et tardives [27]. Cette méthode peut être néanmoins prise en défaut car la rétention par les cellules thyroïdiennes et parathyroïdiennes est imprévisible, et de ce fait, responsable d'une sensibilité avoisinant seulement les 55 % [28]. La deuxième méthode, repose sur la soustraction des clichés planaires au MIBI-Tc<sup>99m</sup> avec les clichés planaires acquis au Tc<sup>99m</sup> ou à l'iode 123. La sensibilité de détection de lésions d'HPTp est meilleure avec cette méthode pouvant atteindre 95% dans certaines études [29-30]. La méthode utilisée dans notre service

dérive de cette dernière méthode et compare les clichés planaires précoces et tardifs au MIBI-Tc<sup>99m</sup> aux clichés planaires au Tc<sup>99m</sup>. Nous réalisons systématiquement une P-TEMP car il a été démontré l'intérêt de la tomographie pour améliorer la détection des LP et surtout mieux préciser la localisation des LP [31-32]. La collimation sténopée est utilisée en routine pour augmenter la résolution de la scintigraphie planaire [10]. Des études techniques réalisées sur fantômes ont montré la faisabilité de la TEMP à collimation sténopée, avec un gain intéressant en résolution [12,15,33-34]. Plus récemment, des études cliniques préliminaires ont montré des résultats encourageants dans la pathologie parathyroïdienne. Profanter et al ont comparé la S-TEMP de soustraction <sup>99m</sup>Tc/<sup>201</sup>Tl et l'échographie chez 15 patients porteurs d'une HPTp ou une HPT récurrente et ont montré que cette méthode était significativement plus sensible que l'échographie [35]. Spanu et al ont aussi montré la supériorité de la S-TEMP au MIBI-Tc<sup>99m</sup> ou à la Tétrofosmine-Tc<sup>99m</sup> par rapport à l'imagerie planaire. En particulier, la S-TEMP était la seule procédure positive pour 8,9% des 67 patients porteurs d'une HPT primaire ou secondaire [36]. Dans notre étude, la S-TEMP était comparée au bilan d'imagerie réalisé en routine dans le bilan préopératoire des HPTp. Le but était de déterminer de manière prospective si la S-TEMP donnait des informations supplémentaires comparativement aux procédures scintigraphiques et à l'échographie. Nos résultats ont montré que l'utilisation d'un collimateur sténopé pour l'acquisition tomographique augmentait le taux de détection des LP et améliorait nettement l'indice de confiance diagnostique. L'utilisation d'un collimateur sténopé permettait d'améliorer la résolution des images, en mettant en évidence une rupture de continuité entre la thyroïde et les LP. La distinction entre un nodule thyroïdien et une parathyroïde restait néanmoins difficile, en l'absence de données sur la morphologie thyroïdienne, pour certaines LP inférieures accolées au lobe thyroïdien. Pour ces raisons, la réalisation de clichés planaires double isotope et d'une échographie nous paraissent nécessaires en complément de la S-TEMP. De plus lorsque la LP était dans le champ de vue du collimateur

sténopé, la S-TEMP était dans tous les cas supérieure à la P-TEMP. La S-TEMP pourrait donc se substituer à la P-TEMP, excepté en cas d'ectopie majeure préalablement détectée sur les planaires. La combinaison S-TEMP/ planaires double traceur / échographie semble la méthode optimale d'exploration des parathyroïdes. A notre connaissance, il s'agit de la première étude clinique comparant chez les mêmes patients, la TEMP en collimation parallèle et sténopé. Pour des raisons éthiques, les deux acquisitions ont été réalisées le même jour après une injection unique de MIBI-Tc<sup>99m</sup>. L'inconvénient de cette étude comparative intra-individuelle était un délai post-injection différent pour les deux procédures d'acquisition. Ce délai était aussi court que possible (30 minutes) et l'ordre d'acquisition toujours le même (P-TEMP puis S-TEMP). Le risque d'un délai trop important était de réduire le taux de comptage et la qualité des images en S-TEMP. L'ICD prend en effet en compte l'intensité de fixation relative des LP comparativement à la thyroïde qui dépend des nombreux facteurs agissant sur la captation et la rétention thyroïdienne et parathyroïdienne du MIBI. Il n'est donc pas exclu que cette différence de délai peut avoir un impact sur l'ICD. Une seule étude utilisant la S-TEMP au MIBI dans l'HPT a été publiée dans la littérature par Spanu et al.. [36]. La S-TEMP s'était également avérée plus sensible que les planaires pour la détection de LP chez les 48 patients porteurs d'une HPTp (97,9% vs 87,7%). Les sensibilités de la S-TEMP et des planaires étaient légèrement plus basses dans notre étude (87,3% et 76,4%) mais pour des LP de plus petite taille (60% ≤ 0.5 g contre 30% dans l'étude de Spanu). Dans notre étude, la S-TEMP permettait la détection de 20% de LP supplémentaires comparativement aux planaires contre 10% dans la série de Spanu. D'autres différences existaient entre ces deux études. La reconstruction par rétroprojection filtrée (FDK) utilisée par Spanu est à l'origine habituellement de plus d'artéfacts comparativement à la méthode itérative [37]. Néanmoins, aucun FP n'est rapporté dans l'étude de Spanu, qui ne considérait pas comme FP les foyers correspondant à des nodules thyroïdiens. Les FP étaient fréquents en S-TEMP dans notre

étude, sans doute en raison de la haute prévalence des nodules chez nos patients (43%). Du fait d'une meilleure définition des contours thyroïdiens, les irrégularités des thyroïdes dystrophiques ou les nodules thyroïdiens sont plus aisément visualisés et donc peuvent être interprétés à tort comme des LP surtout en cas de faible fixation hétérogène. Des foyers de faible fixation (ICD=1) étaient souvent observés à la face supéro-interne des lobes thyroïdiens correspondant probablement à des reliquats embryonnaires thyroïdiens. Après une courbe d'apprentissage estimée à au moins 20 patients, de telles anomalies peuvent être distinguées de foyers pathologiques, surtout si un autre foyer plus franc est détecté, correspondant plus probablement à la glande responsable de l'HPT. En pratique, la durée d'acquisition et l'activité injectée étaient légèrement supérieures en S-TEMP en raison d'une plus faible sensibilité du sténopé comparativement au collimateur parallèle. De plus, un positionnement correct de l'ouverture du sténopé par rapport à la thyroïde était indispensable pour que la thyroïde reste dans le champ de vue durant la rotation. Les limites de l'utilisation de la S-TEMP en pratique courante sont de deux ordres : 1. les difficultés techniques pour mettre en œuvre une acquisition TEMP sténopéïque avec ou sans inclinaison du détecteur sur les nouvelles gamma caméras; 2. l'absence de logiciel de reconstruction. L'utilisation d'une géométrie d'acquisition inclinée est néanmoins indispensable afin d'éviter les épaules et ainsi optimiser la distance entre la thyroïde et le collimateur sténopé. Ce dispositif technique était possible sur les gamma caméras «ancienne génération» (SOPHY DSX, France), mais n'est pas actuellement autorisé sur les gamma caméras récentes. Par ailleurs, la réalisation de tomographies à collimateur sténopé nécessite des algorithmes de reconstruction analytiques ou itératifs tridimensionnels dédiés à la géométrie conique. La reconstruction analytique, basée sur la rétro projection filtrée, par exemple de type FDK (Feldkamp Davis et Kress) [38], a comme principal inconvénient des artéfacts en étoile et des distorsions, d'autant plus marqués que l'on s'éloigne du plan central [39-40]. La reconstruction itérative, notamment avec les algorithmes ML-EM et OS-EM, se

montre supérieure aux méthodes analytiques pour la reconstruction des plans éloignés du plan de l'orbite. C'est également le cas pour des acquisitions à faible statistique de comptage ou avec une trajectoire de moins de 360°. Ils sont applicables à une orbite circulaire, hémicirculaire ou non circulaire avec éventuellement inclinaison du détecteur [33,37].

Des perspectives d'amélioration de l'imagerie TEMP peuvent être envisagées, notamment par le couplage de la TEMP à la tomodensitométrie (TEMP/TDM). Deux études récentes ont montré que la P-TEMP/TDM s'avère surtout utile pour préciser la localisation des LP ectopiques ou des LP orthotopiques après remaniements post chirurgicaux de la région cervicale ou en l'absence de thyroïde [41-42]. L'information morphologique de la TDM permet de faciliter la procédure chirurgicale et de réduire la durée opératoire. La fusion des images TDM et S-TEMP acquises de façon séquentielle, ou simultanée sur une caméra hybride S-TEMP-TDM, est séduisante et pourrait être une voie de développement dans l'avenir. Les images S-TEMP pourraient dans un même temps être améliorées par la correction d'atténuation permise par le TDM. D'autre part, l'algorithme de reconstruction que nous avons utilisé (OSEM) adapté à la géométrie conique, ne comprenait pas de compensation de la réponse non stationnaire en fonction de la distance. Cette correction a récemment été évaluée par deux études utilisant l'approche « multi raies » [37] ou la fonction de dispersion [43] et a montré une amélioration du compromis entre la résolution spatiale et le bruit. Cela devrait également être ajouté dans notre futur développement.

## **Conclusion**

L'utilisation de la TEMP à collimateur sténopé dans l'HPTp permet d'améliorer la sensibilité de détection préopératoire des lésions parathyroïdiennes et d'augmenter nettement la confiance diagnostique. L'échographie et les scintigraphies planaires double isotope restent nécessaires pour renseigner sur la morphologie thyroïdienne et pour détecter des glandes en ectopie majeure qui seraient hors du champ du sténopé. La procédure optimale d'imagerie préopératoire dans l'HPTp sporadique, semble être actuellement la combinaison scintigraphie planaire, de la S-TEMP et de l'échographie cervicale.

## **Remerciements :**

Les auteurs remercient vivement le Professeur M. Defrise de l'Université de Bruxelles pour la mise à disposition du code de reconstruction pour la géométrie sténopée.

Tableau I. Sensibilité et spécificité par glande (n=55) de chaque modalité d'imagerie seules et combinées

Modalités d'imagerie	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Echographie	50,9 †	90,6
Scintigraphie planaire	76,4	94,6
P-TEMP	81,82	94,6
S-TEMP	87,27*	89,9
Combinaison Echo, planaires et P-TEMP	90,91	94,6
Combinaison Echo, planaires et S-TEMP	94,55	89,9
Toutes modalités	94,55	89,9

† Significativement plus basse que pour les autres imageries,  $p < 0,05$  (test de Mac Nemar).

\* incluant 2 lésions parathyroïdes hors du champ de vue du collimateur sténopé.

Tableau II. Relation entre poids des LP et sensibilité des méthodes d'imagerie.

Poids LP	Nombre de LP	Sen (%) Echographie	Sen (%) Planaires	Sen (%) P-TEMP	Sen (%) S-TEMP
≤500mg	33	36	70	79	76*
>500mg	22	73	86	86	95
TOTAL	55	51	76,4	81,5	87*
Valeur de p (Chi-2)	-	p < 0.01	p = 0,154	p = 0,475	p=0,137

\* incluant deux LP hors du champ de vue du collimateur sténopé.

Tableau III. Indice de Confiance Diagnostique (ICD) affecté à chaque glande en fonction du type d'acquisition scintigraphique.

<b>ICD des 55 LP</b>	<b>=0</b>	<b>=1</b>	<b>=2</b>	<b>=3</b>	<b>ICD moyen</b>
<b>PLANAIRES(n=55)</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>1,58</b>
<b>P-TEMP(n=55)</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>1,51</b>
<b>S-TEMP(n=55*)</b>	<b>7<sup>†</sup></b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>28</b>	<b>2,13*</b>

<sup>†</sup> Incluant deux LP hors du champs de vue du collimateur sténopé

\* Significativement plus élevée que pour les autres imageries (p<0,001, test de Wilcoxon)

Tableau IV. Modifications de l'ICD par glande apportées par la S-TEMP

Variations de l'ICD	S-TEMP vs planaires n=55PL*	S-TEMP vs P-TEMP n=55PL*
<b>Augmentation</b>	<b>23 (42%)</b>	<b>29 (53%)</b>
0 ou 1 à _ 2.	16	14
0 à 1	3	3
2 à 3	4	12
<b>Aucune</b>	<b>26 (47%)</b>	<b>24 (43%)</b>
<b>Diminution</b>	<b>6 (11%)</b>	<b>2 (4%)</b>
3 à 2	3	0
2 à 0	3*	2*

\*incluant deux LP hors du champs de vue du collimateur sténopé.

Figure 1

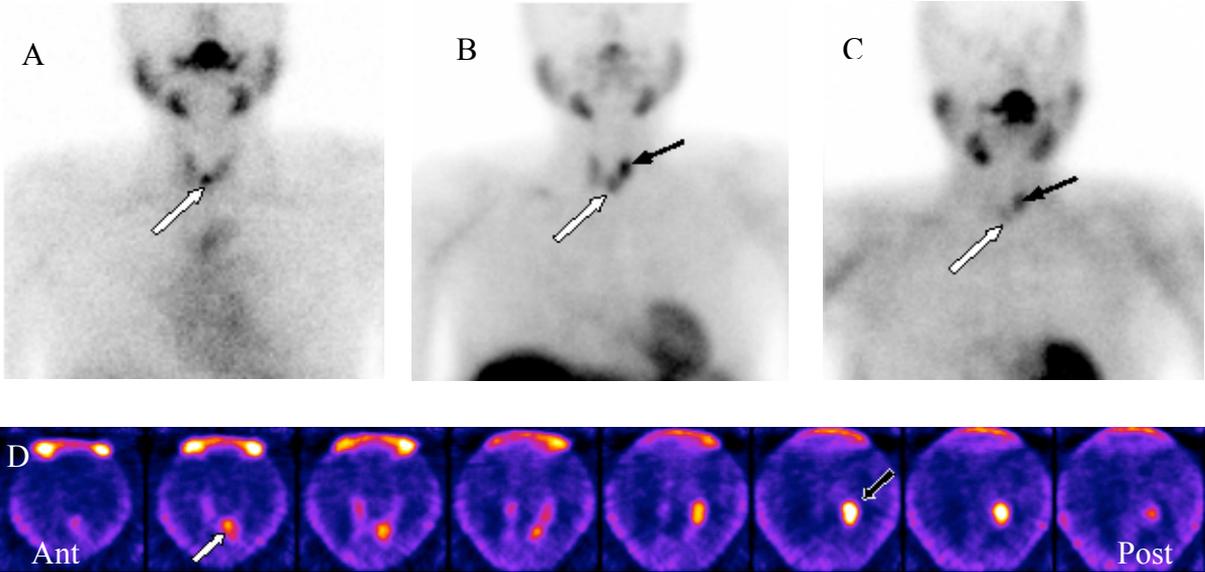
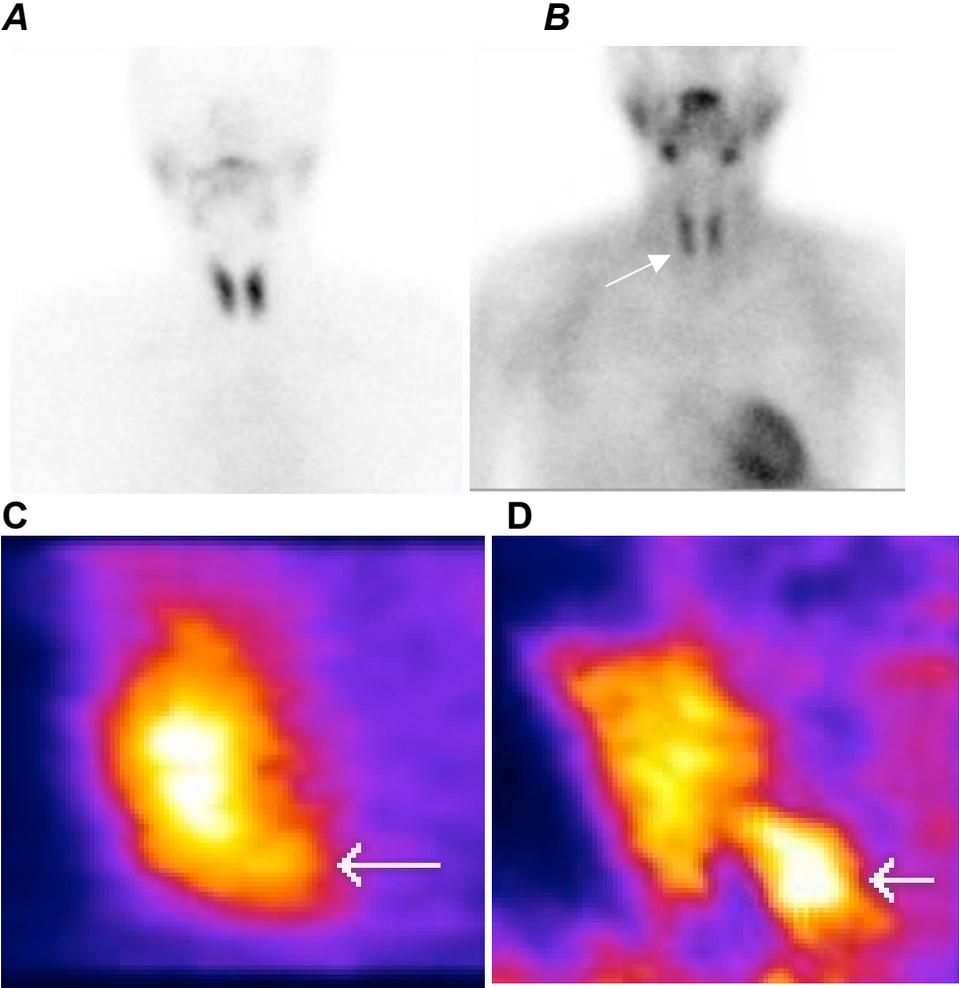


Figure 2



## Légendes

Figure 1 : Adénome parathyroïdien gauche (flèche noire) vu en planaire (A et B) et en P-SPECT (C) Adénome d'origine thyroïdienne (flèche blanche) suspectée en P-SPECT (car localisation antérieure, C), et confirmée par les planaires (A et B) et par l'examen anatomopathologique.

Figure 2 : Fixation thyroïdienne homogène sur les clichés planaires au  $^{99m}\text{Tc}$  (A). Adénome parathyroïdien inférieur droit douteux (ICD=1) sur les clichés planaires au MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  (B), mieux visualisé sur la P-TEMP en vue sagittale (C) et franchement positif en S-TEMP (D), (ICD=2 et 3 respectivement).

## Références

1. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44:1443-58.
2. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A, Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001;130:999-1004.
3. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Arak T. Ion transport systems in the uptake of <sup>99</sup>Tcm-tetrofosmin, <sup>99</sup>Tcm-MIBI and <sup>201</sup>Tl in a tumour cell line. *Nucl Med Commun.* 1997;18:235-40.
4. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau CJ et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med.* 1998;39:1441-4
5. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surg.* 2007; 141(2): 153-60.
6. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery.* 2000;128:29-35.
7. Biertho LD, Kim C, Wu H S, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2004;199:229-33.

8. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg.* 2003;69:393-8.
9. Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, Berber E, Schuster DM, Halkar R et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? *Surgery.* 2006 Dec;140(6):856-63.
10. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of high-resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med* 2002;27:249-54.
11. Vanhove C, Andreyev A, Defrise M, Nuyts J, Bossuyt A. Resolution recovery in pinhole SPECT based on multi-ray projections: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:170-80.
12. Wanet PM, Sand A, Abramovici J. Physical and clinical evaluation of high-resolution thyroid pinhole tomography. *J Nucl Med.* 1996;37:2017-20.
13. Beque D, Nuyts J, Suetens P, Bormans G. Optimization of geometrical calibration in pinhole SPECT. *IEEE Trans Med Imaging.* 2005;24:180-90.
14. Beque D, Nuyts J, Bormans G, Suetens P, Dupont P. Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry. *IEEE Trans Med Imaging.* 2003;22:599-612.
15. Carlier T, Bodet-Milin C, Oudoux A, Defrise M, Seret A et al . Technical feasibility of pinhole SPECT acquisition in primary hyperparathyroidism: phantoms and patients studies [abstract]. *J Nucl Med.* 2006;47(suppl):378P.34.

16. Smith MF, Jaszczak RJ. Penetration and angle-dependent sensitivity for pinhole collimation. *Med Phys.* 1997;24:1701-1709.35.
17. <http://lib.stat.cmu.edu/R/CRAN>
18. Rubello D, Pelizzo MR, Casara D. Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas: a fair marriage [editorial]. *Eur J Nucl Med.* 2003; 30:189-92.
19. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg.* 2005; 140:472-8;.
20. Berczi C, Mezosi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukacs G et Al. Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization of hyperparathyroidism. *Eur Radiol.* 2002; 12:605-9.
21. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989;10:791-4.
22. Benard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med.* 1995;36:241-3.
23. Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery.* 2001;130:1011-8.
24. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessman HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med.* 1998 ;39:1617-20.

25. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, Kaneko S, Nishihara M, Niibori D et al. Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg.* 2002;26:29-34.
26. Kao A, Shiau YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1012-5.
27. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992;33:1801-7.
28. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med.* 1997; 38:834-9.
29. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med.* 1994;21:17-23.
30. O'Doherty MJ, Kettle AG. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl Med commun.* 2003. 24: 125-31.

31. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mundler O, Toubert ME et al. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996;11:1773-8.
32. Ansquer C, Mirallie E, Sadot S, Couturier O, Valette F, Kraeber-Bodéré F. Comparison of 99mTc-MIBI / 99mTc dual planar scintigraphy, 99mTc-MIBI SPECT and ultrasound in preoperative localization of parathyroid lesions for primary hyperparathyroidism [abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;2(suppl): S263
33. Seret A, Defrise M, Blocklet D. 180° pinhole SPET with a tilted detector and OS-EM reconstruction: phantom studies and potential clinical applications. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1836-41.
34. Palmer J, Wollmer P. Pinhole emission computed tomography: method and experimental evaluation. *Phys Med Biol.* 1990;35:339-50
35. Profanter C, Gabriel M, Wetscher GJ, Gadenstatter M, Mittermair R, Moncayo R et al. Accuracy of preoperative pinhole subtraction single photon emission computed tomography for patients with primary and recurrent hyperparathyroidism in an endemic goiter area. *Surg Today.* 2004;34:493-7.
36. Spanu A, Falchi A, Manca A, et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2004;45:40-8.
37. Vanhove C, Defrise M, Franken PR, Everaert H, Decinck F, Bossuyt A. Interest of the ordered expectation maximization (OS-EM) algorithm in pinhole single-photon emission tomography reconstruction: a phantom study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 140-6.

38. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am* 1984; A1: 612-9.
39. Jaszczak RJ, Li J, Wang H, Zalutsky MR, Coleman RE. Pinhole collimation for ultra-high-resolution, small field of view SPECT. *Phys Med Biol* 1994; 39: 425-37.
40. Manglos SH, Jaszczak RJ, Floyd CE. Maximum likelihood reconstruction for cone beam SPECT: development and initial tests. *Phys Med Biol* 1989; 34:1947-1957.
41. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30:76-83.
42. Gayed IW, Edmund Kim E, Broussard WF, Evans D, Lee J, Broemeling LD et al. The value of 99mTc-Sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 2005; 46: 248-52.
43. Sohlberg A, Watabe H, Zeniya T, Iida H. Comparison of multi-ray and point-spread function based resolution recovery methods in pinhole SPECT reconstruction. *Nucl Med Commun*. 2006;27:823-7.