

# Análisis de falsos negativos en la cintigrafía SPECT de paratiroides con sestamibi en pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a cirugía entre 2008-2015 en hospital universitario

GABRIELA PAILLAHUEQUE<sup>1,a</sup>, TERESA MASSARDO<sup>1</sup>, MARCELA BARBERÁN<sup>2</sup>, GERSON OCARES<sup>2,b</sup>, IVÁN GALLEGOS<sup>3</sup>, LUIS TORO<sup>4,5</sup>, A. VERÓNICA ARAYA<sup>2</sup>

## False negative spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism

**Background:** <sup>99m</sup>Tc-sestamibi parathyroid SPECT scintigraphy is a useful tool in the pre-operative study of hyperparathyroidism. False negatives (FN) have been reported in 5.7-14% of the examinations. **Aim:** To characterize <sup>99m</sup>Tc-sestamibi FN in cases referred for primary hyperparathyroidism (PHP) to a university hospital. **Material and Methods:** Descriptive retrospective analysis. We included patients with PHP, studied with SPECT scintigraphy, operated at our center between 2008 and 2015. Clinical and surgical data were recorded; biopsies of the FN were blindly reviewed by one pathologist. **Results:** One hundred twenty one scintigraphies fulfilled the inclusion criteria. Seven (5.8%) were negative and 114 positive. There was no difference in age, sex and PTH levels between FN and true positive scintigraphies. At surgery, one FN case had two hyperplasic glands and two cases had ectopic glands. Pathology reported adenoma in three cases, hyperplasia in three and carcinoma in one. The largest diameter of the lesion was lower in FN (1.3 and 2.1 cm respectively,  $p = 0.02$ ) and the proportion of adenomas was higher in true positive cases (29% and 75% respectively;  $p < 0.01$ ). The interval between scintigraphy and parathyroidectomy was greater in FN with a median of 92 days (range 20 days-3.2 years,  $p < 0.01$ ). The percentage of oxyphilic cells observed was similar in both groups. **Conclusions:** FN parathyroid SPECT scintigraphies in PHP are uncommon. They corresponded to lesions under the equipment's resolution limit and resulted in longer time lags between scintigraphy and surgery.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1021-1027)

**Key words:** Hyperparathyroidism, Primary; Parathyroid Neoplasms; Parathyroidectomy; Technetium Tc 99m Sestamibi.

<sup>1</sup>Sección Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Sección Nefrología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Centro de Investigación Clínica Avanzada. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Residente Medicina Nuclear. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Residente Endocrinología. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 20 de marzo de 2017, aceptado el 9 de agosto de 2017.

Correspondencia a:  
Verónica Araya Quintanilla.  
Sección Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Santos Dumont 999.  
Independencia. Santiago, Chile.  
varaya@hcuch.cl

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se caracteriza por la presencia de hipercalcemia asociada a niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH).

Actualmente, la mayoría de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, pudiendo presentar grados variables de compromiso óseo, renal, neuropsicológico, cardiovascular y gastroin-

testinal<sup>1,2</sup>. Tiene una incidencia de 16 a 95 casos cada 100.000 habitantes por año dependiendo de la población estudiada y afecta principalmente a mujeres entre 40 y 60 años, con relación mujer/hombre 2-5:1<sup>3</sup>. La causa más frecuente es adenoma único (80%), menos frecuente hiperplasia de las 4 glándulas (2 a 5%) y carcinoma de paratiroides (0,7%)<sup>1,4</sup>.

En los casos con indicación quirúrgica, es imprescindible localizar correctamente la glándula afectada, con el fin de realizar cirugía mínimamente invasiva, disminuyendo el tiempo operatorio y complicaciones, con alta hospitalaria temprana<sup>5,6</sup>. El cintigrama SPECT (tomografía de emisión de fotón único) de paratiroides Tc99m-sestamibi es un método útil para la detección y localización preoperatoria de glándulas anormales, inclusive ectópicas<sup>5</sup>.

El sestamibi es un compuesto isonitrilo catiónico monovalente lipofílico que difunde pasivamente a través de la membrana celular, siendo secuestrado por las mitocondrias<sup>7</sup>, que son especialmente abundantes en las glándulas paratiroides hiperfuncionantes. Esto provoca un aumento de captación del radiotrazador en la imagen temprana, que persiste en adquisición tardía; a diferencia de la glándula tiroidea, la cual tiene lavado precoz. La técnica presenta mejor sensibilidad para adenoma único de localización habitual (88%) y de mayor peso<sup>4</sup>. La sensibilidad disminuye en tumores pequeños y enfermedad multiglandular pero, se puede aumentar con el método SPECT-CT (SPECT-tomografía computada)<sup>8</sup>. La expresión de glicoproteína-P (P-gp) y la presencia de células oxífilas también podrían afectar el grado de captación. La P-gp es una proteína de transmembrana codificada por el gen MDR. Las glándulas con mayor expresión no acumulan radiotrazador, produciendo falsos negativos<sup>9,10</sup>. Las células oxífilas, son ricas en mitocondrias por lo tanto, los tumores con mayor porcentaje de estas células tendrían una adecuada captación del sestamibi<sup>11</sup>.

En la literatura, se han descrito falsos negativos (FN) en 5,7-14%<sup>12,13</sup> de los cintigramas paratiroides realizados en pacientes con HPP con indicación quirúrgica. Nuestro estudio tiene como objetivo caracterizar los casos de HPP referidos a nuestro centro, que resultaron FN en el cintigrama SPECT de paratiroides con Tc99m-sestamibi.

## Material y Método

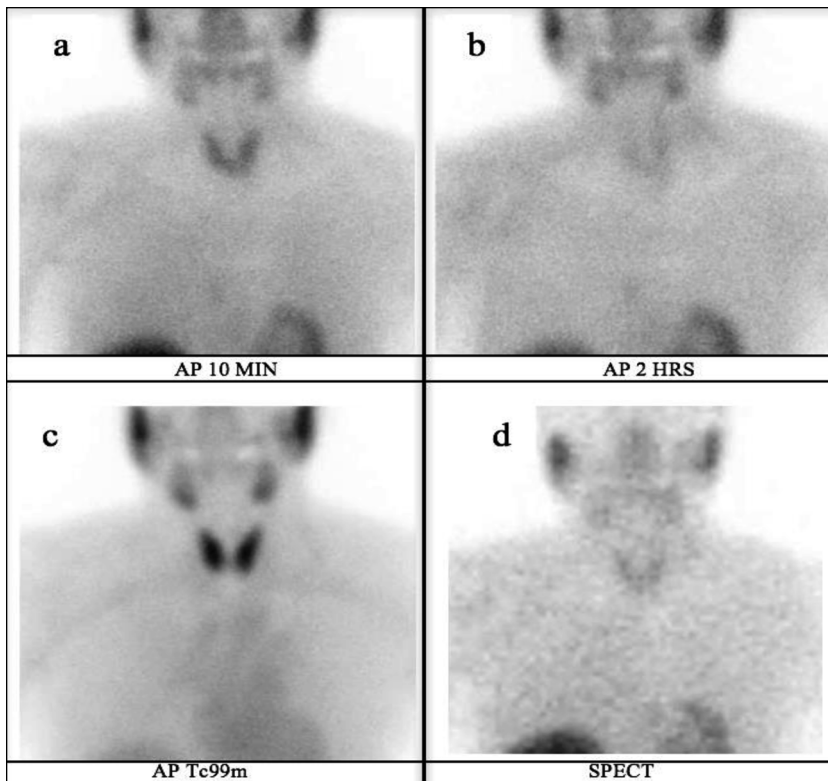
Análisis descriptivo retrospectivo de pacientes con HPP diagnosticado. Criterios de inclusión: hipercalcemia y hormona paratiroidea intacta (iPTH) elevada o inapropiadamente normal, estudiados con cintigrama paratiroideo y operados entre 2008-2015 en nuestro centro. Se excluyeron: casos con hiperparatiroidismo secundario o terciario, y aquellos con información incompleta en la ficha.

En el cintigrama paratiroideo se utilizó sestamibi marcado con Tecnecio-99m, usando técnica doble fase, con adquisición de imágenes planares y tomográficas, con doble trazador en gamma cámara Siemens Ecám.

La adquisición se realizó en proyección antero-posterior con extensión cervical, comprendiendo el área que va desde las glándulas salivales hasta el mediastino (incluyendo corazón). A los 10 min post inyección del Tc99m-sestamibi 555-740 MBq (15-20 mCi), se efectuó imagen estática de 10 min de duración, inmediatamente después se realizó imagen SPECT utilizando gamma cámara con sistema de doble detector, con colimadores paralelos de baja energía y alta resolución. A las 2 h se realizó nueva estática de 10 min, posteriormente se inyectaron 555 MBq (15 mCi) de Tc99m-pertecnecio sin mover el paciente, para luego de 15 min, adquirir otra estática de 10 min. Las imágenes planares se dispusieron en forma comparativa, incluyendo estática inicial con sestamibi, lavado de 2 h y tardía de pertecnecio. Reconstrucción de imágenes SPECT en eje coronal, sagital y transversal con método iterativo.

Se interpretó como estudio positivo para tejido paratiroideo hiperfuncionante la presencia de hipercaptación focal del radiotrazador en la imagen temprana, que persiste en imágenes tardías (2 h); esto asociado a la localización tridimensional en imágenes SPECT. Se informó como estudio negativo, a la ausencia de focos de hipercaptación del radiotrazador que se mantuvieran en imágenes tardías (Figura 1).

Se analizaron datos clínicos y protocolos operatorios de los verdaderos positivos (VP) y falsos negativos (FN). Las biopsias de los FN fueron revisadas por un mismo patólogo en forma ciega, evaluando presencia y porcentaje de células oxífilas con tinción de hematoxilina-eosina. Se estableció como punto de corte para el análisis, presencia en



**Figura 1.** Cintigrama paratiroideo Tc99m-sestamibi. Se muestran imágenes planares AP comparativas que incluyen estática inicial a los 10 min post inyección del Tc99m-sestamibi (a), control a las 2 h (b) tardía post inyección Tc99m-Per-tecnecio (c) y SPECT en 3 dimensiones desde AP (d). La adquisición comprende el área desde las glándulas salivales hasta el mediastino (incluyendo corazón). Paciente femenino de 53 años, con estudio cintigráfico negativo para tejido paratiroideo hiperfuncionante, en la cual se confirmó la presencia de adenoma paratiroideo retroesofágico derecho en la cirugía y biopsia posterior.

30% de la muestra. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

**Análisis estadístico:** Las variables continuas se expresan como media aritmética  $\pm$  desviación estándar (si distribución paramétrica) o mediana [percentil 25 - percentil 75] (si distribución no paramétrica). Se evaluó distribución mediante prueba de Shapiro-Wilk. Para el contraste de hipótesis se utilizó prueba exacta de Fisher para variables categóricas, prueba t de Student de muestras no pareadas o prueba U de Mann-Whitney, para variables continuas. Todos los análisis fueron de 2 colas. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor p menor al 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

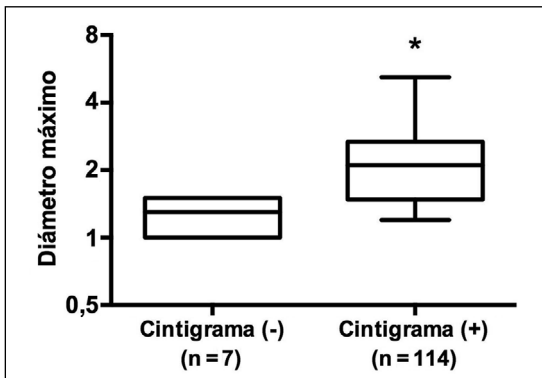
De 382 cintigramas paratiroideos solicitados por diversas causas en el período, 121 cumplieron criterios para ingresar al estudio. De ellos, 7 casos

fueron negativos (5,8%). Las características clínicas, de laboratorio e histológicas de los VP y FN se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencia entre ambos grupos para edad, sexo y valor de iPTH pero, la calcemia fue significativamente mayor en los FN ( $12,7 \pm 2,7$  vs  $11,5 \pm 0,5$  mg/dL;  $p < 0,001$ ). En la cirugía se encontró en uno de los FN 2 glándulas hiperplásicas y en otros dos, glándulas ectópicas. La histología demostró: adenoma (3), hiperplasia (3), carcinoma paratiroideo (1). La proporción de adenomas fue significativamente menor en los FN (29% vs 75%;  $p = 0,007$ ). El diámetro mayor de la lesión fue significativamente menor en los FN (1,3 vs 2,1 cm,  $p = 0,02$ ) (Figura 2). El lapso entre realización del cintigrama y la paratiroidectomía fue significativamente mayor en los FN (mediana: 92 días [rango: 20 días-3.2 años],  $p < 0,001$ ) (Figura 3). No hubo diferencias en el porcentaje de células oxífilas. Además, cuatro casos presentaban bocio multinodular y uno tiroiditis de Hashimoto. Ver datos individuales en Tabla 2.

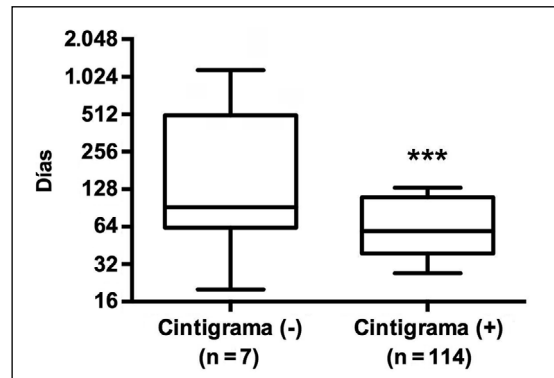
**Tabla 1. Características clínicas, de laboratorio e histología de pacientes con hiperparatiroidismo primario y cintigrama SPECT de Paratiroides con sestamibi**

	cintigrama (-) FN	cintigrama (+) VP	Valor p*
Número pacientes, n (%)	7 (6%)	114 (94%)	
Edad (años)	54,4 ± 6,0	52,7 ± 13,3	0,76
Sexo Femenino, n (%)	6 (86%)	100 (87%)	0,87
Calcemia (mg/dL)	12,7 ± 2,7	11,5 ± 0,5	< 0,001
iPTH (pg/mL)	128 [120-315]	154,8 [95,5-283,3]	0,51
Lapso Cintigrama/Paratiroidectomía (días)	92 [63-502]	59 [39-110]	< 0,001
Tamaño máximo (cm)	1,3 [1,0-1,5]	2,1 [1,4-2,6]	0,02
Tipo histológico, n (%)			
Adenoma	2 (29%)	86 (75%)	0,007
No Adenoma**	5 (71%)	28 (25%)	
% Células oxifílicas			
< 30%	5 (71%)	72 (63%)	0,65
≥ 30%	2 (29%)	42 (37%)	

Las variables se expresan como media aritmética ± desviación estándar, o mediana [percentil 25 - percentil 75]. \*Cintigrama (-) versus cintigrama (+). \*\*Incluye: hiperplasias, ectópicos, carcinomas.



**Figura 2.** Diámetro máximo (cm) de la lesión paratiroidea extirpada. Se observó diferencia significativa entre cintigramas positivos (+) o verdaderos positivos y cintigramas negativos (-) o falsos negativos, \*p = 0,02.



**Figura 3.** Lapso (días) entre la realización del cintigrama y la paratiroidectomía. Se observó diferencia significativa entre cintigramas positivos (+) o verdaderos positivos y cintigramas negativos (-) o falsos negativos, \*\*\*p < 0,001. Nota: escala logarítmica en eje Y (días).

## Discusión

El cintigrama SPECT paratiroideo Tc99m-sestamibi ofrece alta sensibilidad y escasos falsos negativos, menor al 15% en pacientes con HPP, por lo cual es utilizado para localizar la glándula patológica, realizar cirugías mínimamente invasivas y evitar fracasos.

En nuestra experiencia, el porcentaje de FN del cintigrama paratiroideo en pacientes con HPP confirmado bioquímicamente, fue similar a lo descrito en otras publicaciones<sup>12,13</sup>. El factor más comúnmente reportado como causa de falsos negativos es el tamaño de la glándula paratiroidea. Las glándulas más pequeñas tienen menos probabilidades de ser detectadas<sup>7,8,14</sup>, lo cual es con-

**Tabla 2. Pacientes con hiperparatiroidismo primario y falso negativo en el cintigrama SPECT de Paratiroides con sestamibi**

Edad (años)	Sexo	Calcemia <sup>†</sup> (mg/dl)	PTH (pg/mL)	Lapso C/P (días)	Tipo histológico	Ubicación	Tamaño (mm)	Células oxífilas
54	F	11,2	93,3	236	Adenoma	Retroesofágico	15 x 8	< 10%
47	F	12,2	256	72	Hiperplasia	Retroesofágico	15	30%
46	F	11,5	125	1156	Adenoma	II	10	< 10
57	F	12	315	92	Carcinoma	II	13 x 10	60%
63	F	11,1	120	502	Adenoma	SD	15 x 10 x 6	< 10%
56	M	19	128	20	Hiperplasia	ID	10	< 10%
58	F	12,3	365	63	Hiperplasia Hiperplasia	SD SI	11 x 7 7 x 5	0% 30%

F: femenino, M: masculino, <sup>†</sup>Calcemia preoperatoria. C/P: cintigrama-paratiroidectomía. II: inferior izquierdo, SD: superior derecho, ID: inferior derecho, SI: superior izquierdo.

cordante con nuestro estudio, en que las lesiones fueron significativamente más pequeñas que los VP (1,3 vs 2,1 cm), bajo el límite de resolución del equipo. Además, el lapso de tiempo entre la realización de la imagen isotópica y cirugía fue más prolongado que en los pacientes con estudios positivos, por razones no médicas. Esto pudo determinar la discrepancia entre el resultado negativo del cintigrama y el tamaño confirmado por biopsia, ya que no fue posible contar con un nuevo estudio antes de la cirugía.

Hay que señalar que la gammagrafía es menos sensible para enfermedad paratiroidea multiglandular e hiperplasia. En este estudio, de los tres casos FN con hiperplasia, uno tenía dos glándulas hiperplásicas y además enfermedad tiroidea multinodular otro, un tamaño glandular pequeño y en el tercero, la glándula era de situación ectópica. Por este motivo, en pacientes con diagnóstico bioquímico de HPP e imágenes cintigráficas que no muestran un área con captación sospechosa, debe considerarse la posibilidad de hiperplasia, la que puede ser multiglandular<sup>7,15</sup>.

Recientemente un grupo evaluó la localización anatómica de las glándulas paratiroides en los exámenes de imágenes, previo a la cirugía, proponiendo el uso de la clasificación de Perrier para informar el cintigrama sestamibi SPECT-CT<sup>16</sup>. En este estudio se demostró que la localización descrita en las imágenes SPECT-CT preoperatorias presenta un 80% de concordancia con el resultado postquirúrgico, sugiriendo que el uso de esta clasi-

ficación en la descripción de las imágenes aumenta la probabilidad de hallazgo del tejido anormal<sup>14</sup>.

Por otra parte, el nivel de iPTH también se ha correlacionado con la visualización de las paratiroides en la gammagrafía sestamibi, logrando mejor identificación cuando los niveles están sobre 200 pg/ml<sup>17</sup>. Aunque no hubo diferencia significativa entre los VP y FN, en 4 de estos pacientes, la iPTH fue < 200 pg/ml, lo cual podría haber contribuido a la ausencia de visualización de las glándulas. En cambio, la calcemia fue significativamente mayor en los FN lo cual indica que no habría relación del nivel de calcio con el tamaño o tipo de lesión.

Si bien la evidencia aún es controversial, se ha demostrado que la presencia de células oxífilas en mayor concentración, determinaría una adecuada captación del sestamibi. Sin embargo, en nuestro estudio, no observamos diferencia entre los VP y FN en cuanto al porcentaje de células oxífilas<sup>11</sup>. Por el contrario, el carcinoma presentó el porcentaje más alto lo que indicaría que hay otros factores involucrados. Entre estos, la mayor expresión de P-gp en tumores malignos, impediría la acumulación del radiotrazador, determinando falsos negativos<sup>9, 10, 18</sup>.

A pesar de su alta sensibilidad y especificidad, el SPECT está limitado por una baja resolución espacial e incapacidad para proporcionar detalles anatómicos. Los sistemas de modalidad dual (SPECT-CT) permiten realizar imágenes tanto funcionales como estructurales, que mejoran la

calidad y entregan más detalles sobre ubicación, tamaño y morfología de la lesión, siendo la imagen SPECT-CT superior a SPECT, especialmente en glándulas <10 mm y adenomas < 200 mg<sup>6,19-21</sup>. Sin embargo, el SPECT-CT requiere disponibilidad del equipo, tiempo de imagen adicional y mayor radiación<sup>8</sup>.

Por otra parte, se ha planteado el uso de SPECT con colimador pinhole para aumentar la resolución espacial y sensibilidad del cintigrama, sin embargo, prolonga el tiempo del estudio y no reemplaza las imágenes planares, por su menor campo de visión<sup>22</sup>.

Se ha demostrado que la presencia de imágenes negativas influye en la conducta terapéutica. En un estudio de un grupo quirúrgico, publicado recientemente, se observó que los endocrinólogos tenían menos probabilidades de derivar al cirujano a los pacientes con cintigrama paratiroideo negativo (OR = 0,36; IC 95%: 0,18-0,73), así como los cirujanos estaban menos inclinados a realizar paratiroidectomía en estos pacientes (OR = 0,32; IC 95%: 0,11-0,91)<sup>12</sup>. En estos casos, el cintigrama paratiroideo y la ecotomografía pueden ser complementarios, sobre todo para la localización de glándulas ectópicas retroesofágicas o intratiroides<sup>23,24</sup>. También se puede considerar el uso de FDG (fluorodeoxiglucosa) con técnica PET-CT (tomografía de emisión de positrones) como modalidad de imágenes de segunda línea para localización de la glándula patológica, pues disminuye los falsos negativos<sup>25</sup>. Así mismo, se han descrito otros radiotrazadores PET, como C11-metionina y F18-fluorcolina, esta última disponible en nuestro país<sup>26,27</sup>.

Una de las debilidades de este trabajo es corresponder a una revisión retrospectiva y que no se contó con la información clínica de todos los cintigramas realizados debido a que, la población que se atiende en nuestro centro no es cautiva. Como fortaleza, podemos mencionar que corresponde a la práctica clínica real y que obtuvimos un porcentaje de FN similar a lo publicado internacionalmente.

En conclusión, los falsos negativos del SPECT paratiroideo en pacientes con HPP fueron escasos, similar a lo descrito en la literatura, correspondiendo a lesiones pequeñas, bajo el límite de resolución del equipo. Además, el hallazgo de lesiones ectópicas, hiperplasia y cáncer paratiroideo, también pueden explicar la dificultad en su pesquisa,

apuntando a que existen otros factores, como la escasa presencia de células oxífilas o una mayor expresión de la P-gp que contribuyen al resultado negativo. El uso de nuevas técnicas con imágenes híbridas, puede mejorar la localización anatómica de las glándulas comprometidas pero, finalmente es el diagnóstico bioquímico y el criterio clínico lo que determina la conducta terapéutica.

## Referencias

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 494-503.
2. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutrou S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3580-94.
3. Minisola S, Pepe J, Scillitani A, Cipriani C. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 641-3.
4. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
5. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3595-606.
6. Sandqvist P, Nilsson IL, Grybäck P, Sánchez-Crespo A, Sundin A. SPECT/CT's Advantage for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2017; 42: 109-14.
7. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid Scintigraphy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: 99m-Tc Sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radio Graphics* 2008; 28: 1461-76.
8. Vaz A, Griffiths M. Parathyroid imaging and localization using SPECT/CT: initial results. *J Nucl Med Technol* 2011; 39: 195-200.
9. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, Kao A, Lee CC. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 929-33.
10. Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L, Pinder SE, Balan KK, Wishart GC. P-glycoprotein expression is associated

- with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2007; 94: 1491-5.
11. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroglu F, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2008; 195: 34-9.
  12. Wu S, Hwang SS, Haigh PI. Influence of a negative sestamibi scan on the decision for parathyroid operation by the endocrinologist and surgeon. *Surgery* 2017; 161: 35-43.
  13. Dy BM, Richards ML, Vázquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Primary Hyperparathyroidism and Negative Tc<sup>99m</sup> Sestamibi Imaging: To Operate or Not?. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2272-8.
  14. Keidar Z, Solomonov E, Karry R, Frenkel A, Israel O, Mekel M. Preoperative [<sup>99m</sup>Tc]MIBI SPECT/CT Interpretation Criteria for Localization of Parathyroid Adenomas-Correlation with Surgical Findings. *Mol Imaging Biol* 2017; 19: 265-70.
  15. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 266-76.
  16. Perrier N, Edeiken B, Nuñez R, et al. A novel nomenclature to classify parathyroid adenomas. *World J Surg* 2009; 33: 412-6.
  17. Hung GU, Wang SJ, Lin WY. Tc-<sup>99m</sup> MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 180-5.
  18. Jorna F, Hollema H, Hendrikse H, Bart J, Brouwers A, Plukker J. P-gp and MRP1 expression in parathyroid tumors related to histology, weight and (<sup>99m</sup>Tc)-sestamibi imaging results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 20: 117: 406-12.
  19. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc <sup>99m</sup> sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 493-8.
  20. Nichols KJ, Tronco GG, Palestro CJ. Effect of reconstruction algorithms on the accuracy of <sup>99m</sup>Tc sestamibi SPECT/CT parathyroid imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5: 195-203.
  21. Bural G, Muthukrishnan A, Oborski M, Mountz J. Improved benefit of SPECT/CT compared to SPECT alone for the accurate localization of endocrine and neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2012; 21: 91-6.
  22. Carlier T, Oudoux A, Mirallié E, Seret A, Daumy I, Leux C, et al. <sup>99m</sup>Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 637-43.
  23. Patel, C.N, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and <sup>99m</sup>-Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010; 65: 278-87.
  24. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg* 2013; 37: 102-6.
  25. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, Go RT, Obuchowski NA, Chen EQ, et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med* 1996; 37: 1809-15.
  26. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell J, Shen W, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2016; 401: 925-35.
  27. Paul A, Villepelet A, Lefèvre M, Périé S. Oncocytic parathyroid adenoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015; 132: 301-3.