

¹⁸F-FLOURODEOXYGLUCOSE (¹⁸FDG) POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY (PET) SEBAGAI MODALITAS IMAGING PENATALAKSANAAN KANKER TIROID

I Putu Ary Wismayana, Elysanti Dwi Martadiani, Lisna Astuti
Bag/SMF Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Prevalensi kanker tiroid semakin meningkat dimana pada tahun 2008 diperkirakan terdapat 37.340 kasus dengan angka kematian 1590. USG dan skintigrafi tiroid merupakan modalitas radiologis utama dalam penatalaksanaan karsinoma tiroid baik dalam penegakan diagnosis maupun prognosinya. Pada kasus tertentu USG maupun skintigrafi tidak bermanfaat akibat *uptake* iodine yang rendah dan perubahan struktur anatomis pasca pembedahan. *Positron-Emission Tomography (PET)* merupakan *noninvasive, three-dimensional, nuclear imaging technique*. PET mampu memberikan gambaran fungsional dan anatomis. PET dengan menggunakan ¹⁸F-Flourodeoxyglucose mampu menilai fungsi dan kelainan pada tiroid yang pada keadaan tertentu tidak dapat dinilai dengan menggunakan modalitas *imaging* lainnya. PET dapat mendeteksi kekambuhan *papillary* dan *follicular thyroid cancer* dengan peningkatan kadar tiroglobulin dan *radioiodine scanning* negative, PET juga mampu mendeteksi lebih dini *medullary thyroid cancer*. Penggunaan PET saat ini masih terbatas akibat kendala biaya dan teknologi.

Kata kunci : *Positron-Emission Tomography (PET), thyroid cancer*

¹⁸F-FLOURODEOXYGLUCOSE (¹⁸FDG) POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY (PET) AS IMAGING MODALITIES ON THYROID CANCER MANAGEMENT

ABSTRACT

Thyroid cancer prevalence tend to increase, by 2008 there are 37.340 cases with mortality rate reached 1.590. Traditionally USG and scintigraphy are major imaging modality to diagnose or predict the prognosis of thyroid cancer. On special case, ultrasonography or scintigraphy cannot be use due to anatomical change after surgical procedure or low iodine uptake. Positron-Emission Tomography (PET) is noninvasive, three-dimensional, nuclear imaging technique. PET can evaluate both anatomical and functional. ¹⁸F-Flourodeoxyglucose PET can evaluate function and abnormality of thyroid which cannot be evaluated using another imaging modalities. PET can detect papillary and follicular thyroid cancer relaps with negative increasing thyroglobuline and radioiodine scanning negative, instead of detects medullary thyroid cancer earlier. Benefits of PET limited due to cost and technology.

Keywords : *Positron-Emission Tomography (PET), thyroid cancer*

PENDAHULUAN

Nodul Tiroid merupakan kelainan dimana kelenjar tiroid mengalami pembesaran. Di Amerika Serikat empat sampai enam persen orang dewasa memiliki kelenjar tiroid yang teraba, walaupun demikian hanya satu sampai dua puluh nodul bersifat ganas, atau setara dengan dua sampai empat per seratus ribu orang per tahun.¹ Prevalensi kanker tiroid semakin meningkat, di tahun 2008 terdapat kira-kira 37.340 dengan angka kematian mencapai 1590.²

Nodul Tiroid lebih banyak menyerang wanita dibandingkan laki-laki, namun nodul tiroid pada laki-laki menunjukkan kecenderungan ganas lebih tinggi dibandingkan wanita.³ Selama ini penegakan diagnosis nodul tiroid dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Pemeriksaan penunjang ini terdiri atas pemeriksaan radiologis dan laboratorium⁴.

Guna penegakan diagnosis ini pemeriksaan radiologi yang jamak dipakai adalah ultrasonografi (USG) dan *Radioiodine imaging*. Dengan kedua pemeriksaan ini kita dapat mengevaluasi adanya nodul yang tidak teraba, ukuran nodul, jenis nodul, dan fungsional nodul.³ Kemudian untuk menentukan apakah nodul tersebut ganas atau jinak dilakukan pemeriksaan laboratoris dengan FNAB.⁵

Walaupun dengan USG atau skintigrafi dengan radioiodin sudah cukup untuk mengevaluasi nodul tiroid, namun dalam keadaan tertentu kedua pemeriksaan ini tidak dapat mengevaluasi nodul atau kanker tiroid dengan baik, misalkan pada nodul dengan *uptake* iodin yang rendah, pemeriksaan radioiodin akan kurang bermanfaat, atau pada

kanker *recurrent* pasca pembedahan, disini USG akan kurang bermanfaat karena telah terjadi perubahan struktur pada jaringan akibat pembedahan.⁶ Maka diperlukan suatu metode *imaging* yang mampu mengevaluasi dengan baik kanker tiroid pada keadaan dimana pemeriksaan radiologi konvensional kurang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis.

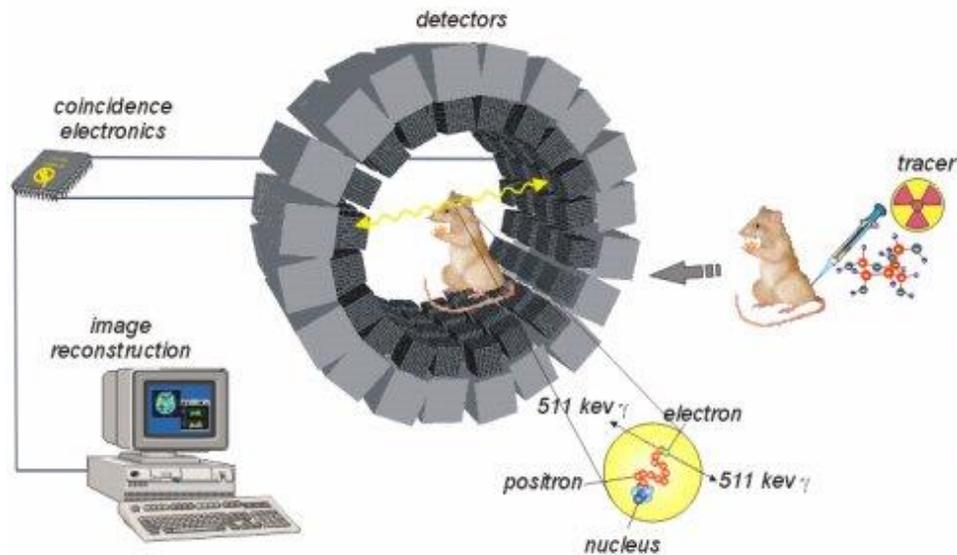
POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY

Prinsip Kerja Positron-Emission Tomography

*Positron-Emission Tomography (PET) merupakan noninvasive, three-dimensional, nuclear imaging technique.*⁷ Perkembangan PET saat ini sangat menarik untuk diikuti karena penggunaan klinis PET berkembang dengan sangat luar biasa terutama di bidang onkologi.⁸ Perkembangan ini tidak lepas dari fungsi PET itu sendiri. PET memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode *imaging* lainnya seperti CT atau MRI, dimana CT dan MRI hanya memberikan gambaran anatomis saja, sedangkan PET mampu memberikan gambaran fungsional dan anatomis walaupun gambarannya tidak sebaik MRI ataupun CT.⁷ Namun hal ini dapat diatasi dengan penggabungan PET dengan CT dalam satu alat *scanner* yang dinamakan PET/CT, dengan demikian dihasilkan gambaran anatomis dan fungsional yang jauh lebih baik sehingga informasi yang didapat lebih baik dan pada akhirnya tercapai penatalaksanaan penyakit yang lebih baik.⁷

Pada dasarnya PET bekerja menggunakan positron dengan karakteristik fisik tertentu sebagai basis untuk deteksi resolusi tinggi dan gambaran rekonstruksi yang lebih baik. Gambaran yang dihasilkan dari PET dihasilkan melalui berbagai reaksi radionuklir

yang nantinya akan diterima oleh detektor kemudian dikalkulasi secara matematis sehingga akhirnya didapat gambaran PET *scanning*.¹⁰



Gambar 1. Prinsip Kerja PET⁹

Positron merupakan antipartikel dari elektron, memiliki masa yang sama dengan elektron, tetapi positron membawa muatan positif sedangkan elektron bermuatan negatif. *Tracer* yang digunakan pada PET mengandung radionukleid yang akan melepaskan positron dari inti atom saat mereka pecah. Positron yang terlepas akan berinteraksi dengan atom didekatnya, menghasilkan eksitasi dan ionisasi yang menurunkan kecepatan positron. Selama melambat positron bertemu dengan elektron di medium sekitarnya. Pertemuan positron dan elektron ini menyebabkan positron dan elektron saling meniadakan karena sifatnya yang antipartikel.⁷ Pertemuan kedua massa ini menghasilkan energi photon.¹⁰

Selama proses ini dihasilkan dua photon 511 kiloelektron volt yang dilepaskan 180° satu dengan lainnya.⁷ Pelepasan ini ditangkap oleh detektor sebagai “*coincidences*”. Data *coincidences* ini diubah menjadi gambaran tomografi dengan menggunakan rekonstruksi matematis yang disesuaikan dengan ketipisian organ pada berbagai densitas dan dari peluruhan fisik *tracer*, yang nantinya membentuk gambaran tiga dimensional peta kuantitatif distribusi *tracer* di dalam tubuh.¹⁰

Selama proses PET dilakukan dua macam *scanning* yaitu, *emission scan* yang merefleksikan emisi photon dari dalam tubuh setelah injeksi *tracer* dan *ancillary transmission* atau *attenuation scan*, yang terlihat seperti CT scan resolusi rendah yang digunakan untuk mencocokkan absorpsi photon oleh organ. *PET tomography* saat ini memiliki resolusi *spatial* teoritis 3 - 4 mm. Di praktek klinis resolusinya kira-kira antara 5-10mm, jadi lesi yang berukuran dibawah ini tidak dapat digambarkan secara meyakinkan.¹⁰

Sifat agen PET yang spesifik terhadap sel target memberikan PET nilai spesifisitas diagnostik yang sangat baik.¹⁰ Elemen seperti flourin, karbon, oksigen, nitrogen, dan iodin memiliki *positron-emitting isotop* yang dapat digunakan untuk PET. Setiap jenis PET *tracer* menggambarkan proses fisiologis tertentu, sehingga pemilihan *tracer* disesuaikan dengan informasi klinis yang diperlukan.⁷ Saat ini agen yang paling sering digunakan adalah ¹⁸F-labeled 2-flouro-deoxy-D-glukose (¹⁸FDG). ¹⁸FDG secara aktif di transport ke dalam sel oleh *glocose transporter* dan kemudian difosforilasi, namun tidak dimetabolisme, dan menjadi terperangkap di dalam sel. Kegunaan ¹⁸FDG dalam *imaging* tumor secara primer didasarkan atas peningkatan metabolisme glukosa dan konsekuensinya semakin

banyak ^{18}F FDG yang terperangkap dalam sel yang lebih aktif secara metabolik dibandingkan sel disekitarnya.¹⁰

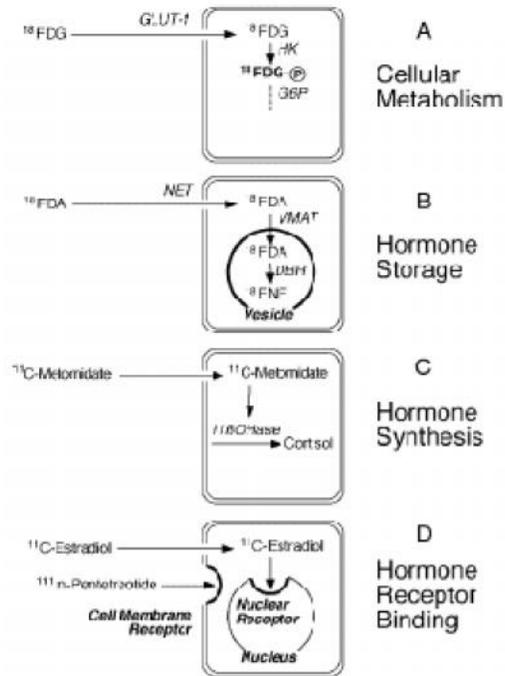
^{18}F FDG tidak hanya diserap oleh jaringan kanker saja, namun juga diserap oleh seluruh jaringan tubuh yang aktif secara metabolik. Berbagai proses dalam tubuh yang dapat meningkatkan *uptake* ^{18}F FDG antara lain proses infeksi, proses inflamasi, inflamasi akibat pembedahan atau radiasi lain sebagainya.⁷ Konsekuensinya, walaupun memiliki spesifisitas yang tinggi, interpretasi PET sangat bergantung pada pengalaman dan *skill* pembaca untuk dapat mengenali berbagai macam proses fisiologis di dalam tubuh.¹⁰

Kelebihan dan Kekurangan PET

Dibandingkan dengan CT dan MRI, PET memiliki kelebihan dapat memberikan gambaran fisiologis dan proses patofisiologis, metabolisme seluler, perfusi jaringan, dan sintesis DNA maupun protein.¹⁰ Di bidang onkologi endokrin, PET dapat memberikan gambaran sintesis lokal, *uptake*, penyimpanan, dan reseptor dari berbagai hormon. PET dapat menilai status fungsional preoperatif *staging*, evaluasi diagnostik lesi yang dicurigai ganas, mengidentifikasi metastasis atau tumor *recurrent*, serta dapat memberikan gambaran prognosis dan sebagai alat memilih dan mengevaluasi terapi.¹⁰

PET scan memberikan resolusi yang lebih baik daripada *single-photon emission CT* karena memiliki aktifitas radioaktif dan *coincidences* yang intens sehingga meningkatkan rasio sinyal dibandingkan *noise*. Lama PET scan relatif singkat, PET mampu memberikan penilaian kuantitatif besarnya aktivitas radioaktif di berbagai jaringan dari waktu ke waktu.⁸

Biaya dan keterbatasan ketersediaan teknologi merupakan kekurangan utama PET, Selain itu PET membutuhkan produksi radioisotop karena waktu paruh *tracer* yang singkat dan masalah penanganan sampah radioaktif. Resolusi *spatial* teoritis PET scan lebih rendah buruk dibandingkan dengan CT ataupun MRI.¹⁰



Gambar 2. Prinsip ^{18}F FDG PET dalam *imaging* fungsional tumor endokrin.¹⁰

Penggunaan Klinis PET

Saat ini PET dan PET/CT banyak digunakan dalam berbagai bidang diantaranya : onkologi, kardiologi, dan neurologi. Di bidang onkologi PET berperan dalam mengidentifikasi dan membedakan berbagai keganasan serta sebagai alat monitoring terapi berbagai kanker. PET dapat mendeteksi adanya *coronary artery disease* dan mengevaluasi fungsional jaringan miokardium. Di bidang neurologi dan psikiatri, PET dapat digunakan untuk membedakan

antara rekurensi tumor dengan *radiation necrosis*, membedakan penyakit alzheimer dengan demensia lainnya, serta dapat menentukan letak *epileptic foci*.⁷ Pengembangan radiofarmasi PET dengan sel target spesifik seperti reseptor dan transporter memungkinkan penggunaan PET dalam endokrin onkologi, seperti karsinoma tiroid.¹⁰

PET DALAM PENATALAKSANAAN KARSINOMA TIROID

Saat ini skintigrafi menggunakan ¹³¹I atau ¹²³I masih merupakan pilihan utama dalam melokalisasi residu, rekurensi tumor, dan metastasis *well-differentiated thyroid cancer*.³ Walaupun sebenarnya ¹⁸F¹⁸FDG PET mampu melokalisasi kanker tersebut, namun pilihan pertamanya masih USG, CT, MRI, ataupun radioiodin.¹

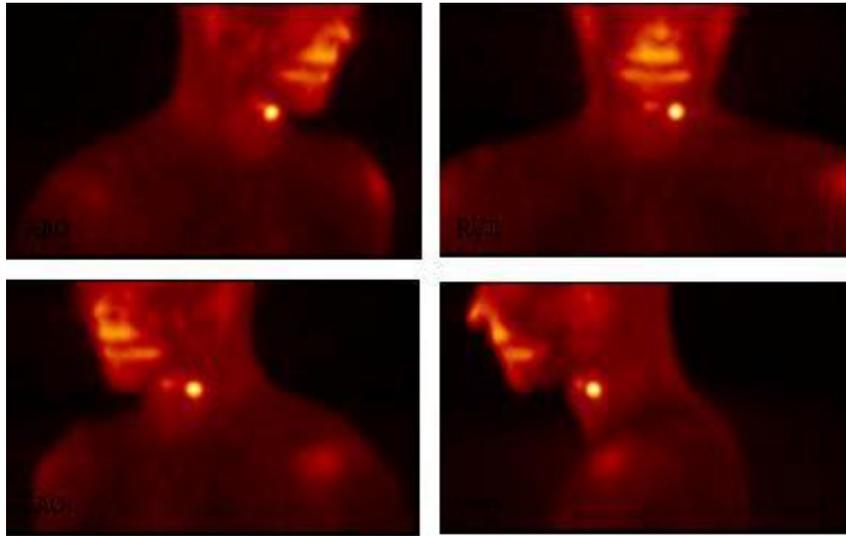
Pada pasien yang jelas diketahui menderita karsinoma tiroid setelah menjalani tiroidektomi, serum tiroglobulin basal maupun setelah pemberian rekombinan TSH manusia, dapat digunakan untuk memperkirakan kekambuhan ataupun metastasis.³ Pada keadaan tertentu dimana pasien mengalami metastasis kanker tiroid, kadar tiroglobulinnya kadang tidak terbaca ataupun tidak dapat diinterpretasi. Hal ini dapat diakibatkan oleh adanya antibodi tiroglobulin dalam sirkulasi ataupun sekresi tiroglobulin yang rendah. Pada kondisi ini pemeriksaan radioiodin seluruh tubuh atau metode radiologi lainnya dapat dilakukan.¹

Sekitar 20% pasien *well-differentiated thyroid cancer* mengalami kekambuhan pascaoperasi atau metastasis servikal. Disini radioiodin *scanning* gagal untuk mendeteksi sepertiga dari kasus tersebut akibat *uptake* iodin yang kurang ataupun ukuran tumor yang terlalu kecil. *Ultrasonography* yang dapat diikuti dengan biopsi yang dituntun USG

direkomendasikan apabila diperlukan pemeriksaan sitologi.⁵ Pemeriksaan anatomis menggunakan CT atau MRI akan menghasilkan gambaran yang kurang jelas akibat perubahan anatomis pascaoperasi. Apabila kondisi ini diikuti dengan peningkatan kadar tiroglobulin yang mengarah pada kekambuhan atau metastasis maka PET dengan ¹⁸FDG diperlukan. Memberikan kira-kira 90% *negative predictive value* pada test tiroglobulin dalam mengeliminasi kemungkinan kanker tiroid, beberapa peneliti percaya bahwa pasien dengan kadar tiroglobulin basal dan setelah distimulasi TSH kurang dari 2ng/ml tidak perlu menjalani *scanning* melebihi radioiodin *scanning* seluruh tubuh.¹⁰

Bagi pasien dengan radioiodin *scanning* negatif setelah menjalani tiroidektomi, namun memiliki kadar tiroglobulin diatas 2ng/ml, ¹⁸FDG PET dapat mendeteksi metastasis pada *cervical limfonodi* yang tidak dapat dilakukan oleh MRI ataupun CT.¹¹ Namun penggunaan ¹⁸FDG PET terbatas pada pasien pascaoperasi tiroidektomi dengan sensitivitas dan spesifisitas mendeteksi tumor residu, kekambuhan, dan metastasis masing-masing 82-95% dan 83-95%, tergantung lokasi metastasisnya.¹⁰

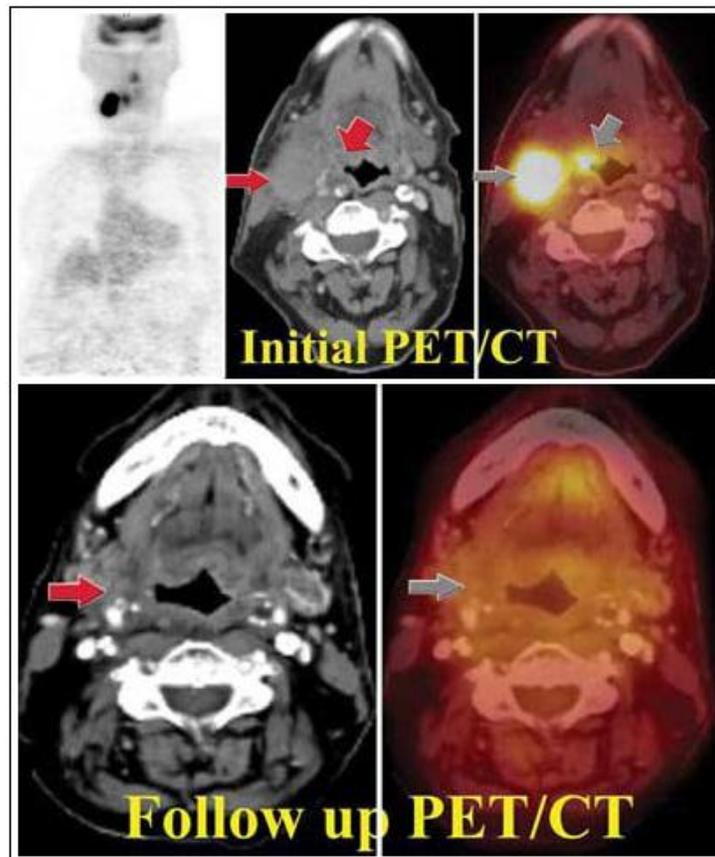
Beberapa pasien kanker tiroid metastasis, distribusi dan perluasan *uptake* ¹⁸FDG relatif meningkat dibandingkan radioiodin dan lebih akurat dalam mengindikasi penurunan *survival*.⁸ Prognosis buruk terutama pada pasien dengan aktivitas metabolik tinggi, dimana total volume *uptake* ¹⁸FDG lebih dari 125 ml.¹¹



Gambar 3. PET scan kanker tiroid pada wanita berusia 41 tahun. FDG PET menunjukkan peningkatan *uptake* FDG pada regio paralaryngeal kiri¹²

Sebaliknya, kanker tiroid yang mengalami remisi atau stabil setelah terapi radioiodin terlihat mengalami penurunan *uptake* ¹⁸FDG dibandingkan dengan kanker yang masih aktif.⁸ Jadi peningkatan relatif *uptake* ¹⁸FDG menunjukkan kecenderungan prognosis buruk, karena terindikasi jaringan kanker dengan *uptake* yang meningkat bersifat lebih agresif dan aktif secara metabolik.¹¹

Medullary thyroid cancer memiliki sifat invasif dan progresif dari tahun ke tahun, dengan potensi tinggi terjadinya metastasis.⁴ Karena kanker ini bersifat hypermetabolik, maka ¹⁸FDG PET dapat menjadi pilihan pendekatan untuk mendeteksi lesi lebih dini, mengidentifikasi keterlibatan *limfografi* lebih baik, dan kemungkinan reseksi bedah akan mempercepat atau memperlambat penyembuhan.¹⁰



Gambar 4. Follow up pasien kanker tiroid dengan menggunakan PET/CT¹³

Jadi, skintigrafi radioiodin sebaiknya digunakan untuk mendiagnosis lokasi dari residu atau kekambuhan *well-differentiated thyroid cancer*. ¹⁸FDG PET memiliki peran penting dalam mendeteksi kekambuhan *papillary* dan *follicular thyroid cancer*, namun terbatas pada pasien dengan peningkatan kadar tiroglobulin dan radioiodin *scanning* negatif. Peningkatan *uptake* ¹⁸FDG mengarah pada prognosis yang buruk. PET dapat juga digunakan pada pasien dengan kanker tiroid anaplastik. Walaupun masih diperlukan studi lebih lanjut untuk membuktikannya.¹⁰

Peningkatan *uptake* ^{18}FDG tidak hanya ditemukan pada proses keganasan saja, namun pada hampir sebagian proses tubuh yang melibatkan peningkatan metabolisme terutama pada proses inflamasi.¹⁴ Pada *Hashimoto's thyroiditis* peningkatan *uptake* ^{18}FDG berupa nodul berbatas tegas di dalam kelenjar tiroid yang disebabkan transformasi sel yang bersifat onkositik. Selain terjadi peningkatan *uptake* ^{18}FDG PET *Hashimoto's thyroiditis* dapat memberikan gambaran USG dan FNAB mirip dengan kanker tiroid.¹⁵ Hal yang sama juga terjadi pada tumor sel Hurthle dan adenoma tiroid.¹⁶ Proliferasi limfosit pada tonsillitis kronis juga dapat memberikan gambaran peningkatan *uptake* ^{18}FDG pada PET scan.¹⁵

RINGKASAN

Positron Emission Tomography (PET) merupakan alat *imaging* tiga dimensi noninvasif yang bekerja menggunakan positron. Positron merupakan antipartikel dari elektron. Gambaran PET dihasilkan dari ribuan tumbukan antara positron dan elektron yang ditangkap oleh suatu detektor yang merupakan *gamma ray camera* untuk selanjutnya dikalkulasi secara matematis sehingga dihasilkan gambaran *tomography*.

Penggunaan PET saat ini masih terbatas akibat kendala biaya dan teknologi. PET menghasilkan gambaran tidak hanya anatomis tetapi juga fisiologis. Sehingga dengan menggunakan PET kita dapat menilai fungsi fisiologis dari suatu jaringan. Gambaran anatomis yang dihasilkan PET lebih buruk dibandingkan dengan MRI ataupun CT, namun hal ini dapat diatasi dengan menggabungkan PET dan CT dalam satu alat scanner yang disebut PET/CT, sehingga dihasilkan gambaran anatomis dan fisiologis yang lebih baik.

Merujuk kepada fungsi dari PET, terdapat potensi yang sangat besar untuk memanfaatkan fungsi PET di berbagai bidang, salah satunya onkologi endokrin. Dimana PET dengan ^{18}F FDG sebagai *tracer* dapat dimanfaatkan pada penatalaksanaan kanker tiroid. PET berperan dalam menilai fungsi dan kelainan pada tiroid yang pada kondisi tertentu tidak dapat dinilai dengan menggunakan alat *imaging* lainnya. PET dapat mendeteksi kekambuhan *papillary* dan *follicular thyroid cancer* pada pasien dengan peningkatan kadar tiroglobulin dan radioiodin *scanning* negatif. PET dapat mendeteksi lesi lebih dini pada pasien *Medullary thyroid cancer*. Walaupun pemanfaatan PET masih terbatas pada bidang tertentu saja, PET memiliki berbagai kelebihan yang tidak dimiliki alat *imaging* lainnya. Dengan kelebihan yang dimilikinya PET diharapkan mampu berkembang dan dapat dimanfaatkan di bidang yang lebih luas, sehingga tercapai penatalaksanaan penyakit yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hagedus L. *The Thyroid Nodule*. N Eng J Med 2004;351:1764-71.
2. Smallridge RC, Marlow LA, et al. *Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies*. *Endocrine-Related Cancer*.2009;16:17-44
3. Gharib H, Papini E, et al. *Thyroid nodules: a Review of Current Guidelines, Practice, and Prospects*. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159:493-505
4. Niedziela M. *Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodul in children*. *Endocrine-Related Cancer*.2006;13:427-453
5. Smith RA, Cokkinides V, et al. *American Society Guidelines for Early Detection of Cancer*. *CA Cancer J Clin*.2002;52:8-22

6. Bucci MK, Bevan A, et al. *Advance in Radiation Theraphy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond*. CA Cancer J Clin.2005;55:117-134
7. Bybel B, Wu G, et al. PET and PET/CT : *What Clinicians Need to Know*.Cleveland Clinic Journal of Medicine.2006;73:1075-1087
8. Torigian DA, Huang SS, et al. *Functional Imaging of Cancer with Emphasis on Molecular Techniques*. CA Cancer J Clin.2007;57:206-224
9. Tan Eric, Health and Science : *The Wonder of PET Scan*.2009 [cited 2010 January] Available from URL : <http://healthyscientist.com/2009/11/wonders-of-pet-scan.html>
10. Pacak K, Graeme Eisenhofer, et al. *Functional Imaging of Endocrine Tumor:Role of Positron Emission Tomography*. Endocrine Review.2004;25(4):568-580
11. Juweid ME, Cheson BD. *Positron- Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy*. N Eng J Med.2006;354:496-507
12. MI LifeNet Physician.PETNet Solution : PET Case Studi.Hamburg.2010 [cited 2010 January].Available from URL :http://www.petscaninfo.com/zportal/portals/phys/clinical/pet_case_studies/thyroid/thyroid_case2
13. MI LifeNet Physician.PETNet Solution : PET Case Studi.Hamburg.2010 [cited 2010 January].Available from URL : http://www.petscaninfo.com/zportal/portals/phys/clinical/petct_case_studies/thyroid/thyroid_case3
14. Kumar R, Basu S, Drew Torigian DA, Vivek Anand V, Hongming Zhuang H, Alavi A. *Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*. Clinical microbiology reviews.2008;21(1):209-224

15. Schmid DT, Kneifel S, Stoeckli SJ, Padberg BC, Merrill G, Goerres GW. *Increased ^{18}F -FDG uptake mimicking thyroid cancer in a patient with Hashimoto's thyroiditis.* Eur Radiol.2003;13:2119–2121
16. Metser U, Miller E, Lerman H, Sapir EE. *Benign Nonphysiologic Lesions with Increased ^{18}F -FDG Uptake on PET/CT: Characterization and Incidence.* AJR. 2007;189:1203-1210