

## RAZGOVOR

# Kada slati bolesnika i što očekivati od PET/CT-a

Od 15. do 18. ožujka 2012. u zagrebačkom hotelu Westin održan je peti po redu Kongres hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem. Jedno od pozvanih predavanja „Pozitronska emisijska tomografija (PET) u određivanju proširenosti bolesti i praćenju učinka liječenja hematoloških tumora“ na kongresu je održala dr. sc. Antonija Balenović, pročelnica PET/CT centra Poliklinike Medikol. Tom je prilikom za čitatelje „Medixa“ pojasnila neke dvojbe vezane uz PET/CT pretragu.

**S dr. sc. Antonijom Balenović razgovarala Lea Rukavina Kralj, dr. med.**

Peti hrvatski kongres hematologa i transfuziologa bio je dobar povod za tu temu jer su realne mogućnosti pozitronske emisijske tomografije u kombinaciji sa slikovnim prikazom koji daje CT (PET/CT) već dulje vrijeme dvojba koja muči liječnike praktičare. Iako PET/CT centri postoje u skoro svim većim gradovima u Hrvatskoj, često nije jasno kada bolesnik ima opravdanu indikaciju za pretragu te kako ona može pomoći u daljnjoj dijagnostici ili terapiji onkoloških bolesnika. Više o toj temi, kao i nuspojavama pretrage rekla je voditeljica zagrebačkog PET/CT Centra Poliklinike Medikol dr. sc. Antonija Balenović.

**MEDIX:** U kojoj mjeri liječnici, te osobito liječnici obiteljske medicine, trebaju biti upućeni u detalje vezane za PET/CT pretragu?

**DR. BALENOVIĆ:** Pitanje indikacija za PET-CT je vrlo zanimljiva tema, obrađivana zadnjih godina na različitim kongresima stručnih društava u Hrvatskoj, pa i na nedavno pokrenutom tečaju Zaklade onkologija, namijenjenom upravo liječnicima obiteljske medicine. Prvi takav tečaj je održan u Osijeku, a nakon toga u Rijeci. Informacije o PET/CT-u su vrlo važne liječnicima obiteljske medicine jer iako ne indiciraju tu pretragu, pisanjem uputnice ipak snose dio odgovornosti za upućivanje na istu, kako prema HZZO-u, tako i prema pacijentima.

Na tečaju pokrenutom od Zaklade za onkologiju prezentirane su različite teme vezane uz onkološke bolesnike, a koje su nedovoljno jasne ili nove liječnicima obiteljske



**Naziv CT u imenu pretrage stvara famu da je visokorizična, dok je pretraga PET/low-dose CT u smislu iradijacije puno manje rizična od običnoga dijagnostičkog CT-a abdomena, ističe dr. Balenović kada govori o PET/CT-u**

medicine, pa tako i bolesti za koje je PET/CT pretraga indicirana. To mogu biti različiti tumori za koje postoji definiran popis, a PET/CT mogu indicirati različiti specijalisti, od kirurga do onkologa, hematologa, pedijatar i drugih, ovisno o kojoj se bolesti radi. Liječnik obiteljske medicine ipak ima suodgovornost upoznavanja bolesnika s preporučenom pretragom te kontrolu postavljenih indikacija s obzirom i na iradijacijsku dozu kod te pretrage.

**MEDIX:** Na kojem se principu temelji pretraga?

**DR. BALENOVIĆ:** To je nuklearno-medicinska pretraga kod koje se ne daju klasični izotopi, već se primjenjuju tzv. pozitronski izotopi, kao što je radioaktivni fluor (F-18). Njihova velika prednost je što su to male

molekule kojima se mogu obilježiti različiti biospojivi. To uključuje metabolite poput glukoze (FDG), koja se najčešće koristi, ili aminokiseline kolina (FCH), koja je sastavni dio stanične membrane. Nakon obilježavanja aktivne molekule, slikovnim se prikazom u tijelu prate različiti ciljani aktivni procesi.

U komercijalnoj se primjeni nalazi aminokiselina kolin kod karcinoma prostate, tumora mozga i jetre, te glukoza kod ostalih vrsta tumora kao što su karcinom pluća, gušterače, dojke, limfom ili melanoma. Pretraga dakle nije specifična, ali je vrlo osjetljiva jer ukazuje na potrošnju glukoze u malignim stanicama.

**MEDIX:** Je li pretraga učinkovitija u otkrivanju primarnih karcinoma ili metastaza?

**DR. BALENOVIĆ:** Pretraga je većinom učinkovitija u otkrivanju metastaza, odnosno da bi bila dovoljno učinkovita, moramo znati na koji primarni tumor sumnjamo. Nisu naime svi tumori potrošači glukoze. Pretraga se temelji na činjenici da maligne stanice, kao i sve druge stanice, za svoj rad i množenje trebaju energiju. S obzirom da tumori ne mogu napraviti dovoljno dobar krvožilni sustav da bi u svakom dijelu stanicama osigurali kisik, te su se stanice prilagodile na glukozu kao izvor energije. Obilježavanjem glukoze možemo pratiti kako se raspodjeljuje u pojedinim dijelovima tumora i općenito u organizmu.

Pretraga se indicira i kod metastatske bolesti u slučaju nejasnog primarnog tumora, iako je njena primarna uloga da kod maligne bolesti procijeni točan stupanj proširenosti bolesti. Posebno se dobrom pokazala u praćenju učinka liječenja. Kod limfoma nakon završenog liječenja

limfni čvorovi ponekad ostanu uvećani iako se bolest povukla i u njima više nema malignih stanica. Tom se metaboličkom pretragom to može i dokazati. U novije vrijeme sve se više koristi i kod planiranja radioterapije za ocrtavanje regija koje će kasnije biti obuhvaćene poljem zračenja.

#### MEDIX: Koju količinu zračenja pacijent dobije pretragom?

DR. BALENOVIĆ: Bolesnik u prosjeku primi 5-7 *miliSieverta (mSv)*. To je ekvivalentno dvjema godišnjim dozama prirodnog zračenja kojima je čovjek izložen. S druge strane, to je manje od običnog CT-a zdjelice, kojim se dobije oko 10 mSv-a, a više od klasičnih nuklearnih metoda kao što je scintigrafija kostiju ili štitnjače. Dio zračenja od PET/CT-a, otprilike 4-5 mSv, dolazi od radioaktivnom tvari obilježene glukoze a dio, otprilike 1-2 mSv, dolazi od tzv. *low-dose CT-a*. To je niskodozno i niskoenergijski CT, koji nije istovjetan kvaliteti i funkciji pravog dijagnostičkog CT-a. Zbog toga se zračenje *low-dose CT-om* ne može uspoređivati s pravim dijagnostičkim CT-om, koji stvara najveće iradijacijsko opterećenje od svih pretraga, čak i do 15 mSv po regiji tijela.

S obzirom na navedeno, upravo je PET/CT metoda izbora u praćenju terapijskog učinka nakon završenog liječenja limfoma, osobito u mladih i djece.

#### MEDIX: Koliko često je dopušteno primjenjivati PET/CT u praćenju tumora?

DR. BALENOVIĆ: Pretragu nema smisla ponavljati u razmacima kraćim od tri mjeseca, pa tijekom godine dana ne bi bilo mudro upućivati na PET/CT više od dva do tri puta. Važno je znati da se pretraga ne preporučuje za praćenje bolesnika ako nema znakova bolesti.

Također, unatoč velikoj osjetljivosti, ne preporučuje se za provođenje *skrininga* bolesnika, kako populacija ne bi bila izložena nepotrebnom zračenju. O osjetljivosti pretrage dovoljno govori činjenica da se u bolesnika koji su radili PET/CT radi nekog poznatog tumora otkriva

dodatno 2 do 10% okultnih ili nepoznatih drugih primarnih tumora.

#### MEDIX: Koja je učestalost lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza?

DR. BALENOVIĆ: To je pitanje interpretacije nalaza, odnosno iskustva i znanja liječnika koji očitava nalaz. Kod pretrage, s obzirom da se radi o praćenju metabolizma različitih tumora, moguće je pogriješiti u postavljanju točne dijagnoze. Ako se primjerice smatra da je uočena promjena primarni tumor pluća, a radi se o limfomu ili metastazi nekog drugog tumora, onda se pretraga može smatrati lažno pozitivnom. Zbog toga je važno da prije provođenja PET/CT-a liječnik koji očitava nalaz bude vrlo dobro informiran o kojem se problemu radi. Isto tako je važno da liječnik kliničar koji na pretragu šalje bolesnika postavlja jasno kliničko pitanje i omogućava potpuni uvid u informacije o dotadašnjem tijeku maligne bolesti, vrsti i vremenu dobivanja terapije, ali i svim ostalim bolestima od kojih se liječio bolesnik. Veća količina točnih medicinskih podataka smanjuje vjerojatnost netočnosti nalaza.

Lažno negativni nalazi su manji problem jer je pretraga visokoosjetljiva. Kod primjene obilježene glukoze (FDG) to konkretno mogu biti neki visokodiferencirani tumori ili primarni tumori bubrega jer se glukoza luči bubrezima pa se u bubregu vidi fiziološka aktivnost u urinu, što se može zamijeniti s patološkim procesom bubrega. Stoga se bubrezi uobičajeno ne opisuju FDG-PET/CT nalazom.

#### MEDIX: Koji se sve poremećaji osim tumora mogu prikazati pretragom?

DR. BALENOVIĆ: Osim tumora, indikacija za PET/CT su različite upalne bolesti, najčešće febrilna stanja nejasne etiologije. Tada se pretpostavlja da u pozadini tog stanja može biti i maligna bolest, ali i skrivena upalna stanja koja također dovode do pojačanog metabolizma glukoze. Pretraga može otkriti radi li se o nekome fokalnom mjestu koje je izvor infekcije, npr. apsces, ili o

difuznoj bolesti poput arteritisa ili vaskulitisa i sl.

PET/CT se može koristiti i za otkrivanje infekcija endoproteza u ortopediji, za prikazivanje metabolizma mozga kod epilepsija u neurologiji, posebno kada se radi o refraktornim epilepsijama nejasne lokalizacije te u kardiologiji. Srce je naime pravi potrošač kisika, a u slučaju kada kisika nema dovoljno, stanice se prebacuju na glukozni metabolizam, koji nije dovoljan za funkciju kontrakcije miofibrila, ali ih održava na životu. Na taj se način mogu u određenom dijelu stijenke miokarda detektirati viabilne stanice koje ne vrše kontrakciju, ali su pogodne za terapijski zahvat revaskularizacije te regije srca. FDG-PET/CT je vrlo osjetljiv za tu indikaciju, iako se pacijent tada priprema na drugačiji način nego kod uobičajenih onkoloških pretraga. Naime, u onkoloških bolesnika važno je da razina glukoze u krvi prilikom pretrage ne bude viša od 10 mmol/L, a kod indikacija vezanih za srčani metabolizam prije pretrage ciljano se daje glukoza, ali po točno određenom protokolu.

#### MEDIX: Gdje se može naći lista indikacija za PET/CT?

DR. BALENOVIĆ: Tu je listu HZZO službeno poslao svim liječnicima obiteljske medicine, pretpostavljam da se može naći i na internetskim stranicama HZZO-a, ali i na stranicama PET centara Poliklinike Medikol. Nove indikacije za PET/CT donesene su u travnju prošle godine, a nakon toga su u lipnju nadopunjene indikacijom za metastatski karcinom bubrega. Sve o indikacijama i kliničkoj primjeni PET/CT napisano je u knjižici tiskanoj prošle godine „Klinička primjena PET/CT dijagnostike“, upravo za liječnike obiteljske medicine i kliničare, a koju sam objavila u suradnji s prof. dr. Mirkom Šamijom u izdanju Poliklinike Medikol.

#### MEDIX: Postoje li indikacije za PET-CT koje financijski ne pokriva HZZO?

DR. BALENOVIĆ: Jedan od takvih slučajeva je melanom, kod koga se

ne preporučuje *staging* ukoliko nema prethodne sumnje na metastatsku bolest. To znači da bolesnik s melanomom bez znakova metastatske bolesti, ali koji je u startu imao veći stadij melanoma, dakle više stupnjeve po klasifikaciji Clark i Breslow, vjerojatno ima veći rizik dobivanja metastatske bolesti i može napraviti tu pretragu, iako nije nužno. Ona postaje službeno indicirana tek ako se kod bolesnika posumnja na leziju, poput solitarne metastaze na jetri ili u plućima, kako bi se utvrdilo jesu li te lezije maligne, operabilne i postoji li još negdje rasap bolesti.

**MEDIX: Kod kojih tumora nema smisla raditi PET-CT?**

DR. BALENOVIĆ: Iako su karcinomi gušterače na listi indikacija, FDG-PET/CT se primjerice ne radi u slučaju inzulinoma, specifičnog oblika tumora gušterače, jer on ne metabolizira glukozu pa nema niti smisla raditi pretragu. Isto tako zbog fiziološkog nakupljanja glukoze u mozgu PET/CT nije dovoljno osjetljiv kod tumora mozga, kao niti kod bubrega, što sam već spomenula.

Kod tumora testisa dobro diferencirani teratomi su također izuzetak kod koga nema smisla raditi PET/CT, dok se kod ostalih histoloških vrsta preporučuje.

Kod tumora koji su benigne naravi, odnosno slabo proliferiraju ili su dobro diferencirani, također se ne radi, a kod karcinoma prostate kao metabolit se ne koristi glukoza nego kolin.

Ponovno naglašavam kako je važno poznavati metabolizam i ponašanje pojedinog tumora da bi se mogla procijeniti korist pretrage.

**MEDIX: U predavanju na kongresu spomenuli ste kod kojih se hematoloških bolesti preporučuje PET/CT dijagnostika.**

DR. BALENOVIĆ: Indikaciju za PET/CT prije početka liječenja i nakon liječenja imaju svi limfomi, iako je kod nekih histoloških podvrsta to obavezno, a kod drugih samo poželjno. Npr. multipli mijelom je u svijetu već uvršten na listu indikaci-

ja za PET/CT. To je osobito korisno kod pitanja moguće ekstrapredularne bolesti, u slučaju monoklonskih gamopatija kod kojih se urinom luče proteini, a još nije utvrđeno postojanje multiplog mijeloma, kod ustanovljenih solitarnih lezija u kostima ili praćenja učinka liječenja i određivanja potrebe za transplantacijom.

Kod nas nažalost ta bolest nije spomenuta na listi indikacija. Hematološko društvo je organiziralo mini simpozij na kojem se raspravljalo i o toj temi, uvođenju novih indikacija na listu. Trenutačno bolesnici s multiplim mijelomom najčešće dolaze pod dijagnozom nepoznatog primarnog tumora, često s prisutnim promjenama u kostima za koje se pretpostavlja da su sekundarnog porijekla ili da se utvrdi proširenost i aktivnost koštanih lezija.

**MEDIX: Koje su kontraindikacije za PET/CT?**

DR. BALENOVIĆ: Kao i za ostale radiološke pretrage, trudnoća predstavlja kontraindikaciju za izvođenje PET/CT-a. Pretraga se ne može adekvatno izvesti niti ako je razina glukoze u krvi iznad 10 mmol/L jer se tada značajno smanjuje osjetljivost. Kako bi se to izbjeglo, postoje jasne preporuke bolesnicima o ponašanju prije izvođenja pretrage. Neposredno prije pretrage određuje se razina šećera u krvi, a dan prije bolesnik treba izbjegavati jače tjelesne napore, kavu i alkohol, a šest sati prije pretrage ne smije jesti. Snimanje traje deset minuta, a kod bolesnika kojima je to preteško podnijeti, može se izvesti i u anesteziji.

**MEDIX: Ako se radi o mladom bolesniku ili bolesnici, utječe li pretraga na planiranje trudnoće?**

DR. BALENOVIĆ: Ne utječe značajnije od ostalih klasičnih radioloških pretraga jer je zračenje čak i manje. Razlika je jedino u primjeni radioaktivne tvari, čije je vrijeme poluraspada dva sata. Računa se da nakon sedam poluvremena raspada te tvari više nema u organizmu. To je otprilike dva dana, iako se tvar iz organizma praktično izluči već za deset

sati. Zbog toga je važno piti puno tekućine kako bi se radioaktivna tvar što prije eliminirala iz organizma; bolesnicima savjetujemo da na dan nakon pretrage ne budu u kontaktu s trudnicama i djecom.

**MEDIX: Kolike su liste čekanja za PET-CT?**

DR. BALENOVIĆ: Liste čekanja nisu velike, čeka se do tjedan dana. Sada postoji nekoliko PET-CT centara u Zagrebu, Rijeci, Splitu i Osijeku pa su pokriveni svi dijelovi Hrvatske.

**MEDIX: Što je važno napomenuti u uputnici kojom se upućuje na tu pretragu?**

DR. BALENOVIĆ: Pretragu indiciraju liječnici specijalisti, uglavnom internisti koji se bave malignim bolestima, ali i dermatolozi, onkolozi, kirurzi, otorinolaringolozi, urolozi, ginekolozi i drugi. Na posebnom formularu moraju obrazložiti o kojoj se dijagnozi radi, moraju dati kliničke podatke o liječenju i obrazložiti zašto misle da bi bilo korisno obaviti pretragu, te upisati kontakt-brojeve bolesnika. Prema uputama HZZO-a, bolesnik s ispunjenim formularom dolazi liječniku obiteljske medicine koji tada izdaje uputnicu.

**MEDIX: Ima li nešto što biste htjeli istaknuti liječnicima obiteljske medicine?**

DR. BALENOVIĆ: Vjerujem da je u današnje doba moderne medicine i liječnicima obiteljske medicine, kao i nama ostalim specijalistima, teško pratiti tehnološki razvoj, ali i nove indikacije za pojedine radiološke pretrage. Zato mislim da je važno sudjelovati na ovakvim skupovima i razmjenjivati nove informacije. U tom svjetlu mislim da je jako koristan i spomenuti tečaj koji je u organizaciji Zaklade za onkologiju organiziran upravo kako bi se liječnicima obiteljske medicine približila dijagnostika i terapija onkoloških bolesti, kao i sve što prati skrb o toj skupini bolesnika koji se najčešće prvo javljaju upravo liječnicima obiteljske medicine.