

Zależność pomiędzy stężeniem swoistego antygenu sterczowego w surowicy a częstością występowania przerzutów do kości ocenianą na podstawie obrazu scyntygrafii kośćca u pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego

Correlation between prostate specific antigen serum level and incidence of bone metastases in newly diagnosed prostate cancer detected in bone scan scintigraphy

Olgierd Chrabański^{1,2}, Magdalena Onyszczuk³, Tomasz Gołąb², Izabela Gorczewska⁴

¹Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Clinica Medica sp.j.

³Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Megrez Sp. z o.o., Tychy

⁴Zakład Diagnostyki PET, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Wstęp: Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem ze względu na dużą liczbę zachorowań. Jest on w Polsce drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym i szóstą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn. Fundamentalne znaczenie dla decyzji o sposobie dalszego leczenia, a co za tym idzie – rokowania pacjenta, ma określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Obecność przerzutów, które w przypadku tego nowotworu najczęściej lokalizują się w układzie kostnym, wiąże się z niekorzystnym rokowaniem dla pacjenta oraz w znacznym stopniu z pogorszeniem jakości życia. Złotym standardem wykrywania przerzutów kostnych pozostaje scyntygrafia kości. W związku z niejednoznacznymi wskazaniami, kiedy pacjent z rakiem prostaty powinien zostać skierowany na scyntyografię układu kostnego, postanowiliśmy zbadać zależność pomiędzy stężeniem swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA) w surowicy a częstością występowania przerzutów do kości ocenianą na podstawie obrazu scyntygrafii kośćca u nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

Materiał i metody: Przeanalizowano 115 skierowań lekarskich na badanie scyntygraficzne układu kostnego wykonane u pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego, zawierających informacje o ostatnio oznaczonym całkowitym stężeniu PSA w surowicy. Analizę przeprowadzono, biorąc pod uwagę przyjęte przedziały wartości całkowitego stężenia PSA w surowicy: ≤ 10 ng/ml, > 10 ng/ml do ≤ 20 ng/ml; > 20 ng/ml do ≤ 50 ng/ml, > 50 ng/ml do ≤ 100 ng/ml, > 100 ng/ml.

Wyniki: W scyntygrafii kośćca spośród 115 pacjentów u 22 (19,13%) uwidoczniło przerzuty. U 68 (59,13%) osób nie stwierdzono zmian przerzutowych. Z kolei 25 (21,74%) pacjentów wymagało weryfikacji w badaniach bardziej swoistych celem wyjaśnienia etiologii zmian stwierdzonych na scyntygramach. Zarówno w grupie pacjentów ze stężeniem PSA w surowicy ≤ 10 ng/ml, jak i > 10 ng/ml do ≤ 20 ng/ml nie stwierdzono osób z rozsiewem choroby nowotworowej. Najwięcej chorych z rozsiewem zaobserwowano w grupie ze stężeniem PSA w surowicy > 100 ng/ml. W grupie pacjentów z rozsiewem nowotworowym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w stężeniach PSA u chorych, u których występował ból kostny i u których nie był obecny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wiekiem pacjentów bez rozsiewu i z rozsiewem choroby nowotworowej.

Wnioski: Przerzuty do kości częściej występują u pacjentów z większym stężeniem PSA w surowicy.

Słowa kluczowe: swoisty antygen sterczowy, przerzuty do kości, rak gruczołu krokowego, scyntygrafia kości, ^{99m}Tc-MDP.

Abstract

Introduction: Prostate cancer is the second most common neoplasm and sixth cause of death because of neoplasms among men in Poland. The choice of most appropriate therapy among patients with prostate cancer is based on the proper staging of the disease at the time of diagnosis.

In prostate cancer bone is considered the most common site for metastasis and they are related to a poorer prognosis and deterioration in quality of patient life. Thus proper staging and screening for the presence of bone metastases have a major impact on both the prognosis and choice of treatment for each individual patient. Bone scan scintigraphy is a gold standard in the detection of metastatic bone disease. Among published papers on early detection and staging of prostate cancer, much stress is placed on the cutoff value of Prostate-Specific Antigen (PSA) serum level, when we can avoid bone scintigraphy. Therefore our aims for the study were to evaluate whether there is a link between PSA values and presence of bone metastases as assessed by bone scan scintigraphy.

Material and methods: We analyzed 115 medical referrals for bone scintigraphy performed in patients with newly diagnosed prostate cancer, containing information about the most recently marked total PSA serum level. The analysis was performed taking into account 5 ranges of values of total serum PSA: ≤ 10 ng/ml, > 10 ng/ml to ≤ 20 ng/ml, > 20 ng/ml to ≤ 50 ng/ml, > 50 ng/ml to < 100 ng/ml, > 100 ng/ml.

Results: In our study among 115 patients 22 (19.13%) patients presented bone metastasis image in bone scan. Sixty-eight (59.13%) patients did not present image of metastatic disease (oncology correct distribution of radiotracer). Twenty-five (21.74%) patients required verification in more specific imaging studies to clarify the etiology of scintigraphic changes. None of patients with PSA serum level ≤ 10 ng/ml and 10 ng/ml $< PSA \leq 20$ ng/ml presented scintigraphic image of bone metastasis. In all patients with PSA serum level > 100 ng/ml distribution of radiotracer was uncorrect. In group of patients with bone metastasis there were no statistically significant differences in PSA serum level between patients with and without bone pain. There were no statistically significant differences between the age of patients with and without bone metastases.

Conclusions: PSA serum level is a strong predictor of bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer. Bone metastasis more often occurred in patients with higher PSA serum level.

Key words: prostate specific antigen, bone metastasis, prostate cancer, bone scan, ^{99m}Tc -MDP

Adres do korespondencji:

Olgierd Chrabąński, Zakład Medycyny Nuklearnej, Clinica Medica sp.j., ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy, e-mail: olgierdchrabanski@gmail.com

WSTĘP

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem ze względu na wysoką liczbę zachorowań. Jest on w Polsce drugim co do częstości występowania (po raku płuca) nowotworem złośliwym i szóstą przyczyną zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn [1, 2]. Istnieją trzy czynniki ryzyka o udowodnionym znaczeniu zwiększające możliwość rozwoju raka stercza: wiek, pochodzenie etniczne (rasa czarna) oraz predyspozycje genetyczne. Badania kliniczne i epidemiologiczne sugerują również rolę diety wysokotłuszczowej, zachowań seksualnych, nadużywania alkoholu, narażenia na promieniowanie ultrafioletowe czy androgenów w powstawaniu raka gruczołu krokowego [2].

Fundamentalne znaczenie dla decyzji o sposobie dalszego leczenia, a co za tym idzie – rokowania pacjenta, ma określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby (*staging* w klasyfikacji TNM), w tym obecności przerzutów odległych. Ocena *stagingu* opiera się na: pomiarze stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA) w surowicy, badaniu stercza palcem przez odbytnicę (*digital rectal*

examination – DRE), ultrasonografii przezodbytnicznej (*transrectal ultrasound* – TRUS), a w celu poszukiwania przerzutów odległych – wykonaniu scyntygrafii układu kostnego, badania tomografii komputerowej (TK), rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) czy pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) [2].

W przypadku raka gruczołu krokowego przerzuty odległe lokalizują się najczęściej w układzie kostnym (90%), w dalszej kolejności w płucach i wątrobie [1]. Przerzuty do kośćca są obecne u ponad 14% pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty i u 80–85% pacjentów, którzy umierają z powodu tego nowotworu [3]. W związku z tym ocena zaawansowania klinicznego, w tym zajęcia układu kostnego, decyduje w głównej mierze o rokowaniu pacjenta i ma znaczący wpływ na wybór metody leczenia [1, 2].

Scyntygrafia kośćca z użyciem metyleno-di-fosforianu znakowanego nadtechnecjanem sodu (^{99m}Tc -MDP) dzięki bardzo wysokiej czułości, możliwości ukazania całego szkieletu, a także stosunkowo niskiej cenie od lat jest uznawana za „złoty standard” w wykrywaniu zmian przerzutowych do układu kostnego w przebiegu raka gruczołu krokowego [1–4].

Do własnej analizy autorów niniejszej pracy skłoniła tocząca się w literaturze dyskusja na temat zasadności wykonywania badania scyntygraficznego kośćca u pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego i stosunkowo niskim stężeniem całkowitego PSA w surowicy.

Według Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology – EAU*) scyntygrafia kości nie jest zalecana u pacjentów bezobjawowych, gdy stężenie PSA wynosi < 20 ng/ml w przypadku dobrze i umiarkowanie zróżnicowanych guzów [3, 5].

Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego (*American Urological Association – AUA*) i Amerykańskiego Wspólnego Komitetu Raka (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*) zalecają wykonywać scyntyografię kośćca przed przystąpieniem do leczenia w przypadku pacjentów, u których stężenie PSA wynosi > 20 ng/ml, a punktacja w skali Gleasona > 7 [3].

Według Narodowej Sieci Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (NCCN) scyntyografię kośćca należy wykonać u pacjentów objawowych i/lub tych z oczekiwanym czasem przeżycia wynoszącym powyżej 5 lat, jeśli stopień zaawansowania guza pierwotnego wynosi T1 lub T2, a stężenie PSA ≥ 20 ng/ml lub punktacja w skali Gleasona ≥ 8 [5].

Briganti i wsp. na podstawie stworzonego drzewa klasyfikacyjnego i regresyjnego (CART) pokazują znacząco wysoki wskaźnik pozytywnych wyników badania scyntygraficznego kośćca u pacjentów z uzyskaną punktacją w skali Gleasona > 7 lub gdy stężenie PSA wynosi > 10 ng/ml, a guz jest wyczuwalny w badaniu palpacyjnym (cT2/T3) [6].

W związku z niejednoznacznymi wskazaniami, kiedy pacjent z rakiem prostaty powinien zostać skierowany na scyntyografię układu kostnego, autorzy niniejszej pracy postanowili ocenić zależność pomiędzy stężeniem całkowitego PSA w surowicy a częstością występowania przerzutów do kości ocenianą na podstawie obrazu scyntygrafii kośćca u nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Celem pracy była również weryfikacja podawanych w czasie wywiadu przed badaniem scyntygraficznym dolegliwości bólowych pacjenta a ich odpowiednikiem w obrazie scyntygraficznym.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano 115 skierowań lekarskich na badanie scyntygraficzne układu kostnego wykonane u pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego, zawierające informacje o ostatnio oznaczonym całkowitym stężeniu PSA w surowicy. Badania scyntygraficzne zostały przeprowadzone w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Clinica Medica w Tychach w latach 2012–2016. Każdemu z pacjen-

tów podano dożylnie radiofarmaceutyk ^{99m}Tc -MDP o aktywności 740 MBq. Akwizycja obrazów była przeprowadzana trzy godziny po podaniu radioznacznika z użyciem dwugłowicowej gammakamery. Scyntygramy były oceniane przez specjalistę medycyny nuklearnej. Na podstawie opisu badania kośćca pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: chorych, u których rozkład radioznacznika wskazywał na obecność przerzutów w układzie kostnym, chorych, u których rozkład radioznacznika nie wskazywał na obecność przerzutów w układzie kostnym, oraz chorych, u których wynik był niejednoznaczny i wymagał dalszej weryfikacji w badaniach bardziej swoistych (TK, MR) celem ustalenia etiologii opisanych w badaniu scyntygraficznym zmian. Przed każdym badaniem lekarz zakładu medycyny nuklearnej przeprowadzał z pacjentem wywiad w kierunku odczuwanych dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego, ich lokalizacji, doznanych urazów (m.in. złamań, upadków, wypadków komunikacyjnych) mogących wpłynąć na fałszywie dodatnią ocenę scyntygramów, a także obecności chorób dodatkowych mogących mieć wpływ na wynik badania obrazowego. Analizę przeprowadzono, biorąc pod uwagę pięć przyjętych przedziałów wartości całkowitego stężenia PSA w surowicy.

WYNIKI

Na podstawie 115-osobowej grupy pacjentów w pierwszej kolejności wyznaczono podstawowe statystyki dotyczące stężenia PSA całkowitego w surowicy (tab. 1.).

Uwzględniając charakter danych (zmienne niepowiązane charakteryzujące się rozkładami danych odbiegającymi od rozkładu normalnego), do porównania grup użyto testu Kruskala-Wallisa. Test wykazał, że między grupami występują różnice istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Przeprowadzone dalsze testy (test Dunna wielokrotnych porównań typu *post-hoc*) pozwoliły stwierdzić, że istotnie różnią się rozkłady PSA pacjentów bez rozsiewu i z rozsiewem choroby nowotworowej ($p < 0,0001$) oraz pacjentów z rozsiewem i do weryfikacji ($p = 0,0003$). W obu przypadkach pacjenci z rozsiewem choroby charakteryzują się istotnie wyższym poziomem PSA. Różnic istotnych statystycznie nie stwierdzono pomiędzy średnim stężeniem PSA w grupie bez rozsiewu i do weryfikacji ($p = 0,1528$) (ryc. 1.).

Wyniki otrzymane dla stężenia PSA w surowicy pogrupowano według niżej podanych przedziałów na pięć kategorii (tab. 2., 3.):

- grupa I: PSA ≤ 10 ng/ml,
- grupa II: 10 ng/ml $<$ PSA ≤ 20 ng/ml,
- grupa III: 20 ng/ml $<$ PSA ≤ 50 ng/ml,
- grupa IV: 50 ng/ml $<$ PSA ≤ 100 ng/ml,
- grupa V: PSA > 100 ng/ml.

Tabela 1. Statystyki podstawowe dotyczące stężenia PSA w surowicy [ng/ml]

| Grupa | n | \bar{x} | SD | Me | Min. | Maks. | IQR |
|----------------|-----|-----------|-------|--------|-------|--------|--------------|
| cała grupa | 115 | 38,41 | 39,61 | 21,00 | 2,30 | 176,90 | 10,00–60,70 |
| bez rozsiewu | 68 | 20,75 | 18,21 | 14,59 | 2,30 | 80,00 | 7,73–25,86 |
| z rozsiewem | 22 | 92,73 | 38,57 | 100,00 | 21,00 | 176,90 | 73,00–100,00 |
| do weryfikacji | 25 | 38,63 | 40,45 | 18,00 | 2,49 | 144,00 | 12,50–54,00 |

n – liczebność; \bar{x} – średnia; SD – odchylenie standardowe z próby; Me – mediana; Min. – wartość najniższa; Maks. – wartość najwyższa; IQR – zakres międzykwartylowy

Zarówno w grupie I, jak i II nie odnotowano osób z rozsiewem choroby nowotworowej. Najwięcej chorych z rozsiewem było w grupie V.

W kolejnym kroku analizy porównano, czy ból deklarowany przez pacjenta miał swój odpowiednik w obrazie scyntygraficznym i czy jego lokalizacja mogłaby sugerować zmianę przerzutową (tab. 4.). Weryfikacji dokonywał lekarz.

Najczęstsza lokalizacja dolegliwości bólowych zgłaszanych przez pacjentów to stawy (biodrowe, kolanowe, ramienne, łokciowe, skokowe), kręgosłup (głównie odcinek krzyżowo-łędźwiowy), miednica oraz kończyny dolne.

W przypadku bólu zgłaszanego przez pacjenta aż w 75,41% przypadków nie był to ból mający odpowiednik w badaniu scyntygraficznym lub taki, którego lokalizacja i obraz sugerowałyby zmianę o cechach przerzutowych.

W tabeli 5. zebrano dane dotyczące występowania bólu (zweryfikowanego przez lekarza) u pacjentów podzielonych na pięć kategorii, w zależności od wartości PSA.

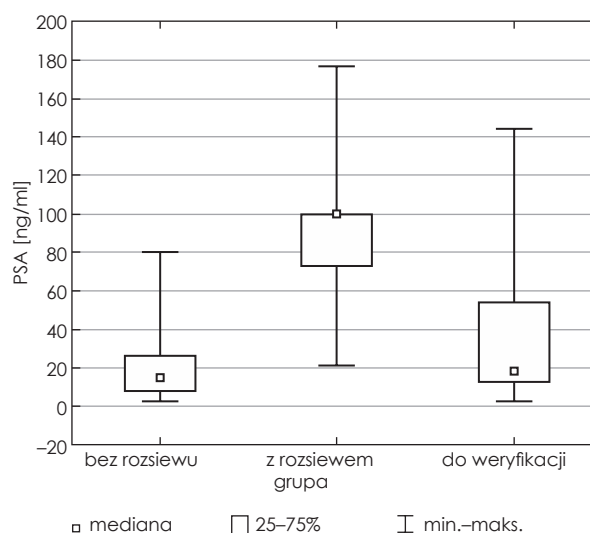
W tabeli 6. przedstawiono podstawowe statystyki wyznaczone dla wartości PSA w grupie osób z rozsiewem z uwzględnieniem występowania bólu o charakterze przerzutowym.

Testem Manna-Whitneya zweryfikowano, czy występowanie bólu w grupie chorych z rozsiewem nowotworowym jest czynnikiem różnicującym dla wartości PSA. Na podstawie otrzymanego wyniku $p = 0,2181$ nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w stężeniach PSA u chorych, u których ból występował i u których nie był obecny. Zwraca uwagę fakt, że grupa pacjentów z bólem jest ponad dwukrotnie większa w porównaniu z pacjentami, którzy nie odczuwają bólu z powodu zmian metastatycznych w kośćcu.

Tabela 2. Statystyki podstawowe dotyczące PSA [ng/ml]

| Grupa | n | \bar{x} | SD | Me | Min. | Maks. | IQR |
|-------|----|-----------|-------|--------|--------|--------|---------------|
| I | 28 | 6,67 | 2,07 | 6,85 | 2,30 | 10,00 | 5,35–8,34 |
| II | 28 | 14,66 | 2,61 | 14,85 | 10,00 | 20,00 | 12,60–16,94 |
| III | 26 | 29,12 | 7,39 | 27,50 | 20,90 | 46,95 | 24,00–33,00 |
| IV | 17 | 69,65 | 14,30 | 67,00 | 50,00 | 100,00 | 60,70–75,00 |
| V | 16 | 117,43 | 27,27 | 100,00 | 100,00 | 176,90 | 100,00–140,00 |

n – liczebność; \bar{x} – średnia; SD – odchylenie standardowe z próby; Me – mediana; Min. – wartość najniższa; Maks. – wartość najwyższa; IQR – zakres międzykwartylowy



Ryc. 1. Rozkład stężeń PSA w surowicy [ng/ml] w poszczególnych grupach pacjentów

Sprawdzono, czy pacjenci bez rozsiewu i z rozsiewem różnią się wiekiem w sposób istotny statystycznie. Podstawowe statystyki dotyczące wieku obu grup zebrano w tabeli 7. Rozkłady wieku w obu grupach były rozkładami normalnymi. Ze względu na fakt, że wariancje były jednorodne (test Levene'a: $p = 0,1513$) do porównania wieku pacjentów użyto testu *t*-Studenta. Otrzymane wyniki ($t = -0,94$; $p = 0,3485$) nie wykazały różnic istotnych statystycznie. Uwagę zwraca fakt, że grupa pacjentów bez rozsiewu była trzy razy większa od grupy pacjentów z rozsiewem.

Średni wiek pacjentów wynosił 70 lat ± 8 lat (zakres: 50–88 lat). W podziale na rozpatrywane grupy:

- bez rozsiewu: średnio 69 ± 8 lat (zakres: 53–87 lat),
- z rozsiewem: średnio 71 ± 9 lat (zakres: 53–87 lat),
- do weryfikacji: średnio 71 ± 9 lat (zakres: 50–88 lat).

Tabela 3. Liczebność podgrup pacjentów wyodrębnionych na podstawie stężenia PSA

| Grupa: | n (% całej grupy) | Bez rozsiewu | Z rozsiewem | Do weryfikacji |
|--------|-------------------|---|-------------|----------------|
| | | n (% grupy odpowiednio I, II, III, IV, V) | | |
| I | 28 (24,35) | 24 (85,71) | 0 | 4 (14,29) |
| II | 28 (24,35) | 19 (67,86) | 0 | 9 (32,14) |
| III | 26 (22,61) | 19 (73,08) | 3 (11,54) | 4 (15,38) |
| IV | 17 (14,78) | 6 (35,29) | 6 (35,29) | 5 (29,41) |
| V | 16 (13,91) | 0 | 13 (81,25) | 3 (18,75) |

Tabela 4. Weryfikacja bólu deklarowanego przez pacjenta

| | | Ból zweryfikowany przez lekarza | |
|--------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------|
| | | + | - |
| Ból deklarowany przez pacjenta | ból obecny | 15 (24,59%) | 46 (75,41%) |
| | ból nieobecny | 0 | 54 (100,00%) |

Tabela 5. Występowanie bólu w poszczególnych podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie stężenia PSA

| Grupa | Ból obecny n (%) | Ból nieobecny n (%) |
|-------|---------------------|------------------------|
| I | 0 | 28 (100) |
| II | 0 | 28 (100) |
| III | 1 (3,85) | 25 (96,15) |
| IV | 3 (17,65) | 14 (82,35) |
| V | 11 (68,75) | 5 (31,25) |

DYSKUSJA

W literaturze trwa dyskusja, jaką wartość stężenia całkowitego PSA w surowicy można uznać za punkt odcięcia, poniżej którego wykonywanie scyntygrafii kośćca jest bezzasadne u pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego. Analizując aktualną literaturę, można zauważyć, że niektórzy autorzy rekomendują wykonywanie scyntygrafii układu kostnego już od wartości stężenia PSA w su-

rowicy > 10 ng/ml, a inni proponują, by badanie to przeprowadzać zgodnie z wytycznymi EAU u pacjentów z wyższym stężeniem PSA, a mianowicie > 20 ng/ml.

Do pierwszej z grup zaliczają się Szot i wsp. [2], którzy podkreślają silną zależność pomiędzy wartością PSA a obecnością i liczbą przerzutów do kośćca oraz podkreślają użyteczność scyntygrafii w wykrywaniu rozsiewu. W przypadku przeanalizowanej przez nich grupy pacjentów wartość odcięcia stężenia PSA dla negatywnych wyników badania scyntygraficznego wynosi 10 ng/ml. Co więcej, nie stwierdzono korelacji pomiędzy nasileniem bólu a wartością PSA oraz obecnością przerzutów. Nie występuje również zależność między lokalizacją dolegliwości bólowych prezentowanych przez pacjentów a rzeczywistą lokalizacją przerzutów kostnych.

Sanjaya i wsp. [1] zwracają uwagę, że największą wartość predykcyjną ma stężenie PSA i jednocześnie wzięta pod uwagę punktacja w skali Gleasona (GS). W przypadku PSA < 10 ng/ml i GS ≤ 6 odsetek

Tabela 6. Statystyki podstawowe dotyczące stężenia PSA i obecności bólu w grupie pacjentów z rozsiewem

| Ból | n | \bar{x} | SD | Me | Min. | Maks. | IQR |
|-----------|----|-----------|-------|--------|-------|--------|--------------|
| obecny | 15 | 100,36 | 39,56 | 100,00 | 28,00 | 176,90 | 75,00–100,00 |
| nieobecny | 7 | 76,39 | 33,12 | 100,00 | 21,00 | 100,00 | 40,70–100,00 |

n – liczebność; \bar{x} – średnia; SD – odchylenie standardowe z próby; Me – mediana; Min. – wartość najniższa; Maks. – wartość najwyższa; IQR – zakres międzykwartylowy

Tabela 7. Statystyki podstawowe dotyczące wieku pacjentów z rozsiewem i bez rozsiewu

| Grupa | | \bar{x} | SD | Me | Min. | Maks. | IQR | Wartość p | |
|---------------|-----------------------|-----------|------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| Wiek pacjenta | bez rozsiewu (n = 68) | 68,81 | 7,95 | 68,00 | 53,00 | 87,00 | 65,00 | – | 74,00 |
| | z rozsiewem (n = 22) | 70,73 | 9,33 | 69,00 | 53,00 | 87,00 | 64,00 | – | 79,00 |

n – liczebność; \bar{x} – średnia; SD – odchylenie standardowe z próby; Me – mediana; Min. – wartość najniższa; Maks. – wartość najwyższa; IQR – zakres międzykwartylowy

pacjentów z rozsiewem był niski i wynosił jedynie 0,56%. Największa liczba pacjentów z przerzutami do kośćca występowała w grupie chorych ze stężeniem PSA > 100 ng/ml i GS ≥ 8.

Z wytycznymi EAU nie do końca zgadzają się De Nunzio i wsp. [7], z których doświadczenia wynika, że CART zaproponowany przez Briganti ma większą specyficzność (74%) i dodatnią wartość predykcyjną w porównaniu z zaleceniami EAU.

Na podstawie badania przeprowadzonego w Korei na 579 pacjentach Lee i wsp. [8] sugerują, że wykonanie scyntygrafii kośćca może być niezbędne u chorych ze stężeniem PSA między 10 ng/ml a 20 ng/ml. Zwracają oni uwagę na fakt, że pozytywny wynik scyntygrafii w przypadku niskich wartości stężenia PSA jest dużo częściej spotykany w populacji azjatyckiej w porównaniu z europejską czy północnoamerykańską.

W jednym z największych badań klinicznych Briganti i wsp. [8] oceniali częstość występowania przerzutów do kości u pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego, którzy byli kwalifikowani do prostatektomii. W wieloczynnikowej analizie jedynymi niezależnymi predyktorami rozsiewu do kośćca okazały się: stężenie PSA, stopień zaawansowania klinicznego guza i punktacja w skali Gleasona. Było to pierwsze badanie, które walidowało aktualne wytyczne EAU, AUA, NCCN i AJCC dotyczące wykonywania badania scyntygraficznego układu kostnego. Z przeprowadzonego badania wynika, że zalecenia wszystkich powyższych towarzystw są wysoce trafne (79,7–82,6%), jednakże zaproponowany przez Briganti i wsp. CART wykazuje wyższą dokładność (88%). Na podstawie osiągniętych wyników autorzy tego badania uważają, że wykonanie scyntygrafii kośćca może być ograniczone do pacjentów z umiarkowanym (GS ≤ 7, cT2/T3 i PSA > 10 ng/ml) i wysokim ryzykiem rozsiewu (GS 8–10). Takie kryterium pozwoliłoby pogodzić aspekt ekonomiczny z wysoką wykrywalnością przerzutów.

W drugiej grupie, która za punkt odcięcia uważa stężenie PSA całkowitego w surowicy równe 20 ng/ml, znajdują się McArthur i wsp. [3], którzy w przeprowadzonym badaniu klinicznym uzyskali 100-procentową negatywną wartość predykcyjną występowania przerzutów do kości u pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego, jeśli stężenie PSA wynosiło < 20 ng/ml, a punktacja w skali Gleasona < 8. W tej grupie chorych autorzy nie rekomendują wykonywania scyntygrafii kośćca.

Podobnie Kamaleshwaran i wsp. [4] sugerują, że scyntygrafia układu kostnego u niemających objawów pacjentów z nowo wykrytym rakiem prostaty i stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml może nie być wykonana, ponieważ jest mało prawdopodobne, by dała pozytywny wynik. Natomiast w przypadku chorych ze stężeniem PSA > 20 ng/ml lub wtedy, gdy występu-

ją objawy sugerujące zajęcie układu kostnego, bez względu na stężenie PSA w surowicy, wykonanie scyntygrafii kośćca jest uzasadnione.

W badaniu Tanaka i wsp. [5] częstość występowania przerzutów do kości rosła wraz z wiekiem pacjenta, stężeniem PSA w surowicy, stopniem zaawansowania klinicznego choroby i liczbą uzyskanych punktów skali Gleasona. Po wieloczynnikowej analizie jedynie stężenie PSA > 50 ng/ml i GS ≥ 7 okazały się niezależnymi predyktorami wystąpienia przerzutów do kości. Na podstawie wyników badań autorzy zaobserwowali, że częstość przerzutów do układu kostnego w przypadku chorych z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego i ze stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml oraz GS ≤ 6 jest niska i w tej sytuacji wykonywanie rutynowej scyntygrafii kośćca nie jest konieczne.

Również Moslehi i wsp. [9] w poszukiwaniu optymalnego kryterium wykonywania scyntygrafii kośćca u pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego przeprowadzili badanie naukowe, w którym potwierdzili, że jedynymi niezależnymi predyktorami rozsiewu raka do kośćca są stężenie PSA i fosfatazy alkalicznej (ALP). Wzięcie pod uwagę jednocześnie stężeń obu tych enzymów ma największą wartość w wykrywaniu przerzutów – 98,2% czułości i 48,6% specyficzności. Chociaż częstość występowania rozsiewu do kości u pacjentów ze stężeniem PSA < 20 ng/ml jest niska, to uwzględnienie w tym przypadku stężenia ALP może pomóc wykryć grupę chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów, a tym samym zwiększyć czułość metody.

WNIOSKI

Przerzuty do kości częściej występują u pacjentów z większym całkowitym stężeniem PSA w surowicy. W naszym badaniu u wszystkich pacjentów ze stężeniem PSA > 100 ng/ml rozkład znacznika w badaniu scyntygraficznym układu kostnego był nieprawidłowy. Żaden z przebadanych przez nas pacjentów ze stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml nie został zaklasyfikowany do grupy chorych z obrazem scyntygraficznym odpowiadającym przerzutom do kośćca. W związku z tym przyłączamy się do poglądu, który za punkt odcięcia uważa stężenie PSA całkowitego w surowicy równe 20 ng/ml. Powyżej tej wartości należy wykonać badanie scyntygraficzne układu kostnego u niemających objawów pacjentów z nowo zdiagnozowany rakiem gruczołu krokowego. Na podstawie zaprezentowanych danych należy podkreślić, że większość deklarowanych przez pacjentów dolegliwości bólowych lokalizuje się okołostawowo i przeważnie nie ma etiologii przerzutowej. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie

między wiekiem pacjentów bez rozsiewu i z rozsiewem choroby nowotworowej. Zamieszczenie na skierowaniu na badanie scyntygraficzne układu kostnego informacji o ostatnio oznaczonym całkowitym stężeniu PSA i chorobach mogących wpłynąć na wynik badania obrazowego ułatwia interpretację badania scyntygraficznego, zmniejszając liczbę wyników niejednoznacznych.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sanjaya IP, Mochtar CA, Umbas R. Correlation between low Gleason score and prostate specific antigen levels with incidence of bone metastases in prostate cancer patients: when to omit bone scans? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4973-4976.
2. Szot W, Kostkiewicz M, Zajac J i wsp. Prostate cancer in patients from rural and suburban areas – PSA value, Gleason score and presence of metastases in bone scan. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21: 888-892.
3. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol* 2012; 85: 390-394.
4. Kamaleshwaran KK, Mittal BR, Harisankar CN i wsp. Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med* 2012; 27: 81-84.
5. Tanaka N, Fujimoto K, Shinkai T i wsp. Bone scan can be spared in asymptomatic prostate cancer patients with PSA of ≤ 20 ng/ml and Gleason score of ≤ 6 at the initial stage of diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1209-1213.
6. Briganti A, Passoni N, Ferrari M i wsp. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010; 57: 551-558.
7. De Nunzio C, Leonardo C, Franco G i wsp. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of a novel risk stratification tool. *World J Urol* 2013; 31: 365-369.
8. Lee SH, Chung MS, Park KK i wsp. Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA ≤ 20 ng/ml? *Urol* 2012; 30: 265-269.
9. Moslehi M, Cheki M, Salehi-Marzijarani M i wsp. Predictors of bone metastasis in pre-treatment staging of asymptomatic treatment-naïve patients with prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013; 32: 286-289.