文章编号:1000-5404(2013)15-1545-03

专家述评

前列腺特异性抗原筛查前列腺癌:继续深入或时代终结



周占松 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军泌尿外科研究所)

[关键词] 前列腺癌;PSA;筛查
[中图法分类号] R737.25 [文献标志码] A

Prostatic specific antigen for prostate cancer screening: Going further or time over

Zhou Zhansong (Institution of Urology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Prostate cancer is a popular malignant tumor in old males. Serum prostatic specific antigen (PSA) testing and digital rectal examination (DRE) have been considered the accepted method to screen prostate cancer in early stage. However, an elevated serum level of PSA can be caused not only by prostate cancer, but also by some benign prostate diseases, such as benign prostatic hyperplasia and prostatitis. Furthermore, a low level of PSA cannot exclude prostate cancer completely. In 2009, the middle-time results of two largest-scale clinical trials (PLCO and ERSPC) in the world provided controversial conclusions of PSA for prostate cancer screening. From then on, the debates on PSA testing have been continued. Although the final conclusion is still unclear, it provides an opportunity to rescan the significance of PSA test.

[**Key words**] prostate cancer; prostatic specific antigen; screening

Corresponding author: Zhou Zhansong, E-mail: zhouzhansong@sohu.com

前列腺癌是老年男性常见恶性肿瘤,发病率在世界范围内位于男性恶性肿瘤的第2位,所有肿瘤的第5位[1]。前列腺癌发病率有明显的地理和种族差异,美国和欧洲明显高于亚洲及北非地区[2-6]。亚洲前列腺癌的发病率近年来呈现明显上升趋势。我国2002年前列腺癌发生率由1993年的1.71/10万男性人口升至3.4/10万男性人口,增加了近1倍[7]。肿瘤的早期发现是决定肿瘤治疗效果的重要因素。前列腺特异性抗原(prostatic specific antigen,PSA)联合直肠指检(directeral rectun examination, DRE)是目前公认的早期发现前列腺癌最佳的初筛方法。世界范围内的多个国家和地区的前列腺癌诊治指南均推荐50岁以上男性每年应接受例行DRE和PSA检查。对于有前列腺癌家族史的男性人群,应该从45岁开始进行每年1次的检查[8-10]。近年来,针对PSA是否应该继续应用于前列腺癌的筛查出现了激烈的争论,现将相关问题作一述评。

1 PSA与前列腺癌筛查

1.1 原理

正常的前列腺导管系统周围存在着一种血-上皮之间的屏障,避免前列腺上皮产生的PSA直接进入血液,从而维持了血液中PSA的低浓度。前列腺发生癌变时血-上皮之间的屏障被破坏,同时前列腺肿瘤细胞分泌的PSA增多,导致血清中PSA升高。基于此,临床上认为PSA大于4 ng/mL的患者,前列腺发生癌变的危险性增加。但前列腺的其他非恶性病变也可引

[通信作者] 周占松,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。中华医学会泌尿外科学分会基础研究学组委员,全军泌尿外科专业委员会副主任委员,全军泌尿外科专业委员会尿控学组组长,重庆市中西医结合男科学专业委员会副主任委员,重庆市性医学专业委员会副主任委员,重庆市男科学委员,《局解手术学杂志》常务编委,《第三军医大学学报》编委,《临床医学检验》杂志编委。主持国家自然科学基金3项,军事课题1项,重庆市自然科学基金1项,重庆市攻关课题2项,医院临床创新基金1项;以第一完成人授权国家发明专利2项,实用新型专利2项,参编专著2部。以第一作者及通信作者发表国外SCI论文12篇、统计源论文30余篇。主要从事前列腺疾病与排尿功能障碍性疾病的基础与临床方面的研究。E-mail:zhouzhansong@sohu.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130708.1135.001.html(2013-07-08)

起血清 PSA 升高,如前列腺炎症、前列腺增生、急性尿潴留、前列腺按摩等,导致单纯的血清总 PSA 值难以区分良性和恶性的 PSA 升高。因此,近年出现了一些新的区分指标,如游离态 PSA(fPSA)的应用[11]、结合态 PSA(cPSA)[12]、PSA 密度[13]、PSA 速度[14]等,对于判断 PSA 是恶性或良性升高有一定的鉴别意义。

1.2 存在的问题

即使出现了上述新的指标,PSA 应用于前列腺癌筛查仍然存在下列问题:①PSA 检测仍然无法完全区分良性或恶性 PSA 升高。②大部分前列腺癌为惰性肿瘤,具有缓慢的生长方式和低度的侵袭行为,不威胁生命,真正的致死率仅为 3%。PSA 无法区分进展迅速、高度恶性的和进展缓慢、非致命性的前列腺癌。③PSA 小于 4 ng/mL 的患者不能完全排除前列腺癌[15]。④筛查可能导致过度检查和治疗,不良反应和并发症增多,加重患者的焦虑情绪,增加医疗费用。

2 PSA 用于前列腺癌筛查的争议

针对 PSA 在筛查前列腺癌中存在的问题,国际上开展了相关的临床研究。其中欧洲前列腺癌筛查随机研究(European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC)和美国国立癌症研究所进行的前列腺、肺、结直肠和卵巢癌筛查试验(the Prostate、Lung、Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO)是目前国际上规模最大的两项多中心、随机、前瞻性临床对照研究,但两者中期研究结果相反。PLCO 前列腺癌的 7 年随访结果[16]提示 PSA 筛查并不能筛选和降低 55 岁以上男性死亡率,同时导致了过度诊断和治疗。基于此,2010 年 3 月 9 日,亚利桑那大学医学院免疫与病理学系教授、PSA 的发现者 Richard Ablin 教授在《纽约时报》上发表了一篇题为《关于前列腺的重大错误》的评述性文章[17],指出自 1994 年,PSA 经 FDA 批准作为前列腺癌检测的最常用指标以来,全美每年用于 PSA 筛查的单项费用已超过 30 亿美元,但该检测对前列腺癌的预测效率"几乎不比投掷硬币决定更高"。改变这种以 PSA 来筛查前列腺癌的手段,"将为美国国家医疗体系节省大量的费用"。目前唯一的局限性前列腺癌外科治疗的随机研究显示[18],随访第 10 年,被研究者的前列腺癌病死率下降了 5.8 个百分点,但其代价是每减少 1 例患者死亡需要治疗 15 例 10 年内并无死亡风险的前列腺癌患者。该研究结果支持 PSA 不应继续作为前列腺癌的筛查指标在全世界广泛应用。

ERSPC 是一项在 8 个欧洲国家同时开展的多中心大型的随机对照试验,总共纳入了年龄 50~74 岁的 182 160 例男性,其中一半的男性接受每 4.2 年 1 次的 PSA 检查,另一半患者则不进行任何干预。研究主要指标为前列腺癌患者的死亡率。其 9 年研究结果[19]显示 PSA 筛查前列腺癌可以使前列腺癌相关病死率总体下降 20%,而且筛查可以使人心安:在癌症早期检测中不仅能筛查出前列腺癌患者,而且能够选择出几年之内不需要检测的人群:PSA <1.0 ng/mL、年龄 50~65 岁的男性被认为是前列腺癌发病风险非常低的人群,瑞典的试验认为 3 年内不需再次筛查;荷兰的试验认为再次筛查的时间可以长达 8 年。2012 年该试验报道了随访 11 年的研究结果[20],提示接受 PSA 检查的患者有 299 例死于前列腺癌,而未接受 PSA 筛查的患者有 462 例患者死于前列腺癌。可见,接受 PSA 可以降低患者约 20% 的死亡风险。在校正了选择偏倚以后,PSA 筛查可以降低患者约 30% 的死亡风险。研究还发现,为了阻止 1 例前列腺癌患者死亡,需要对 1 055 名健康个体进行筛查,对于筛查确诊的人群,需要对 37 例患者进行治疗。发现 PSA 普查可以显著减少前列腺死亡率,但并不能减少全因死亡率。

针对上述两个临床试验的研究结果,国际上泌尿外科研究学者展开了大量的分析和讨论。有学者认为 PLCO 研究报道的是阶段性的结果,而非最终结论。如果根据其中期结果,就决定放弃 PSA 用于前列腺癌的筛查,将导致患者放弃可能挽救生命的检查和治疗。前列腺癌根治术后复发和死亡的平均间隔时间是 13 年,因此 7 年的随访结果,不能判断前列腺癌的病死率[21]。PSA 筛查可减少晚期进展性前列腺癌的死亡风险,因此其应作为前列腺癌的筛查指标,继续深入[22]。但更多学者认为,应该重视 PSA 应用于前列腺癌筛查所导致的过度诊断和治疗等风险,尤其是过度治疗可能严重影响部分患者的生活质量[23]。对 ERSPC 随访 11 年的结果进行进一步分析,发现从筛查中获益的生存质量调整后生存时间比预期少了 23%[24],与收益相关的前列腺癌特异性的病死率和姑息治疗需求的减少同时低于预期,导致这一结果的重要原因就是筛查前列腺肿瘤导致的过度诊断和过度治疗的副作用。

3 临床医师的思考

PSA 应用于前列腺癌筛查的争论虽然尚无最终结论,但相关研究结果提示临床医师应该减少对 PSA 检测的"盲从"。比如临床上遇到的 PSA 检测结果高于 10 ng/mL 的老年良性前列腺增生患者,其中相当大比例的患者经直肠指肛、直肠前列腺超声和前列腺增强磁共振检查均不提示有前列腺癌。根据我国良性前列腺增生诊治指南,这类患者应该行经直肠前列腺穿刺活检,结果阴性的患者,应在 2~4 周后复查 PSA,仍然偏高的患者应再次行穿刺活检,必要时行第 3 次穿刺活检。但其中相当大比例的患者最终病理检查结果为良性前列腺增生。针对这一类患者,选择经尿道前列腺汽化电切术解除梗阻的同时,行经直肠前列腺穿刺活检术,根据术后病理结果再确定是否需要行前列腺癌的相关治疗,在很大程度上既可以减少患者对明确诊断前这段时间的忧虑,又可以避免过度诊断和治疗。

临床最理想的前列腺癌筛查方法应该是一种或几种检测联合,能够早期发现高危需要立即积极治疗的前列腺癌患者,但在这样的方法出现之前,对于希望筛查前列腺癌的患者,PSA 检测仍是最值得推荐的方法。关于前列腺癌筛查的争论焦点,

不应该放在PSA检测本身,而应该关注如何解读检查结果和确定治疗方案。若建议和解释恰当,PSA检测可能为诊断、风险评估以及治疗后监测等提供基本信息;PSA作为前列腺癌治疗的效果判断指标,可能比被作为筛查指标更适合于PSA的本身作用。临床工作中,我们应该尽量避免过度诊断和过度治疗。

4 展望

寻找一种优于PSA的前列腺癌筛查方法是目前研究热点之一。新近研究发现受雄激素调节的TMPRSS2基因与ETS家族的转录因子融合,尤其是与ERG基因在大多数前列腺癌患者中发生融合[25],使得T/E融合基因成为近年来前列腺癌研究的新兴热点。进一步的体内及体外实验均证实T/E融合基因有重要的促进肿瘤生长的生物活性[26],其表达是前列腺癌特异的,因此T/E融合基因有望成为前列腺癌的特异性标志,值得进一步研究。

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, *et al*. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Crawford E D. Epidemiology of prostate cancer[J]. Urology, 2003, 62(6 Suppl 1): 3-12.

[3] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence, and mortality. Part I: international comparisons [J]. BJU Int, 2002, 90(2): 162-173.

[4] Gronberg H. Prostate cancer epidemiology[J]. Lancet, 2003, 361 (9360): 859-864.

[5] 孙颖浩. 我国前列腺癌的研究现状[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 25(2): 77-80.

[6] Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al*. Cancer statistics 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.

[7] 全国肿瘤防治研究办公室、全国肿瘤登记中心、卫生部疾病预防控制局. 中国肿瘤登记年报2004[M]. 北京: 中国协和医科大学, 2004: 365.

[8] Mohler J L, Armstrong A J, Bahnson R R, *et al*. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(9): 1081-1087.

[9] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al*. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2011, 59(4): 572-583.

[10] 那彦群, 叶章群, 孙光. 2011版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[11] Grossklaus D J, Smith J A Jr, Shappell S B, *et al*. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA[J]. Urol Oncol, 2002, 7(5): 195-198.

[12] Martin B, Cheli C, Pollard S, *et al*. Similar age-specific PSA, complexed PSA, and percent cPSA levels among African-American and white men of southern Louisiana. Prostate-specific antigen[J]. Urology, 2003, 61(2): 375-379.

[13] Saema A, Kochakarn W, Lertsithichai P. PSA density and prostate cancer detection[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(5): 661-666.

[14] Vickers A J, Brewster S F. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer[J]. Br J Med Surg Urol, 2012, 5(4): 162-168.

[15] Crawford E D, Moul J W, Rove K O, *et al*. Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone[J]. BJU Int, 2011, 108(11): 1743-1749.

[16] Andriole G L, Crawford E D, Grubb R L 3rd, *et al*. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1310-1319.

[17] Ablin R J. The Great Prostate Mistake[M]. New York: The New York Times, 2010.

[18] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, *et al*. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(19): 1977-1984.

[19] Schroder F H, Hugosson J, Roobol M J, *et al*. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1320-1328.

[20] Schroder F H, Hugosson J, Roobol M J, *et al*. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up[J]. N Engl J Med, 2012, 366(11): 981-990.

[21] Catalona W J. Prostate-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2009, 361(2): 202.

[22] Schroder F H, Hugosson J, Carlsson S, *et al*. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)[J]. Eur Urol, 2012, 62(5): 745-752.

[23] Gulati R, Mariotto A B, Chen S, *et al*. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64 (12): 1412-1417.

[24] Heijnsdijk E A, Wever E M, Auvinen A, *et al*. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening[J]. N Engl J Med, 2012, 367 (7): 595-605.

[25] Wang J, Cai Y, Yu W, *et al*. Pleiotropic biological activities of alternatively spliced TMPRSS2/ERG fusion gene transcripts[J]. Cancer Res, 2008, 68(20): 8516-8524.

[26] Wang J, Cai Y, Shao L J, *et al*. Activation of NF-{kappa}B by TMPRSS2/ERG Fusion Isoforms through Toll-Like Receptor-4 [J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1325-1333.

(收稿:2013-01-05;修回:2013-03-11)

(编辑 龙 亮)