

癌症筛查争议再起

美推迟乳腺癌筛查起始年龄，BMJ 论文质疑总死亡降低缺证据

▲ 本报记者 赵佩

尽管筛查是降低癌症相关死亡率的重要方法，但因其假阳性结果造成的不必要活检、过度诊疗等，一直是热议话题，对筛查是否真正有效的质疑越来越多。

2015年10月，美国癌症协会（ACS）更新的乳腺癌筛查指南，推荐平均风险女性从45岁起进行每年1次的乳房X线筛查，而2003年ACS指南的推荐是从40岁开始。近日，美国预防服务工作组指南，对于40~49岁女性不再推荐接受乳房X线筛查。

《BMJ》发表的两篇论文中，研究者更是直接质疑癌症筛查是否真的可挽救生命。Gerd Gigerenzer 指出，癌症筛查的好处被夸大而弊端被掩饰，如会用“预防”来代替“早期发现”，误导公众认为筛查可降低癌症的发生率；提高5年生存率被错误解释为降低死亡率；告知公众筛查可“挽救”生命却不提及癌症筛查可降低总体死亡率缺乏证据等。

USPSTF 指南：40~49 岁女性不再推荐接受乳房 X 线筛查

近日，美国预防服务工作组（USPSTF）公布了乳腺癌筛查指南的最终版本，指南推荐筛查依照年龄分层进行。（Ann Intern Med.2016年1月12日在线版）

该指南适用于未患乳腺癌、之前未确诊存在高风险病灶、没有基因突变导致的高风险乳腺癌水平、没有乳腺癌家族史、年轻时无进行过胸部放疗史的无症状女性。该指南的公布再次引起了肿瘤界的广泛争论，美国放射学会主席 Debra Monticciolo 和乳腺影像学学会前主席 Murray Rebner 认为，依据40~49岁女性不再推荐接受乳房X线筛查的举措，这有可能导致美国每年有上万女性发生致命后果，应继续推荐女性从40岁开始进行每年1次乳房X线筛查。

40~49 岁 推荐在充分告知的情况下基于女性的经济水平，个人喜好和健康史进行个体化决策（C级推荐）；

50~74 岁 推荐每2年1次乳房X线筛查（B级推荐）；

≥ 75 岁 需要更多的研究，目前科学上的证据不足以支持推荐或是反对（对于证据不足的I级声明）。

BMJ：质疑筛查可挽救患者生命

近日，《BMJ》杂志发表的两篇论文，研究者就癌症筛查是否可挽救患者生命展开了讨论。研究者 Vinay Prasad 讨论了总体死亡率是否应作为癌症筛查的基准，同时呼吁提供癌症筛查更高水平的证据；另一篇作者 Gerd Gigerenzer 则表示，与其倾注大量资源开展研究证实总死亡率轻微下降，还会给大量人群带来不利影响，不如开诚布公，告知公众需要筛查多少人，才能得到所谓的筛查获益，不要迂回游说人们接受筛查。（BMJ.2016,352:h6080；BMJ.2016,352:h6967）

癌症筛查基于的假设是：癌症筛查可降低癌症特异性死亡率，进而可降低总死亡率。但 Prasad 指出，这些假设迄今尚未被实践所证实，其原因有：一是这些筛查研究效力不足以捕捉到总死亡率的微小获益；二是筛查的不利影响，如假阳性结果导致不必要的活检、过度诊断和干预

治疗等，一定程度上削弱了疾病特异死亡率下降的效应。真正说筛查可挽救生命，应是基于筛查可降低总死亡率，但目前研究还达不到这一目标。

美国国家肺癌筛查试验数据显示，相对胸片检查，低剂量螺旋CT筛查可将肺癌死亡率降低20%，总死亡率相对降低6.7%，而总死亡绝对风险仅降低0.46%。虽CT筛查每年可避免1.2万例肺癌死亡事件的发生，但同时也应注意到阳性筛查结果带来了2.7万例筛查并发症的发生。因此，肺癌特异性死亡的降低不能解释为总死亡有获益。

研究者强调，医患之间应进行知情讨论，在获悉所有的潜在利弊后，无论患者作出何种选择，医生都应支持。

美国临床肿瘤学会（ASCO）专家表示，ASCO支持癌症筛查，但筛查并不完美，筛查是降低癌症相关死亡率的重要办法，但并非每个人都能从中受益。

Elecsys® ProGRP 多中心评估研究推动肺癌多学科诊疗发展

日前，在肿瘤标志物大师班交流会上，北京协和医院呼吸内科张晓彤教授与多位国内外检验、肿瘤领域专家就胃泌素释放肽前体（ProGRP）的临床研究进展进行了深入探讨，分享了发表在2015年《ClinicaChimicaActa》（《临床化学学报》）上的“ProGRP作为肺癌诊断新型标志物的多中心评估研究”结果，旨在为开展ProGRP应用、多学科综合改善肺癌患者管理提供切实指导。

国际多中心研究一期结果发表证实 ProGRP 重要临床价值

作为一项由六大医学中心联合开展的国际前瞻性试验，“ProGRP作为肺癌诊断新型标志物的多中心评估研究”选取了包括荷兰癌症研究所、西班牙巴塞罗那大学附属医院研究所在内的四家欧洲医院，以及北京协和医院和首都医科大学宣武医院作为研究点，全面评估ProGRP检测精密度、稳定性、方法学比较及其在肺癌诊断和鉴别诊断中的临床价值，旨在建立欧洲和中国表面健康人群参考值。该研究采用了罗氏诊断Elecsys®ProGRP检测，其抗体设计采用针对ProGRP第48~52个氨基酸和第57~61个氨基酸的单克隆抗体，避开了凝血酶酶切位点。

多中心研究第一阶段成果证实，ProGRP是小细胞肺癌（SCLC）诊断和鉴别诊断的

首选血清标志物；ProGRP特异性为95%时，选择84 pg/ml作为截断值，其对SCLC和NSCLC鉴别诊断敏感性可达78.3%，曲线下面积（AUC）为0.90。随着疾病进展，ProGRP亦有不同表现，印证了不同水平ProGRP患者整体预后存在差距。

此外，Elecsys®ProGRP检测使用血清、血浆样本所获结果相关系数达0.97，甚至在<300 pg/ml低水平范围内也相关性优秀。不同贮存条件下，血清和血浆样本ProGRP检测结果均稳定性良好。研究显示，Elecsys®ProGRP检测拥有良好的精密度，其变异系数（CV）为2.2%~6.0%，电化学发光平台与其他平台间检测结果相关性良好。目前，除Elecsys®ProGRP外暂无其

他检测手段可同时满足血清和血浆样本检测。罗氏诊断为临床提供了更为全面的肺癌标志物联合检测菜单，ProGRP检测结合细胞角蛋白19片段（CYFRA21-1）、神经特异性烯醇化酶（NSE）以及癌胚抗原（CEA），可有效提高诊断敏感性和特异性。

张晓彤教授表示：“第一阶段多中心研究成果帮助确定了中国和欧洲表面健康人群参考范围，证实了ProGRP对SCLC鉴别诊断的重要意义。当前，我们正在对ProGRP及其他血清肿瘤标志物在肺癌患者治疗和随访中的医学价值进行第二阶段研究，以期获得更多具有说服性的循证医学支持数据，并已在第16届世界肺癌大会上与业内专家交流了初步临床研究结果。”

二期研究将为 ProGRP 疗效监测与预后评估提供循证医学证据

“一期研究和先前其他临床研究已证实ProGRP在SCLC中存在高表达，与临床具有相关性，因此，ProGRP多中心二期临床研究主要包括临床疗效监测与整体预后评估，判断ProGRP水平在化疗过程中与CT筛查的相关性。”张晓彤教授指出。

二期研究前瞻性地留取SCLC患者治疗前ProGRP水平的血浆或血清以及每个治疗周期前的血液标本，以进行ProGRP检测。根据治疗中心常规CT检测结果，与ProGRP进行对比，并采取ROC分析法评估ProGRP水平和CT疗效二者相关性，同时建立生存分析模型判断治疗前及一线化疗治疗结束后ProGRP水平与患者整体生存情况是否相关。

结果显示，82%患者治疗前ProGRP基础水平高于100 ng/ml，AUC达84.0%（特异性44.8%，敏感性87.5%）时，其ProGRP下降水平和治疗效果明显相关，可提示治疗有效。18%患者治疗前ProGRP基础水平低于100 ng/ml，

ProGRP下降水平和治疗效果相关性不足，不能作为独立预测因子。

研究发现，第一周期化疗治疗后，ProGRP变化水平与两周期后常规CT检查水平明显相关，且对CT疗效存在提示作用，ProGRP水平可比CT更早反映患者疗效。此外，ProGRP还可帮助判断整体预后。初始治疗时，ProGRP水平越高，提示预后越差，而治疗结束后的ProGRP水平比初始治疗的水平对临床预测更为有效，一线治疗结束后ProGRP水平对预后具有显著影响。

张晓彤教授表示：“研究初步证实，ProGRP初始治疗水平及一线治疗后的水平能够与患者整体预后相关，ProGRP在临床诊断、鉴别诊断、疗效评估以及预后随访中均有重要作用。肺癌等肿瘤患者需临床实验室、检验科医生等多学科合作、综合管理。随着新检验技术的发展，ProGRP也将为临床肺癌治疗，尤其是SCLC患者管理带来更大便利，为患者长期随访和整体预后评估提供有效帮助。”