

《新英格兰医学杂志》发表美国 PSA 筛查启示 PSA 筛查：惹祸还是拯救生命？

PSA 检出前列腺癌是慢性病

美国于20世纪80年代末和90年代初广泛开展 PSA 筛查。虽然 TURP 检出的前列腺癌发病率下降了50%，但前列腺癌总发病率却在6年内（1986~1992年）翻倍（图1）。前列腺癌发病率的这一激增在美国历史上前所未见，凸显了诊断操作对报告的癌症发病率的影响。

因此，前列腺癌死亡率的增加很可能反映了名义上的增加，而非该疾病所致死亡的真实增加。如果上述增加在很大程度上是虚假的，那么之后的下降也一定有一部分是虚假的，实际上反映的是 TURP 的总体减少，以及不再对预期寿命有限的男性进行积极的 PSA 筛查。

为了减轻这些影响，我们认为计算前列腺癌死亡率的下降情况时最好采用1950~1970年这一基线，计算结果下降37%。但下降37%仍然相当可观，我们需要对其做出解释，其中最简单的解释是 PSA 筛查。

在过去30年，对

PSA 筛查发现的前列腺癌的自然史有了重要了解。尸检证明，有大量可检出但实际未发现的前列腺癌：在死于其他原因的60岁以上男性中，一半以上有前列腺癌的病理证据。超声引导下经直肠穿刺活检术的出现，并结合多样本采集使发现之前未发现的上述前列腺癌人群。通过 PSA 检出前列腺癌的许多男性之后存活了15~20年，接受的治疗通常很少且许多人最终死于其他原因。

因此，通过 PSA 检出的大多数前列腺癌更像是慢性病，而非侵袭性恶性肿瘤。PSA 筛查发现的大多是分化良好的前列腺癌；而常致人死亡的低分化前列腺癌却很少被发现。事实上，一些分化程度最低、致死程度最高的前列腺癌患者的 PSA 水平正常。



关联阅读全文
扫一扫

PSA 筛查频率惹的祸？

迄今主要有3项关于 PSA 筛查的随机试验，其中结果最好的是 ERSPC 研究，而美国观察到的37%的前列腺癌死亡率降幅超过了 ERSPC 研究中观察到的降幅（图2）。临床医师一般会做出相反预期：即试验中观察到的效应在临床实践中将会减小，这也就是疗效和效果之间的区别。此外，另外两项随机试验表明，对于 PSA 筛查所发现的大多数前列腺癌患者而言，经过前列腺切除术或放疗后，死亡风险充其量有微小降低（无统计学意义），且上述风险降低需要10年以上才能显现。但前列腺癌死亡率在 PSA 筛查开始后不久即开始下降。这些现象该如何解释？

观察结果分别来自 ERSPC 研究和引入 PSA 筛查后的美国一般人群。美国人群的死亡率变化是相对于1950~1970年的基

线进行计算，转移性前列腺癌的发病率变化是相对于20世纪80年代末的基线进行计算。

PSA 筛查的引入与转移性前列腺癌发病率的显著下降相关，从每10万男性中约28例下降至约11例。但临床实践中的降幅为何超过试验中的降幅？可能的解释是 PSA 筛查的频率。在欧洲的上述试验中，筛查频率是每2~4年1次，而美国的筛查频率一般是每年1次。

ERSPC 研究中的另一项指标也说明了诊断过程的变化所产生的影响（图2）：高龄男性的前列腺癌发病率下降。在男性年轻时多检出的一些前列腺癌转化成了老年时较少的前列腺癌，这证明老年时注定会出现的一些前列腺癌事实上在之前已经检出。

与20世纪90年代初的峰值相比，美国的前列腺癌死亡率已从每10万男性中39例降至19例，基本下降了一半。虽然所有人都认为死亡率下降是好消息，但在死亡率下降的原因却有很大分歧。这一争论对于前列腺特异性抗原（PSA）筛查的未来具有深远意义。

事实上，在20世纪七八十年代初，泌尿科医师为了治疗老年男性的良性前列腺肥大而实施的经尿道前列腺切除术（TURP）越来越多，送到病理科的前列腺切除标本也增多，偶然检出的前列腺癌也增多，因此被发现的前列腺癌的发病率逐渐上升。

到1986年时，有一半前列腺癌是通过 TURP 检出。在老年男性这一死亡相对常见的年龄组中，前列腺癌诊断率的提高导致了更多的死亡被归因于前列腺癌，这一现象被称为“黏性”诊断偏倚。（N Engl J Med 4月16日在线版）

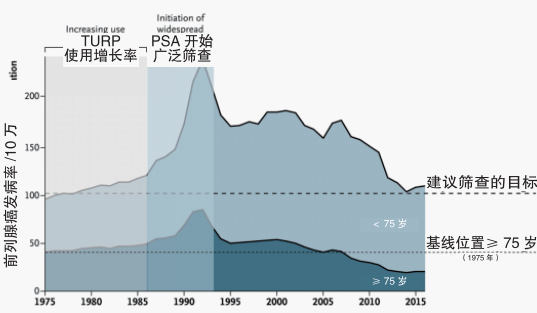


图1 1975—2016年的美国前列腺癌发病率

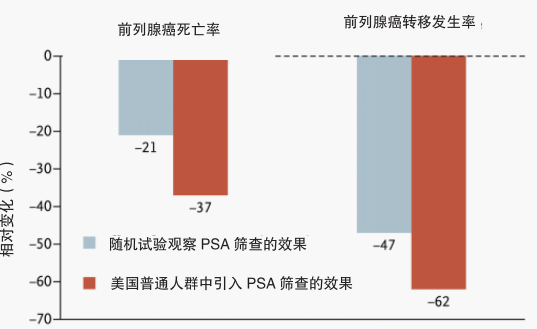


图2 ERSPC 研究与临床实践相比，两项疾病负担指标的相对变化

为什么不主张筛查？

PSA 筛查是医疗领域中过度诊断和过度治疗的典型案例。此外，通过前列腺癌死亡率降低来评价 PSA 筛查可能具有误导性。癌症特异性死亡率的降低并不能可靠地转化为寿命的延长，延长寿命需要降低全因死亡率。当然，寿命长短并不是唯一重要的结局，生活质量同样重要。如果筛查有助于避免转移性前列腺癌可能伴发的疼痛，这将改变我们的计算结果，但并无明确证据表明它通常可以做到这一点。此外，生活质量问题还有另外一个方面。前列腺癌治疗本身会导致相当多的疾病：手术和放疗可导致

阳痿以及肠道和膀胱问题；抗雄激素治疗会导致潮热、耐力下降和代谢综合征。接受治疗和未接受治疗的男性究竟谁的生活质量受到更大影响还有待讨论。

总而言之，作者将继续反对当前的 PSA 筛查，尤其是在这个以诊疗量为导向的医疗体系下。但是作者表示，他们得立场反映了一种价值判断，即少数人显著获益，而更多的人则承受了不必要的活检、手术和经济压力。由于没有可以比较上述利弊的指标，因为它们风马牛不相及。因此，目前并无可以产生单一“正确”答案的计算或决策模型。

医生不能只关注 PSA 值

如果要在进行筛查的情况下达到这一目标值，需要为活检设立更高的阈值。4 ng/ml 这一传统 PSA 阈值是为了提高前列腺癌检出率。这一阈值过低，检出了太多并无临床意义的低级别前列腺癌。采用较高的活检阈值不仅可以减少过度诊断，还可以减少活检及相关危害。

对于专科医师一定要采用更精确、更复杂的方法。泌尿科医师不能只关注 PSA 值，在诊断疾病时还要关注时间。PSA 值随年龄增长；关键问题是增长多少，是线性增长

还是指数增长。活检阈值应同时考虑时间和年龄，因此会产生一个纳入检测中的复杂算法。例如进行更复杂的 PSA 检测、根据前列腺体积进行校正以及仅对磁共振成像中的可见病变进行活检，可进行进一步改进。

作者认为，最好能够通过随机试验了解筛查策略的效果。但筛查试验需要付出巨大努力，即对成千上万男性进行10年或更长时间随访，原因是前列腺癌死亡这一主要结局的发生率极低，而试图达到的效果又极小。

《医师报》秦苗 编译

专家点评

PSA 筛查任重道远 中国应该走好自己的路

▲上海复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 秦晓健

不管是来源于 PSA 筛查本身，还是早期辅助激素治疗，美国前列腺癌死亡率的下降是切实的，而且都是 PSA 筛查引发的后续结果；任何筛查手段都伴随着或多或少的过度诊断和过度治疗，但这是筛查本身的缺陷，虽然 PSA 筛查不完美，但是目前还没有更好的筛查手段，更不能否认其在降低前列腺癌死亡率方面的价值。

事实上，对于 PSA 筛查的态度，在美国的学术界也有争议；在2012年美国预防服务工作组作出不推荐 PSA 筛查的建议后，美国多地发现前列腺癌检出率下降，伴

随着高危和转移性前列腺癌所占比例的增加，2018年，美国预防服务工作组建议对于55~69岁的男性，就诊者与医生应基于家族史、种族、并存症状、就诊者对于筛查与疗效利弊的价值观、以及其他医学需要，充分沟通 PSA 筛查的利弊后个体化决定是否进行筛查。目前国际各大指南，对于前列腺癌的 PSA 筛查还是持肯定态度，只是适用方式略有不同。

不要忘了，30年前，当直肠指检是仅有的诊断方法时，美国初诊前列腺癌患者中30%~35%有骨转移，45%~50%有淋巴结侵犯，这种情况比

今日的中国好不了多少；众所周知，分期，或者有没有转移，是前列腺癌最重要的预后因素，转移患者的五年生存率不超过30%，而局限性及区域性的前列腺癌五年生存率均接近100%；正是 PSA 筛查，使美国前列腺癌新发患者中，无论种族，均只有4%~5%的转移性病例，这才可能实现“2012~2016年，美国因为前列腺癌死亡的中位年龄高达80岁”，这不是“拯救生命”是什么？

作者提出，“我们需要一个发病率目标值，即“勿超过”的发病率基准。目前的前列腺癌发病率与1975年

基本相同，每10万男性中约100例。我们应将这一数值作为发病率目标值。”“如果要在进行筛查的情况下达到这一目标值，我们需要为活检设立更高的阈值”。不检测，就没有发生，这种选择似曾相识，可以尊重，但不接受。

另外，我们不能忽略重要的两点：一是这些数据来源于美国人群，二是他们在讨论的是当下的情形，无论哪一点，都不能轻易地适用到其他国家和地区，中国应该审视，有自己的思考，有自信的实践，而不能照单全收。