

· 综 述 ·

前列腺癌早期诊断策略

韩 嫔*, 杨占清, 李子建, 刘元东

(济南军区疾病预防控制中心疾病监控科, 济南 250014)

【摘 要】 前列腺癌是一个值得关注的危及男性生活质量甚至生命的健康问题。前列腺癌发病隐匿, 进展缓慢, 早期诊断预后好。目前我国前列腺癌早期诊断率低, 病死率高, 需要通过进行包括病例对照研究、随机跟踪调查等大规模流行病学调查, 发现我国前列腺癌发病的特殊危险因素, 尽早制定出适合我国人群前列腺癌早期诊断指南, 为普通群众和临床医生提供关于前列腺癌早期诊断的最新、最全面的信息和权威的指导, 提高前列腺癌早期诊断的科学性、有效性。

【关键词】 前列腺肿瘤; 抗原, 前列腺; 早期诊断

【中图分类号】 R730.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00051

Strategies for early diagnosis of prostate cancer in China

HAN Ping*, YANG Zhanqing, LI Zijian, LIU Yuandong

(Department of Disease Surveillance, Center of Disease Prevention and Control, Ji'nan Military Command, Ji'nan 250014, China)

【Abstract】 Prostate cancer is an important health concern for male population in China and deserves great attention. The onset of prostate cancer tended to be insidious and it developed slowly. The early diagnosis of prostate cancer may achieve satisfactory outcome. Currently, prostate cancer has low early detection rate and high mortality. Large scale epidemiological survey is necessary to screen out the specific risk factors of prostate cancer, including case-control study, randomized follow-up visit *etc.* We need a guideline for early diagnosis of prostate cancer suitable for Chinese population to improve the sensitivity and specificity of early diagnosis of prostate cancer in China.

【Key words】 prostate cancer; antigen, prostate; early diagnosis

在我国, 恶性肿瘤已经成为农村人口第一死亡原因、城镇人口仅次于脑血管疾病的第二死亡原因。尽管人们早已认识到预防恶性肿瘤的发生比积极的治疗方案更加经济有效, 但是由于肿瘤的发病危险因素多种多样, 确定和实施有效的干预措施似乎比其他任何疾病都更加困难。恶性肿瘤的进展过程具有鲜明的特点, 不同发展阶段的恶性肿瘤预后具有明显差别。因此, 早期发现和诊断恶性肿瘤是目前降低死亡率最为有效的途径。

1 前列腺癌早期诊断的重要意义

2009 年美国有 192 000 人被诊断患有前列腺癌, 27000 将死于前列腺癌^[1]。大多数前列腺癌发病隐匿, 早期没有任何症状, 往往在转移后才被发现。美国癌症学会 (American Cancer Society, ACS) 2001 年制定了前列腺癌的早期诊断指南, 并在 2010 年进行了更新^[2]。这个指南在总结了大规模流行病学调查结果的基础上, 为公众和临床医生提供了关于前列腺癌早期诊断的最新最全面的信息和权威的

指导。

2004 年, 根据国际癌症研究所公布的资料显示, 中国人前列腺癌发病率为 $1.6/10^5$, 而移民美国的华人发病率高达 $80.4/10^5$ ^[3], 仅用种族的差异不能够解释我国目前前列腺癌发病率远低于欧美国家的情况, 某些生活环境因素的改变完全有可能使我国前列腺癌的发病率迅速上升。更值得关注的是, 我国前列腺癌的病死率远远高于美国, 美国白人前列腺癌的发病率高达 $159.9/10^5$, 病死率仅为 0.17, 早期诊断率高达 80% 以上, 而我国前列腺癌病死率为 $0.63/10^5$ ^[3], 早期诊断率低是最为主要的原因。早期诊断前列腺癌是目前降低我国前列腺癌病死率最为有效的措施。

2 前列腺癌早期筛查方法和指标判定

2.1 前列腺早期筛查方法

《中国泌尿外科疾病诊疗指南 2007 版》指出: “直肠指检联合前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 检查是目前公认的早期发现前列腺癌

最佳的初筛方法^[4], 并对血清总 PSA、游离 PSA 及 PSA 速率 (PAS velocity, PSAV) 检查的时机、指标判定等做了阐述。

尽管关于前列腺癌的早期诊断的方法仍然存在着许多不确定的因素和不同观点, 但是 PSA 作为前列腺癌特别是隐匿型前列腺癌早期诊断的主要指标极大地推动了前列腺癌早期诊断的步伐。美国 1988 年开始将 PSA 正式作为前列腺癌筛查指标, 在此后的 20 年里, 前列腺癌的发病率发生了显著的变化。1989 年至 1992 年以年均 20% 的速度增长, 随后以年均 10.8% 的速度下降, 年龄别标化死亡率经历了从 80 年代中期的快速上升后自 1991 年开始下降并持续至今^[3,5]。虽然人群调查的数据非常复杂, 用单纯一种因素解释这种趋势的变化是不客观的, 这与当时对肿瘤的认识和研究及治疗手段的进步都是密不可分的, 但是 PSA 作为前列腺癌早期检测指标的潜在意义是不可忽视的。

直肠指诊 (digital rectal examination, DRE) 是前列腺癌早期诊断的另一个重要辅助手段。尽管流行病学资料并没有对单独采用直肠指诊的检查方法是否可以提高前列腺癌早期诊断率、降低死亡率得出一致的结论, ACS 仍然将 DRE 作为仅次于 PSA 前列腺癌早期诊断可供选择的主要辅助手段, 特别是在 PSA < 4.0 μg/L 的人群中, 约 17% 的前列腺癌患者是由 DRE 发现的^[6,7]。

2.2 早期检测指标的判定

PSA 检测指标的范围对前列腺癌早期诊断的意义存在着争议。目前, ACS 和我国均以 PSA 大于 4.0 μg/L 作为对前列腺癌诊断具有意义的界限, 然而, 在欧洲前列腺癌随机筛查研究最近公布的数据中将研究的范围降低到 3.0 μg/L。随后, 许多临床研究, 包括前列腺癌诊断的前瞻性研究开始, 将 PSA > 3.0 μg/L 作为研究的临界标准。最近的结果显示, 当 PSA > 3.0 μg/L 作为诊断临界值时, 灵敏度为 32.2%, > 4.0 μg/L 时为 20.5%。但是对于进展程度较高的前列腺癌, 灵敏度迅速上升, PSA > 3.0 μg/L 为 68%, > 4.0 μg/L 时为 51%。但是, 诊断范围的降低, 诊断灵敏度上升是以降低特异性和阳性预测值为代价的。因此, 根据目前的研究结果还不能确定 PSA 在何种范围能够更有效地甄别前列腺癌的存在^[3,8-10]。

前列腺癌患者的 PSAV 会在短时间内迅速上升, 特别是在前列腺癌快速浸润周围组织阶段。但是, PSAV 作为临床应用的指标存在着明显的局限性。在 PSA 没有升高的情况下, 连续地检测 PSA 缺乏必要的依据。当 PSA 升高后往往将 PSA 的水平作为前列腺癌阳性预测的指标, 因此很难确定 PSAV 是否确实增加了前列腺癌早期诊断的可靠性。目前, ACS 并没

有将 PSA 升高的速度作为前列腺癌早期诊断的策略。

ACS 建议 PSA 水平在 2.5~4.0 μg/L 时, 医生应当建议患者进行 DRE 检查^[3]。在我国现有的医疗条件下, DRE 具有方便快捷、费用低廉等不可比拟的优势, 但是这项检查的意义与临床医生的技术水平存在着显著的联系。

2.3 过度诊断和过度治疗的风险

一些癌症早期诊断和人群筛查的指标, 与组织病理学和影像学检查等检查手段相比, 除了具有创伤小、简便易行、成本低廉等优点外, 灵敏度高是最为显著的特点, 但是灵敏度不断提高也会带来过度诊断和过度治疗的风险。PSA 对于前列腺癌的早期诊断尤其存在这样的风险。前列腺癌进展缓慢, 并且在老年人中的发病率高, 患者可能在前列腺癌出现致死性并发症, 甚至还未出现明显的症状之前已经死于其他疾病。这就是临床报道中在 > 50 岁的老年男性中过度诊断率为 22.7%, 而在 > 65 岁的老年男性中高达 29% 的原因^[3,11]。过度诊断往往会造成过度治疗, 一旦过早地采取放射、手术及激素等治疗手段不仅会造成医疗资源的浪费, 更重要的是会造成患者心理和生理状态的下降, 降低生活质量。目前的情况下, 避免过度诊断和过度治疗要求临床医疗工作者对于前列腺癌的危险因素、进展情况及 PSA 诊断的灵敏度和特异性以及当地的流行病学背景等都有恰当的认识, 对早期诊断指标及治疗时机做出合理的判断并给予患者建议, 最终达到降低前列腺癌死亡率的目的。

3 我国前列腺癌早期诊断策略

我国一直被认为是前列腺癌发病率最低的国家之一, 但是随着我国人们生活改善、高脂饮食、人口老龄化等因素的影响, 我国的前列腺癌患病率在未来的几年内将进入一个快速增长的时期, 并且发病年龄明显提前。在 1973 年至 2000 年的 27 年间上海市的前列腺癌发病率增加了 4.8 倍。我国普通人群的健康知识十分匮乏, 任何疾病的预防都应当从健康教育开始, 应当有临床流行病学资料的支持, 这样才能将有限的医疗卫生资源合理有效地利用。

3.1 提倡大规模健康教育, 医患双方信息对称, 合理分享选择决定权

通过大规模的健康教育使更多的人认识到前列腺癌早期诊断的意义是十分必要的。第一, 前列腺癌是一个值得关注的危及男性生活质量甚至生命的健康问题。前列腺癌进展缓慢, 早期诊断预后好。第二, 前列腺癌早期诊断指标的异常对前列腺癌发生具有预测价值, 但不能作为是否立即采取治疗手

段以及采取何种治疗手段对于患者有意义的衡量指标。第三, 年龄 > 50 岁的老年男性应该得到进行 PSA 检查的建议, 预期寿命不足 10 年的老年男性不建议进行前列腺癌早期筛查。

由于目前前列腺癌早期诊断指标可能存在的风险和不确定因素, 在选择是否进行早期检查以及选择何种检查指标等问题上应当由医患双方共同决定。医疗服务人员和机构应当将检查指标的意义及风险、检查结果预测的可靠程度及被检查者当时面临的危险因素等相关信息告知被检查者, 提出专业建议。提高信息对称具体实施的途径仍然依靠以社区为基本医疗单位的基层医疗工作者通过不断的健康教育来实现。虽然提高医患双方的信息对称程度在具体实施过程中存在着许多困难, 受到文化水平、经济状况等多方面的影响, 但是基层医疗机构给予科学的医疗知识服务, 能够大大提高患者的依从性, 最终实现前列腺癌“早发现、早诊断、早治疗”。

3.2 建立长期的流行病学监测, 制定我国前列腺癌早期诊断指南

前列腺癌的危险因素很多, 包括年龄、直系亲属中有前列腺癌患者、高脂饮食、特殊职业、前列腺增生、感染、吸烟等等。在我国, 随着年龄结构趋于老龄化, 人们饮食结构、生活方式的改变, 可以预见前列腺癌发病率将在未来很长一段时间内保持上升的趋势。然而, 我国人群中前列腺癌的高发年龄、人群分布等危险因素的特点都没有流行病学资料支持。目前, 包括“诊疗指南”在内的相关资料绝大多数参阅国外的流行病学数据, 没有制定专门针对前列腺癌早期诊断的指南, 临床上对于 PSA 诊断前列腺癌的认识也存在差异, 这大大增加了过度诊断或延误诊断的风险。

PSA 的升高作为前列腺癌早期筛查的主要指标, 对于个体和群体来说都是不断变化的, ACS 建议一般人群中选择进行前列腺癌筛查的人, 当 $PSA < 2.5 \mu g/L$ 时每两年检查一次, $> 2.5 \mu g/L$ 者应当建议其每年检查一次, $2.5 \sim 4.0 \mu g/L$ 之间需要根据其他危险因素综合考虑, $> 4.0 \mu g/L$ 应该进行进一步包括组织病理学检查等。关于我国 PSA 升高的程度在我国人群筛查中的意义并不明确。建立持续的流行病学监测, 并进行包括病例对照研究、随机跟踪调查等各种大规模流行病学调查, 发现与国外研究中报道的共同危险因素和特殊危险因素, 确定在何种范围对于我国人群前列腺癌具有早期诊断意义, 尽早地制定出适合我国人群的前列腺癌早期诊断指南, 为普通群众和临床医生提供关于前列腺癌早期诊断的最新、最全面的信息和权威的指导, 提高前列腺癌早

期诊断的科学性、有效性是十分必要的。

3.3 积极寻找和发现新的前列腺癌诊断指标

理想的肿瘤相关血液指标检测应是特异性强、灵敏度高, 其表达量或血中水平与肿瘤进展程度或大小呈正相关, 然而目前所应用的肿瘤相关抗原、抗体指标均未能达到上述要求。积极寻找和发现新的肿瘤相关标志物将给包括前列腺癌在内的恶性肿瘤早期诊断以更多希望。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(2): 70-98.
- [3] Wingo PA, Jamison PM, Hiatt RA, *et al.* Building the infrastructure for nationwide cancer surveillance and control—a comparison between the National Program of Cancer Registries (NPCR) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (United States)[J]. Cancer Causes Control, 2003, 14(2): 175-193.
- [4] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2007 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 36-42.
- [5] Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, *et al.* Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5): 445-452.
- [6] Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, *et al.* Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)[J]. Eur Urol, 2009, 56(4): 584-591.
- [7] McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, *et al.* Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(4): 190-205.
- [8] Jemal A, Murray T, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2005[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(1): 10-30.
- [9] Etzioni R, Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5): 407-409.
- [10] Kvale R, Auvinen A, Adami HO, *et al.* Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(24): 1881-1887.
- [11] Agalliu I, Weiss NS, Lin DW, *et al.* Prostate cancer mortality in relation to screening by prostate-specific antigen testing and digital rectal examination: a population-based study in middle-aged men[J]. Cancer Causes Control, 2007, 18(9): 931-937.

(编辑: 周宇红)