

攝護腺特異抗原檢驗 適合用來做攝護腺癌的篩檢嗎？

編輯部

攝護腺特異抗原（Prostate Specific Antigen; PSA）檢驗的潛在價值是它的簡單性、客觀性、再現性、非侵犯性、以及相對的便宜。PSA檢驗目前常被用於攝護腺癌初期的診斷、治療後追蹤疾病的復發、以及治療後的預後評估。一般而言，PSA的敏感性大約在70%左右¹。有一個為期十年追蹤的前瞻性實驗指出，以單次PSA高過4.0ng/mL來預測五年內得到攝護腺癌，此方法有71%的敏感性；若用來預測十年內得到攝護腺癌，此方法有91%的特異性。

有間接證據指出，攝護腺癌的篩檢類似於1950和1960年代肺癌的篩檢，篩檢的結果是早期的癌症有更多被診斷出來²。然而，有許多因素可影響PSA的血中濃度，包括生理自然的波動^{3,4}以及藥物的作用，例如finasteride可以減低PSA約50%⁵、含雌激素的非處方草藥PC-SPEs也可影響PSA⁶。此外，射精和肛診也對PSA有些微的印象，但這兩者在臨床上對PSA的檢查不具重要性⁷。由於由這些因素，所以臨床上可出現許多假陽性的良性病變，亦即，這個檢驗有導致過度診斷的風險。此外，某些攝護腺病變在組織學上雖然被診斷為惡性腫瘤，但是這些病變卻因為進展遲緩而不具臨床意義。所以，PSA檢驗也有可能造成過度的治療。因此之故，PSA檢驗就需要仔細地加以評估。

美國從1993到2001年進行的PLCO臨床試驗（Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial）中有76,693名男士參加，此試驗提供篩檢組（38,343人）年度的PSA檢查和肛診⁸。經過七年的追蹤發現，在篩檢組中攝護腺癌的發生率為每萬人中有116人，而對照組則就有95人（比例比率 [rate ratio] = 1.22; 95% CI, 1.16 - 1.29）。死亡率在篩檢組中為2.0（50人死亡），而對照組則為1.7（44人死亡）（比例比率 = 1.13; 95% CI, 0.75 - 1.70）。追蹤十年的數據為發生率之比例比率為1.17（95% CI, 1.11 - 1.22）；死亡率之比例比率為1.11（95% CI, 0.83 - 1.50）。顯然，經過七到十年的追蹤發現，攝護腺癌的死亡率非常低，而且在兩組中沒有顯著的差別。這個研究指出，年度的PSA檢查和肛診並不能減低死亡率⁹。經過十三年的追蹤後還是發現，PSA檢查和肛診無助於減低死亡率¹⁰。

歐洲在九零年代初開始進行ERSPC臨床試驗（European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer），其目的是研究PSA檢驗對攝護腺癌死亡的影響。有七個國家182,000名男士參加，年齡從50到74歲。實驗組接受平均四年一次的PSA檢驗，而對照組完全不接受這種篩檢。從這個十四年期的數據（追蹤中位數為九年）中發現，攝護腺癌的累計發生率在實驗組為8.2%，對照組則為4.8%。實驗組和對照組

的死亡比例比率為0.80（95% CI, 0.65 - 0.98）。這兩組的死亡率從7至8年後開始分開，而且隨著時間愈久，兩組之死亡率也分開更大。實驗組和對照組的攝護腺癌死亡率，每一千人的絕對差量（absolute difference）為0.71。這表示為了要預防一名攝護腺癌的死亡個案，我們需要篩檢1410名男士。進一步的攝護腺診斷可提高累積發生率到3.4%，因此還有48位個案須加以治療，以預防死於攝護腺癌。瑞典的前瞻性試驗則發現，必須診斷和治療12名男士才能防止一名死亡¹¹。顯然，歐洲的臨床試驗發現，PSA篩檢可減少20%的攝護腺癌死亡，但是伴隨著的是高風險的過度診斷¹²。如果實驗組和對照組的累積發生率一樣的話，那麼大概30%的實驗組參加者會遭受過度的診斷¹³。過度診斷的後遺症包括不同程度的尿失禁和勃起障礙¹⁴。

雖然我們常常以4.0ng/mL作為建議攝護腺切片的門檻，但是篩檢研究指出降低PSA閾值可明顯的增加偵測到的癌症數目¹⁵。攝護腺癌預防試驗（Prostate Cancer Prevention Trial）評估2950名男士，這些參與者沒有異常的肛診，PSA值也不高於4.0ng/mL。在長達七年的研究之後，每一位都接受測量PSA以及攝護腺切片檢查¹⁶。結果發現PSA值低於4.0ng/mL者，有15.2%（n=449）的個案其切片診斷為攝護腺癌。而其中竟然有15.8%（n=71）為高惡性度的（即Gleason分數 ≥ 7）攝護腺癌。在這個試驗中的安慰組中可發現，每一個PSA值都伴隨著攝護腺癌的風險¹⁷。顯然沒有一個安全的數字可以保證，低於此閾值者罹患攝護腺癌的風險為零。不過經驗告訴我們，初次PSA值若低於2.5ng/mL，那麼在四年內得到攝護腺癌的機會真的是非常低^{18,19}。不過，降低PSA閾值

來做攝護腺癌的篩檢當然會增加陰性切片的比例²⁰。

從保守的角度來看，雖然PSA被證實可提高早期癌症的偵測率，其中還有些可以用局部的治療方法根除，但是有些攝護腺癌並不需要進一步的治療²¹⁻²⁴。因為追蹤PSA檢查異常所偵測到的攝護腺癌，許多都是臨床上低期別和低惡性度的¹⁸。從另一個角度來看，由於PSA有高度的變異性，對於異常的PSA數值，我們在做進一步的侵犯性檢查前，還是需要複檢PSA以確認其正確性。譬如，美國Prostate Cancer Awareness Week program的報告就指出，如果以4.0ng/mL作為閾值的話，那麼116,073男士中有22,014人（19%）有異常的PSA或肛診，而大約65%至83%的PSA檢驗異常結果會在一年後回復到正常值³。

不管專家對於PSA檢驗用於攝護腺癌篩檢的看法如何，民眾尋求PSA檢查的比率並不高。因為從PLCO臨床試驗中我們可以發現，38,350人中自行接受PSA的檢查率只有40%至52%而已⁸。顯然，我們還需要改善攝護腺癌的篩檢方法，以建立專家的共識。只有這樣我們才能提高民眾的警覺性。

參考文獻

1. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152 (5 Pt 1):1358-1368.
2. Collins MM, Barry MJ. Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *JAMA* 1996;276:1976-1979.
3. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate specific antigen levels: an evaluation of year to year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695-2700.
4. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. Prostate specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate specific antigen velocity.

- Urology 195;45:591-596.
5. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long term Efficacy and Safety Study. Urology 1998;52:195-201;discussion 201 -202.
 6. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PCSPEs) in prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:785-791.
 7. Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, et al. The effect of ejaculation on prostate specific antigen in a prostate cancer screening population. Urology 1998;51:455-459.
 8. Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. BJU Int 2008;102:1524-1530.
 9. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-1319.
 10. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 1042012; :125-132.
 11. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11:725-732.
 12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-1328.
 13. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. J Natl Cancer Inst 2013;105:719-725.
 14. Heijnsdij EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality of life effects of prostate specific antigen screening. N Engl J Med 2012;367:595-605.
 15. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. J Urol 1998;160:1734-1738.
 16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng permilliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-2246.
 17. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA 2005;294:66-70.
 18. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostatecancer with prostate specific antigen. JAMA 1996;276:1309-1315.
 19. Harris CH, Dalkin BL, Martin E, et al. Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng./ml. or less. J Urol 1997;157:1740-1743.
 20. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. J Urol 1998;159:899-903.
 21. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Detection of organcon fined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. JAMA 1993;270:948-954.
 22. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, et al. The relationship of prostate specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1992;69:1195-1200.
 23. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992;147:841-845.
 24. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1993;72:1701-1708.