

前列腺癌筛查：公开所有数据，势在必行

Screening for prostate cancer: time to put all the data on the table

来源: BMJ 2016;353:i2574 doi: 10.1136/bmj.i2574

Ian Haines 及其同事呼吁获取公共资助的两项主要试验临床数据,以解决围绕检测前列腺特异性抗原(PSA)筛查前列腺癌的争论。

一直以来,利用前列腺特异性抗原(PSA)进行前列腺癌筛查的价值存在较大争议,全球各地指南对此意见不一。来自澳大利亚和新西兰的泌尿外科协会建议对55~69岁男性进行PSA检测¹,而美国预防服务工作组则反对进行类似检查,并将其列为D级推荐,即“中至高度确信此项工作无明显获益或坏处多于好处²。”患者和医生应如何看待、调和这些分歧呢?

一方面,转移性前列腺癌给患者造成极大痛苦,2%~3%的男性在平均年龄80岁时因此死亡^{3,4},采取合理措施避免这一情况势在必行。另一方面,现有诊疗方式存在诸多问题:处于通常意义上PSA正常范围(0~4 ng/ml)的人群中⁵,前列腺癌发病率为20%~25%;过度诊疗十分常见;根治性治疗益处有限;根治性治疗的常见不良反应,如勃起功能障碍和尿失禁,常给患者带来困扰^{6,7}。

基于如上考虑,针对早期前列腺癌是否进行筛查或治疗,医生主要依赖3项重要的随机临床试验数据作出判断⁸⁻¹⁰。虽然欧洲前列腺癌随机筛查研究(ERSPC)⁹和哥德堡试验¹⁰数据显示PSA筛查具有积极意义,但大规模美国前列腺、肺脏、结肠和卵巢(PLCO)试验并未发现类似结果。应用PSA进行前列腺癌筛查的争论仍在继续,我们相信只有通过公开上述病

关键点

对于无症状者进行前列腺特异性抗原(PSA)检测导致过度诊断和治疗,这已成为一个公共健康问题。

在3项公共资助的临床试验中,2项研究尚未对公众公开数据。

公共资助的临床试验数据,尤其是关于PSA检测等领域,应由患者及公众共享。

资助方和期刊应在研究申请和发表阶段设置限制,以要求研究者公布未来试验数据。

鉴于PSA筛查的收益和风险尚不明确,医生应向患者详细告知。

例研究数据,才能解答相关问题。然而,目前只有美国的PLCO试验结果允许独立查阅。在此,我们呼吁公开另外2项欧洲的研究数据。

PSA时代的前列腺癌发病率及治疗策略

在PSA检测成为筛查手段之前,澳大利亚前列腺癌年龄标准化发病率在1982年为79/100 000;而到2009年,前列腺癌发病率增加144%,上升至194/100 000。2012年,在澳大利亚有五分之一的65~74岁男性接受PSA筛查。在过去的30年中,前列腺癌所导致的死亡率由34/100 000下降至31/100 000,并无明显

Ian E Haines
associate professor^{1,2},
Richard J Ablin
professor^{3,4},
George L Gabor
Miklos
founder⁵

¹Melbourne Oncology Group, Cabrini Medical Centre, Malvern 3144, Australia;
²AMREP Department of Medicine, Monash University, Australia;
³Department of Pathology, University of Arizona College of Medicine, Tucson, AZ, USA;
⁴Arizona Cancer Center and BIO5 Institute, Tucson, AZ, USA;
⁵Atomic Oncology, Newport, NSW 2106, Australia

Correspondence to:
I E Haines ian.haines@monash.edu

蒋一航 译
张鹏 校
首都医科大学附属
北京朝阳医院
泌尿外科

变化,而这大多源于治疗手段的进步,非受益于普遍筛查和早期发现。也就是说相比于之前,到2009年时每10 000人中增加115例前列腺癌患者,却只能挽救其中的3例,这是极大程度上的过度诊断。

除此之外,PSA检测同时导致显著的过度治疗。每1 000例PSA检测中,假阳性例数约为87例,从而进行不必要的穿刺活检,其中的28例可能因此出现中度或重度并发症。每1 000例PSA检测可检出28例前列腺癌,因为肿瘤进展性尚不明确,25例将会选择接受根治性治疗(手术或放疗),但很多均为终生无症状性疾病。在接受根治性治疗的25例中,7名患者术后发生持续性勃起功能障碍和尿失禁,而另外一些则出现慢性肠道症状。现有证据显示,在低于85岁的人群中,1 000例筛查仅使得前列腺癌死亡人数减少2名,转移性前列腺癌发生人数减少2名。

上述3项研究结果如何?

表1总结了上文所述3项公共资金资助研究的情况。ERSPC研究结果发表于2009年,并在2014年得到更新,推荐PSA检查作为前列腺癌筛查手段。该研究将55~69岁定义为核心年龄,筛查组(72 891人)中有355人(0.49%)因前列腺癌死亡,而对照组(89 352人)中则为545人(0.61%)。作者据此认为,在55~69岁男性中,进行PSA筛查使得前列腺癌死亡风险降低21%(95%可信区间0.69~0.91, $P=0.001$)。但是,完整分析此项研究的受试者年龄区间(50~74岁),而不仅是55~69岁区间,

PSA筛查仅使前列腺癌死亡风险降低15%,且结果无统计学差异。未经分析受试者个体数据的前提下,尚无法确认PSA筛查的任何益处。

我们为何需要公开患者数据?

这些数据之所以意义重大,是因为在欧洲进行的两项研究得出积极结果,使得全世界大量男性接受规律的PSA筛查。但在研究中,筛查组和对照组同等风险受试者在治疗方面出现明显不平衡,因此筛查组受试者结局改善是源于筛查本身抑或是上述偏倚仍值得商榷。这两项研究具体数据尚未完全公开,无法独立查阅。对于结果的独立评估已关注到研究的缺陷和偏倚,但研究者在未回答核心问题之前便中止了类似评估程序²⁻¹⁴。对于ERSPC研究,具体问题包括:

- 在所涉及的7个欧洲国家中,试验结果受到既往PSA筛查影响的程度如何?
- 对照组受试者更多接受雄激素剥夺单一治疗,这是否会与病死率较高有关?如果是的话,那么这一偏倚可能影响所有的积极结果。
- 不同国家的数据库是否合理?包括芬兰(提供超过半数的受试者)在内,7个国家中的5个并未发现统计学差异。
- 试验结果显示,55~69岁年龄区间内,筛查可显著降低疾病特异性死亡风险达20%,这一数据是否有效?为何在所有年龄区间中,风险降低并不显著?
- 某些国家研究者未告知对照组受试者其参与临床研究,这是否会导致针对筛查组的认识偏倚?

表1 公共资助的前列腺特异性抗原(PSA)为基础的前列腺癌筛查临床研究内容概况

试验名称	比较	人群	对于疾病特异性病死率的影响	为何需要非确认患者的数据
ERSPC(由7个独立试验数据合并)	筛查组:PSA检测每年1次,共4次 对照组:无PSA检测	182 000名50~74岁男性入组,但结果着重报道55~69岁区间受试者	随访13年,可降低特异性病死率(筛查组355/72 891,对照组545/89 352;95%CI 0.69~0.91, $P=0.001$)	需证实是否在55~69岁区间和总体人群均可降低病死率
哥德堡	筛查组:PSA检测每年1次,共2次 对照组:无PSA检测	20 000名50~64岁瑞典哥德堡市男性入组(60%受试者同时纳入ERSPC试验)	随访14年,可降低特异性病死率(筛查组44/1 138,对照组78/718;RR值为0.56,95%CI 0.39~0.82, $P=0.002$)	需要确定病死率下降是否显著
PLCO	筛查组:PSA检测每年1次,共持续6年 对照组:无PSA检测	76 685名55~74岁美国男性入组	随访13年,未降低特异性病死率(筛查组158/38 340,对照组145/38 345)	需独立分析患者间异质性

注:至1997年,两个中心亦应用直肠指诊和经直肠超声。CI:可信区间;RR:相对风险;ERSPC:欧洲前列腺癌随机筛查研究;PLCO:前列腺、结直肠和卵巢

- 对于早期前列腺癌筛查、调查及治疗的害处,程度不明确。

研究数据为何尚未公开?

所有科学研究的真实性均需要通过外部独立调查加以确认。目前,距离ERSPC和哥德堡2项研究结果发表已分别过去了7年和5年,研究者对于外界公开试验数据的要求一直置若罔闻。

近日,Schroder及其他作者谈到ERSPC试验时表示:“研究人员正在就ERSPC试验展开进一步分析,并将在这些工作结束后公布之前的数据”¹⁵。

而对于哥德堡筛查试验,Carlsson及其团队则表示研究数据将不会对外界调查开放¹⁶。

如若上述表态成为现实,那么医生将如何向患者提供最新的建议和指导?鉴于ERSPC结果最初发表于2009年,作者应就公布原始数据列出更为详尽的时间表,而不是仅提供一个模糊的终位点,要知道所谓进一步分析可能会持续数年。

与之态度迥异的是,距最初结果发表不到4年,美国国家癌症研究所便公布了PLCO试验的受试者数据。这些数据可通过癌症数据访问系统门户网站进行查询¹⁷,其中包括PSA筛查结果、受试者依从性、对照组筛查污染、诊断情况、并发症、阶段性诊断、病理类型、分期、分级、初始治疗及死亡原因。

由此可以看出,公共资金支持临床试验数据可以在短时间内得到公布。如同之前所述,公开患者数据的过程并不费时,不同研究之间无法分享原始数据“只会让公众进一步认为我们进行临床试验只是为了自己,而不是服务患者”¹⁸。

因此,研究者应按要求在初始结果发表5年内公布临床研究原始结果。

获取公共资助试验数据

ERSPC和哥德堡试验均由国家和慈善组织支持,限制这些公共资助的试验数据接受外界监督的政策显然与资助方初衷相悖。这同样与现行通用的外部监督调查常规和国际政策相违背^{19,20}。此外,许多影响力极大的医学期刊也并不提倡这一做法。欧洲医学组织(EMA)政策指出“试验数据可自由用于对该研究进一步的分析”²¹,这一政策促进了临床试验数据公开化,并为欧盟范围内公布此类

数据提供了法律依据²²。

Krumholz和Peterson曾对于数据分享的诸多问题进行详细论证²³。而尽管Lehman和Loder的观点主要在于缺失数据的处理,但其仍可用于上述PSA试验:“后期回顾性披露每一位参与者的详尽信息是正确理解治疗手段优劣的重要开端”²⁴。

许多人向癌症研究机构提供资金,期望他们的贡献将有助于更快的“治愈”癌症。因此,这类研究的结果最终属于大众。此外,世界卫生组织(WHO)在包括赫尔辛基宣言在内的文件中概括了若干强制性原因,以解释为何尽快向公众公布临床试验数据是一项伦理义务²⁵。

路在何方?

研究者若能及时公开试验数据,除履行了其对于受试者和资助方的责任,同时也将保证医生和患者无需依据片面数据做出决定。对于未来,我们提出能够依据具体时间框架公布数据是获得公共资助的先决条件,而对于中途违背这一协议者,资助方可以暂停资助,直至其公开研究数据。同样,期刊编辑也应把保证按计划公布数据作为发表研究结果的前提²⁶。

如果对于试验结果的质疑持续存在,而外界始终无法获取具有重要临床意义的前列腺癌筛查数据,这两项在欧洲进行的试验的可信性将无法确认。医生在给出PSA筛查的意见时,应对其收益和风险的不确定性加以考虑。

贡献者与机构(Contributors and sources): IH has been a full time medical oncologist for over 30 years. He helped to analyse the clinical trial data and added the clinical expertise and experience of treating and advising many men with either early or advanced prostate cancer. RA is an immunologist who discovered PSA in 1970, which led to the development of the PSA test. He has expertise in biomarkers, and in the development and metastasis of cancer, particularly of the prostate. He has written numerous articles and books about PSA screening. GM analysed clinical trial data and liaised with trial authors and funders on aspects of data release. His expertise is in molecular and clinical genomics, biomarker analyses, and invited commercial-in-confidence advice to private institutions, investors, and companies on technologies in translational medicine. All authors contributed to writing and revising the article. IH is guarantor.

利益竞争(Competing interests): We have read and understood BMJ policy on declaration of interests and have no relevant interests to declare.

来源及同行评议(Provenance and peer review): Not commissioned; externally peer reviewed.

