

PSA 指數高該怎麼辦？

臺大醫學院附設醫院泌尿部 盧昱成醫師

某日，五十九歲的王先生拿著健檢報告，緊張的走進泌尿科診間問到：「醫生，醫生，我健檢報告攝護腺特定抗原指數是紅字，這該怎麼辦？會不會是癌症啊？」一個看似平常的場景，卻是泌尿科醫師最常被問到的問題。在美國，攝護腺癌早已高居男性死亡率之首；而在台灣，攝護腺癌則位居癌症十大死因第五名，其中有三成的患者，在診斷時已經併發轉移，因此對於異常的 PSA (prostate specific antigen) 指數不可不慎防。

除了癌症，還有哪些因素會影響 PSA？

PSA 是一種由攝護腺上皮細胞所分泌的蛋白質，可作為篩檢和監測攝護腺癌的工具，正常情況下數值要小於 4 ng/mL，但還有許多因素會影響 PSA 指數，因此 PSA 上升不應和攝護腺癌直接劃上等號。影響的因素包含：年紀、正常攝護腺肥大、急性攝護腺發炎、泌尿道感染、尿液滯留、肛門指診後、膀胱內視鏡術後……等；此外有騎自行車習慣的男性，PSA 也可能會上升。由於 PSA 半衰期約 2-3 天，所以面對 PSA 上升可能源於非癌症原因，可先依據臨床診斷給予適切治療，再安排至少 1 周以後抽血追蹤。為避免 PSA 的假性升高，抽血檢測 PSA 的前一周，應避免從事可能會增加腹壓或是直接壓迫會陰的運動，這些活動包括搬重物、重量訓練、劇烈咳嗽、便秘導致的排便時腹壓擠壓、長時間端坐硬板凳、長途騎乘自行車（特別是公路車）、長途騎乘機車等；另外射精對 PSA 也會造成影響，根據統計會使指數上升 0.4-0.5 ng/mL，因此抽血前 48 小時內也應避免。¹

除了前文提到因素之外，泌尿科用於治療排尿障礙與其他科別用於治療禿髮的 5-alpha-reductase inhibitor (5ARI)類的藥物，例如:dutasteride 和 finasteride，也會對 PSA 造成影響。據統計病人在服用 dutasteride 6個月之後，PSA 血清濃度會減低 50%。²此外，5ARI 雖然會降低 PSA，但不可作為攝護腺癌的化學預防藥物(chemoprevention)。研究發現服用 5ARI 的病人族群相對於對照組，雖然診斷的攝護腺癌案例較少，但有較高的機會得到高惡性度攝護腺癌，即使死亡率並沒有顯著增加，但對於此族群還是要特別小心追蹤。³

男性都應該常規篩檢 PSA 嗎？

從 1986 年美國食品藥物管理局核准 PSA 為攝護腺癌篩檢指標以來，確實提早診斷出許多患者，但同時也衍生出許多問題。和其他癌症相比，攝護腺癌進展相對緩慢，惡性度也較低，許多低惡性度攝護腺癌患者終其一生都不需要治療，但過度篩檢伴隨著過度治療，因而衍生出不必要的治療併發症，包含:尿失禁、性功能障礙、出血性膀胱炎和直腸炎，進而導致生活品質受到影響。研究顯示 PSA 篩檢雖然可以增加攝護腺癌診斷率，但許多都是低惡性度癌症。鑒此美國泌尿科醫學會從 2013 年起就不建議常規 PSA 篩檢，雖然會因此增加診斷高惡性度攝護腺癌的機率，但病患的生存時間統計上卻無差異。⁴根據歐洲泌尿科醫學會指引，下列族群為攝護腺癌高風險族群，需要特別注意，包含：50 歲以上、45 歲以上合併家族史、45 歲以上的非洲裔族群和 40 歲以上帶有基因突變族群(例如: BRCA1/2)，不過在做 PSA 篩檢之前，還是要先跟病患分析利弊得失。台灣目前的狀況略微與歐美各國不同，主要是診斷的太慢(近三成為轉移性攝護腺癌)，所以是否完全照搬美國與歐洲的建議，目前在台灣的泌尿專家中仍有爭議。

除了 PSA 之外，還有哪些檢查可以增加準確性？

PSA 雖然有相當高的敏感度，但是其特異性不高，導致僅憑 PSA 做判斷，將有相當高的偽陽性。舉例來說：對於 PSA 4~10 ng/mL 的病人進行攝護腺切片，僅有不到四分之一的病人為攝護腺癌。意即有四分之三的病人接受了非必要的切片及其相對應的併發症。所以如何提升準確度，減少不必要的攝護腺切片，是臨床上非常重要的一個議題。以下將依序介紹可以提升準確的一些方式：

● PSA 密度 (Density)

此數值是將 PSA 數值除以攝護腺體積，如果數值越高，代表越有可能有攝護腺癌，一般標準訂在 0.15 ng/mL/cc，而此數值對於較小體積的攝護腺準確度更高。⁵

● Free/total PSA 比例

此數值代表血液中自由型 PSA 佔整體 PSA 的比例。依據文獻統計，當 Free/total PSA < 0.10 時，有 56% 診斷為攝護腺癌，而數值 > 0.25% 只有 8% 被診斷，但必須注意此數值只適用 PSA 為 4-10 ng/mL 的病人族群。⁶

● 其他 PSA 衍生性指標：PHI/ 4K score

PHI 全名為 Prostate Health Index，是目前唯一被美國食品藥物管理局核准的生物指標，此數值包含三種不同型態的 PSA (free PSA、total PSA 和 p2PSA)；依據台大醫院的研究，當 PHI 介於 35-55 時，會有 26% 診斷為攝護腺癌，而 17% 切片的格里森分數 (Gleason score) ≥ 7 ；當 PHI > 55 時，會有 44% 診斷為攝護腺癌，而 43% 切片的格里森分數 ≥ 7 。4K score 則包含 free PSA、total PSA、kallikerin-like peptidase 2 (hK2)、病患年紀、肛門

指診和之前攝護腺切片的結果。對於偵測攝護腺癌，PHI 和 4K score 都優於 free/total PSA 比例，可因此避免許多不必要的攝護腺切片。

● 尿液生物指標：PCA3

Prostate cancer gene 3 (PCA3) 是一種過度表現的長非編碼 (overexpression long non-coding) RNA 生物指標，可在做完攝護腺按摩後的尿液中偵測。對於偵測攝護腺癌敏感度優於 free/total PSA 比例。PCA3 值會因腫瘤體積而增加，但和切片格里森分數之間的關聯目前還未知。⁷

磁振造影對於偵測攝護腺腫瘤有幫助嗎？

傳統的經直腸超音波對於攝護腺癌的偵測非常有限，如果影像上有低回聲病變 (hypoechoic lesion)，最後診斷為癌症的機率低於五成。2013 年的研究發現磁振造影對 ISUP (International Society of Urological Pathology) Grade 2 以上 (切片格里森分數 $\geq 3+4$) 的攝護腺癌敏感度非常高，特別是大於一公分的腫瘤，從此之後磁振造影的重要性日漸提升。⁸

影像科國際醫學會於 2019 年發表最新版的 PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) version 2.1，依據不同的影像序列 (包含：T2-weighted image (T2WI)、apparent diffusion coefficient (ADC)、diffusion-weighted imaging (DWI) 和 dynamic contrast enhancement (DCE)) 來判讀，主要用於偵測：切片格里森分數 $\geq 3+4$ 、體積大於 0.5 毫升和侵犯超過攝護腺包膜的腫瘤；如果 PI-RADS 分數在三分以上就需要考慮切片，四分以上必須高度懷疑。依據台大醫院的研究：PI-RADS 分數三分，會有 39% 診斷為癌症，而 23% 為有臨床意義癌症 (切片格里森分數 $\geq 3+4$)；分數四分，會有 72% 診斷為癌症，而 49% 為有臨床意義癌症；分數五分，則會有 91% 診斷為癌症，而 77% 為有臨床意義癌症。

傳統的經直腸超音波切片可能因為腫瘤位置遠離直腸端，或是攝護腺太大，因而錯失診斷，如今新的融合切片(fusion biopsy)技術可以彌補這些缺點。當磁振造影上有疑似腫瘤時，可以將磁振造影與超音波影像融合，經由系統引導輔助切片，大幅提升癌症的診斷率。隨著磁振造影的發展和重要性提升，歐洲泌尿科學會指引已強烈建議:1. 在切片前必須有磁振造影影像 2. 如果磁振造影有疑似腫瘤時，必須做標靶切片(targeted-biopsy)。必須注意磁振造影不建議作為常規篩檢的工具，而在台灣礙於健保規定，病患在有攝護腺癌診斷前的磁振造影都需要自費。

總結

目前不建議廣泛的 PSA 篩檢，避免過度治療所帶來的併發症。當 PSA 指數異常時，必須先排除其他可能的影響，如果後續追蹤 PSA 指數還是異常，可以考慮其他敏感度更高的檢測，例如：PHI、4K score 或是 PCA3 等。磁振造影對有臨床意義的攝護腺癌診斷非常精確，可以輔助攝護腺癌的診斷，但仍不建議作為常規篩檢的工具。

參考文獻

1. Marie T.B., *et al.* Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996 Apr;47(4):511-6.
2. Sibylle M., *et al.* Dutasteride: A Review of Current Data on a Novel Dual Inhibitor of 5 α Reductase. *Rev Urol*. 2005; 7(4): 203-210.
3. Hu, X., *et al.* Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality:a meta-analysis. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 2519.
4. Hayes, J.H., *et al.* Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143.

5. Omri, N., *et al.* Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444.
6. Catalona, W.J., *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542.
7. Auprich, M., *et al.* Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 1045.
8. Bratan, F., *et al.* Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.