



大多数处于疾病早期的患者其预期寿命较好。

## 低危前列腺癌到底有多“重大”？

### 介绍

关于早期前列腺癌的及时筛查和医学干预一直都是存在争议的话题，让医学专家也倍感困惑。大多数处于疾病早期的患者其预期寿命较好，并且疾病进展到危及生命恶性程度的风险也较低<sup>1</sup>。保险公司设计重大疾病保险责任的目的在于保障那些足以影响被保险人寿命的疾病，通过保险金缓解财务压力，恢复和弥补生活方式上的改变。保险公司应当在这类保险产品责任中包含低危前列腺癌，还是考虑到其良好的预后，将低危前列腺癌排除在外？

### 背景

绝大多数类型的前列腺癌表现出生物学惰性，通常被认为是许多男性身故时伴随的、但并非致死的癌症，因而使得最佳治疗方案变得复杂。19世纪80年代以来，对于使用前列腺特异性抗原（PSA）进行筛查已出现争议，包括不必要的组织学活检、过度诊断惰性癌症和过高的发病率。发达国家实施的筛查计划导致其前列腺癌发病率是发展中国家的两倍以上，在全球范围内这仍然是男性最常见的癌症之一<sup>2,3</sup>。这类疾病对于保险公司而言具有特殊性，被保险人在投保时可能隐瞒未被治疗的癌症，但仍然期望获得合理的寿险保障。另一方面，涵盖这类低危癌症对于“重大疾病”保险责任来说仍将会是一项挑战。

为了最佳地预测局限性前列腺癌（癌症尚未扩散到前列腺以外）患者的疗效（死亡率风险和复发风险），前列腺癌的风险分类方案根据 PSA 水平、活检 Gleason 评分和美国癌症联合委员会（AJCC）2002 年关于癌症的 T-分类作为基础而制定。“PSA ≤ 10 ng/ml and a Gleason 评分在 6 分及以下、临床分期为 T1 或 2a 期”<sup>4</sup> 被定义为低危。虽然低危肿瘤仍有可能导致不良后果，目前还没有其他预测性的评估工具可用于更加明确地评估这些低危前列腺癌。中危和高危前列腺癌（PSA 水平、Gleason 评分更高和临床分期更晚）通常指肿瘤恶性程度更高，具有更快发生转移和导致死亡的风险<sup>5</sup>，并且已经被一种新兴的预测性诊断生物标志物检查<sup>6</sup>——多参数磁共振成像（mpMRI）高精度地检测到。

### 格里森（Gleason）评分

在 1966 年，Gleason 分级就已成为前列腺癌治疗的基石<sup>7</sup>。病理学家将前列腺细胞分为 1-5 级，其中 1 级指与正常前列腺细胞形态完全相似的细胞，5 级指最不相似的细胞。Gleason 评分有助于预测肿瘤可能生长或发生转移的速度，

<sup>1</sup> Prostate Cancer Foundation of Australia, September 5 2017; What is cancer?

<sup>2</sup> See footnote 1

<sup>3</sup> Srikanta Banerjee, Aaron Kaviani. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. Worldwide Prostate Cancer Epidemiology: Differences Between Regions, Races, and Awareness Programs. © 2016 by SciencePG, Johns Hopkins University, USA, pp. 1-6

<sup>4</sup> D'Amico A.V, et al. JAMA: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer. © 1998 by American Medical Association Delete, pp. 969-974

<sup>5</sup> See footnote 4

<sup>6</sup> Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 597-602

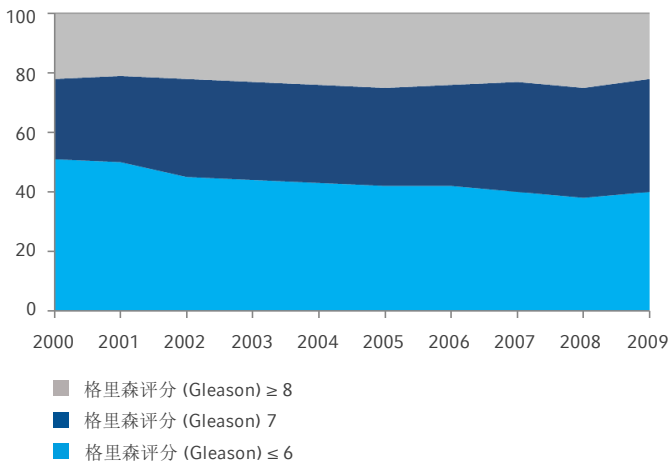
<sup>7</sup> Shah Rajal B, Zhou Ming: Pathology International. Recent advances in prostate cancer pathology. Gleason grading and beyond. © 2016 by Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia Ltd, Japan & Australia, pp. 260-272

通常是以下两组 Gleason 组织学级别分数相加的总和：

- 在显微镜下观察到的最普遍的细胞等级，以及
- 被认定的最高等级

由于 Gleason 分级 1 级和 2 级很少应用到活检，前列腺活检标本的最低 Gleason 评分通常为 6 分<sup>8</sup>。这一评分下的癌细胞与正常前列腺细胞非常相似、通常生长缓慢<sup>9</sup>，占有组织学标本的 40%（图 1）<sup>10</sup>。超过一半的局限性前列腺癌（T1-2a）的 Gleason 评分为 6 或者更低<sup>11</sup>。

**图 1：2000-2009 年间新确诊前列腺癌病例对应 Gleason 评分的占比分布<sup>12</sup>**  
以 % 表示



Gleason 评分 7 分可能表示以下两种情形之一

- “3 + 4”，表示观察到的普遍的癌细胞为 3 级、最高级别为 4 级，或者；
- “4 + 3”，4 级同时表示病理学家所观察到的癌细胞形态学变异最普遍的级别和最高的级别，3 级在组织学标本中较少见到。

由于 Gleason 评分具有不同的临床意义，约翰霍普金斯医院（Johns Hopkins Hospital）提出了新的 Gleason 级别组体系（表 1），进一步区分了不同的 Gleason 评分<sup>13</sup>。

**表 1：前列腺癌的 Gleason 级别组<sup>14</sup>**

级别组	Gleason 评分
1	≤ 6
2	7 (3 + 4)
3	7 (4 + 3)
4	8
5	9 - 10

由于更高分级的病灶在最初的活检中可能被遗漏，40%<sup>15</sup> Gleason 评分为 7 分的患者会在前列腺切除术后被重新评至 8 分（高风险组别），从而增加了复杂性。Gleason 评分 6 分和 7 分不仅临床意义不同，而且后者的额外预后差异会在评分升级后进一步显现。

### 多参数磁共振成像 (mpMRI)

mpMRI 的应用仍处于初期。mpMRI 的结果差异取决于放射科医师的实操经验以及相关的技术因素，并且它不能代替前列腺活检。mpMRI 可用于帮助区分惰性的和临床表现显著的前列腺癌（并指导治疗），它已经被认为是比 PSA 检测更有效的风险分类方法。在检查高 Gleason 分级前列腺癌时敏感性高、但诊断特异性相对较低。许多国家的全民健康保险基金可能通常并不涵盖 mpMRI 检查，因此对于没有私人（高端）医疗保险的人群而言它是一项花费昂贵的预测性检查，并可能因此限制其在人身保险中的应用<sup>16, 17</sup>。

### 肿瘤大小

局限性前列腺癌对应于 AJCC 的 I 期和 II 期，约占所有确诊前列腺癌数量的 80%，5 年生存率接近 100%<sup>18</sup>。治疗早期局限性前列腺癌尽管存在多种方法，但对于是否存在任何真正的生存期差异仍有争议。当临床表现隐匿时（既不被察觉、也未被影像查见），前列腺癌大多属于“临床 T1 期”。临床

<sup>8</sup> See footnote 7

<sup>9</sup> American Cancer Society, September 5 2017; Understanding your pathology report.

<sup>10</sup> National Collaborating Centre for Cancer. September 5 2017; Prostate cancer: diagnosis and treatment.

<sup>11</sup> Jun Li, et al.: Prostate Cancer. “Recent Trends in Prostate Cancer Incidence by Age, Cancer Stage, and Grade, the United States, 2001–2007”. © 2012 by Jun Li et al, Emory University, USA, pp. 1-8

<sup>12</sup> See footnote 10

<sup>13</sup> Gordetsky et al: Diagnostic Pathology. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. © 2016. Gordetsky and Epstein, University of Alabama, USA, pp. 1-8

<sup>14</sup> See footnote 13

<sup>15</sup> Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

<sup>16</sup> Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 597-602

<sup>17</sup> Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

<sup>18</sup> American Cancer Society. September 5 2017; Survival rates for prostate cancer.

T1a 和 T1b 期前列腺癌通常在经尿道前列腺切除术 (TURP) 治疗良性前列腺增生时被发现, 而且被诊断的频率也远远低于在普及 PSA 筛查之前、更大比例前列腺癌在 TURP 术后才被诊断的年代所见到的频率。在 TURP 手术的回顾性研究中, 偶然发现前列腺癌 T1a-b 期的概率 <16%、且 90% 的 Gleason 评分为 6 分或更低。大约 2/3 T1a 期肿瘤的病例并未采取任何积极的治疗<sup>19</sup>。

前列腺癌 T1c 期是 T1 期中的最常见形式, 并特指在细针活检过程中发现的 T1 期, 通常是由于常规癌症筛查检测到 PSA 水平的升高。由于 T1c 期占所有前列腺癌的 47%<sup>20</sup>, 包含了前列腺癌 T1c 期保险责任的重大疾病定义可能会导致更高的理赔数量。2/3 前列腺癌 T1c 期患者的 Gleason 评分为 6 或 PSA 水平 <10 ng / ml, 这些低危前列腺癌患者可以合理选择不积极的治疗<sup>21</sup>。虽然低危的疾病程度代表了大部分前列腺癌, 并且大幅度地影响了保费, 但理论上一定比例的前列腺癌在患者的一生当中仍然没有临床发病。

“局限性前列腺癌对应于 AJCC 的 I 期和 II 期, 约占所有确诊前列腺癌数量的 80%, 5 年生存率接近 100%”<sup>22</sup>

### 低危疾病的治疗

治疗方案与个体关系密切, 并取决于他们的寿命预期、整体健康状况以及肿瘤的特征<sup>23</sup>。前列腺根治切除术 (通过开腹、腹腔镜或机器人辅助技术进行) 可能导致尿道狭窄、尿失禁或性功能障碍。不管怎样, 2010 年英国泌尿外科医师协会报告指出其整体发生率低于 10%<sup>24</sup>。放射线疗法可通过外部放射线治疗或近距离放射治疗来完成, 虽然通常不会导致尿道狭窄, 但有 <10% 的病例会出现尿失禁, 保留男性勃起功能的

5 年精算率为 59%<sup>25</sup>。“主动监测” (密切随访, 当疾病显示出早期进展迹象时积极治愈) 和 “戒备等待” (对伴发其他疾病和低预期寿命的男性进行随访, 不用开展治愈性治疗) 没有那么常见, 但也是合适的治疗选择。

### 总结

低危前列腺癌是导致癌症理赔的重要驱动因素, 判定其临床 (和保险) 意义对于临床医生和保险公司而言都将是一个持续存在的困境。尤其囊括了前列腺癌 T1c 期的恶性肿瘤保险定义将持续显著影响预期理赔的比例。尽管并发症的发生概率很低, 保险公司仍然不能正面地预测前列腺癌的治疗结果, 并应继续默认治疗具有临床意义、以及对寿命存在潜在的影响。同样地, 准确识别出哪些前列腺癌会发生恶化仍将是一个挑战。尽管保险公司将低危疾病视作充分 “重大”, 并将其纳入重大疾病责任在医学角度存在合理性, 但风险保费却一直在不必要地增加。作为一种令人振奋的预测工具, 虽然 mpMRI 在实务中还存在局限性、且有待进一步地发展, 但很有可能在将来考虑到前列腺癌的临床意义时, 这一生物标记物影像学检查将对保险公司业务发挥更重要的作用。

### 联系人



#### Monique Esterhuizen

医学博士, 首席医务官

电话: +61 2 8246-2678

monique.esterhuizen@hira.com.au

<sup>19</sup> Brandon Otto, et al: Advances in Urology. Incidental Prostate Cancer in

Transurethral Resection of the Prostate Specimens in the Modern Era. © 2014 by Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, USA, pp. 1-4

<sup>20</sup> Hung Arthur Y, et al.: The Cancer Journal. Stage T1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins, Houston, USA, pp. 440-444

<sup>21</sup> See footnote 20

<sup>22</sup> See footnote 18

<sup>23</sup> Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel, Thompson I., et al. Gol: Journal of Urology. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. © 2007 by American Urological Association, USA, pp. 2106-2131

<sup>24</sup> National Collaborating Centre for Cancer. September 5 2017; Prostate cancer: diagnosis and treatment.

<sup>25</sup> Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

## 文献目录

American Cancer Society. Survival rates for prostate cancer. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

American Cancer Society, Understanding your pathology report. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/prostate-pathology/prostate-cancer-pathology.html>

Brandon Otto, Christopher Barbieri, Richard Lee, et al: Advances in Urology. Incidental Prostate Cancer in Transurethral Resection of the Prostate Specimens in the Modern Era. © 2014 by Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, USA

D'Amico A.V, Whittington R, Malkowicz S et al. JAMA: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer. © 1998 by American Medical Association Delete

Gordetsky et al: Diagnostic Pathology. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. © 2016. Gordetsky and Epstein, University of Alabama, USA.

Hung Arthur Y, Levy Larry, Kuban Deborah A: The Cancer Journal. Stage T1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins, Houston, USA

Jun Li, Joseph A. Djenaba, Ashwini Soman, Sun Hee Rim, and Viraj A. Master: Prostate Cancer. "Recent Trends in Prostate Cancer Incidence by Age, Cancer Stage, and Grade, the United States, 2001–2007". © 2012 by Jun Li et al, Emory University, USA.

National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-191710765>

Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia

Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel, Thompson I., Thrasher J.B., Aus G., Burnett A.L., Canby-Hagino E.D., Cookson M.S., D'Amico A.V., Dmochowski R.R., Eton D.T., Forman J.D., Gol: Journal of Urology. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. © 2007 by American Urological Association, USA

Prostate Cancer Foundation of Australia, What is cancer?, Retrieved on 09/05/2017 from: <http://pcfa.org.au/awareness/general-information/what-you-need-to-know-about-prostate-cancer/>

Shah Rajal B, Zhou Ming: Pathology International. Recent advances in prostate cancer pathology. Gleason grading and beyond. © 2016 by Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia Ltd, Japan & Australia

Srikanta Banerjee, Aaron Kaviani. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. Worldwide Prostate Cancer Epidemiology: Differences Between Regions, Races, and Awareness Programs. © 2016 by SciencePG, Johns Hopkins University, USA

Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia