

肺癌篩檢之過去現在與未來-價值之再審視

許立翰 林寬仁* 褚乃銘**

和信治癌中心醫院胸腔內科暨加護病房 放射診斷科* 腫瘤內科**

摘要

過去二十年間，不管國內外肺癌發生率及死亡率都呈現快速的增加，在1997年肺癌已躍升臺灣癌症死亡原因的首位。過去以痰液細胞學檢查與胸部X光片為主的篩檢工具，雖然能在更早期診斷肺癌，使切除率、存活期及五年存活率增加，但在死亡率比較上卻沒有統計學上有意義的差異。對這樣的結果，醫學界以lead-time bias, length bias, overdiagnosis bias等三個假說來解釋，也因而對肺癌篩檢的效益存疑。近年來在肺癌治療進步以外，新的肺癌早期診斷工具如low dose spiral CT scan、autofluorescent bronchoscopy、molecular markers in sputum cytology 的應用研究，似乎有不錯的成果。也提供了我們機會去重新審視肺癌篩檢之意義。在這篇文章中我們將整理近幾年來在肺癌篩檢上的爭論，有贊成的也有反對的意見，並對新的診斷工具做一番介紹。

前言

在1997年肺癌已躍升臺灣癌症死亡原因的首位，每年有將近6000人死於肺癌。同時在1999年在美國也有大約十七萬個新的肺癌病例被診斷，五年存活率約僅14%。因肺癌死亡病人數超過排名二、三、四的大腸直腸癌、乳癌及攝護腺癌的癌症死亡病人數總和。相較於後三者已有早期偵測癌症的方法，分別為糞便潛血反應檢查、乳房攝影以及血清prostate specific antigen (PSA)，肺癌似乎還沒有適當的早期偵測工具。在臺灣肺癌被診斷時可開刀的早期病例僅約四分之一，而可以手術切除的病例不過15到18%，術後發生轉移或復發的機率甚高，而不能開刀的病例即便有新的化學治療藥物及放射治療技術出現，效果亦難讓人滿意^{1,2}。

由於上述原因，讓我們不得不重新思考肺癌早期篩檢的必要性。

肺癌篩檢的爭議

就肺癌篩檢的效益而言，過去以痰液細胞學檢查與胸部X光片為主的篩檢工具，因為未能降低肺癌疾病的死亡率，醫界多抱持較保留的態度。近年來新的診斷工具如low dose spiral CT scan、autofluorescent bronchoscopy、molecular markers in sputum cytology 的出現，提供了我們早期診斷肺癌的機會，也讓我們有必要重新審視肺癌篩檢之臨床價值。

對於各種癌症篩檢早期偵測到目前為止至少有十八個針對肺癌、大腸直腸癌、乳癌的population-based randomized controlled trial，雖然乳房攝影對五十歲以下婦女乳癌的早期偵測以及定期糞便潛血反應及乙狀腸鏡對五十歲以上病人大腸直腸癌的早期偵測仍有爭議，但醫界一

致的看法並不建議用每年胸部X光片檢查以及痰液細胞學檢查來早期偵測肺癌。主要是四個肺癌篩檢的randomized controlled trials顯示mortality並未因而降低。同樣的情形也發生在攝護腺特定抗原(prostate-specific antigen-PSA)用於攝護腺癌的偵測，迄今並無randomized controlled trial證實其效益。而且診斷及治療早期前列腺癌對病人預後及存活的影响仍然存有爭議。

篩檢的效益過去均以是否能降低disease-specific mortality為依據，以randomized controlled trials而言共有四個大型研究—自1971起由美國National Cancer Institute (NCI)所支持的Cooperative Early Lung Cancer Detection Program包括Memorial Sloan Kettering Lung Project (MSKLP)，Johns Hopkins Lung Project (JHLP)，Mayo Lung Project (MLP)，以及自1975起之Czechoslovak Study^{3,4,5,6,7}。MSKLP、JHLP、MLP的篩檢對象是45歲以上的男性志願者，在登記篩檢當年或前一年每天至少抽一包菸。在MSKLP及JHLP是將病人分為”single screen” group—只接受每年胸部X光片檢查以及”dual screen” group—接受每年胸部X光片檢查加上每四個月做一次痰液細胞學檢查。MLP對每個收案對象先做一個prevalence screen 包括胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查，對未發現異常者隨機分派至experimental group—每四個月做一次痰液細胞學檢查及胸部X光片檢查或control group—建議每年胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查，但不強制實施。Czechoslovak Study也是對每個收案對象先做一個prevalence screen 包括胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查，對未發現異常者隨機分派至experimental group—前三年每六個月做一次痰液細胞學檢查及胸部X光片檢查或control group—不做任何檢查直到三年後做一次胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查，之後第四至六年不管是experimental group或control group每年均接受胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查。

這四個Randomized Controlled Trials在1984至1986年間陸續發表結果，MSKLP及JHLP實際上只能說是驗證痰液細胞學檢查是否能增加篩檢的效益，這個答案從後來的結果看是否定的。而因為”single screen” group 或”dual screen” group都有接受每年胸部X光片檢查，所以無從比較其效益。在MLP及Czechoslovak Study中這樣的早期篩檢雖能使肺癌診斷時的期別降低(stage down-regulation)，resectability 增加，median survival time 延長及5-year survival rate 增加，但在disease-specific mortality卻沒有統計學上有意義的差異。如表一。

要探討這種特殊的結果，就得先了解survival rate, fatality rate, mortality rate的定義，survival rate 指的是族群中被診斷為罹患某一疾病的病人中在一特定時間過後存活的比例，fatality rate指的是族群中罹患某一疾病的病人中在一特定時間內因此一疾病死亡的比例，mortality rate則表示一個族群中在一特定時間內因某一疾病死亡的累計人數比例。Mortality rate受incidence及fatality rate的影響，MLP及Czechoslovak Study假設若無篩檢則experimental group及control group的incidence及fatality rate是一樣的，如果這樣的假設不成立則缺乏mortality rate的差別並不能解釋為篩檢缺少效益。MLP及Czechoslovak Study experimental group的incidence都較control group高，胸部X光片檢查本身不會造成incidence增加，而其他的解釋就是被討論最多的lead-time bias，length bias，overdiagnosis bias等三種假說⁸。

(一)、**Lead time bias** 簡單的說是指肺癌雖然提前被診斷，但病人最終還是在同一個時間點死亡。提前診斷只是增加survival rate，對mortality rate並無影響，lead time bias 也可以用來解釋在MLP及Czechoslovak Study中為什麼experimental group有較高的incidence。

(二)、**Overdiagnosis bias** 指的是經由篩檢偵測出的病灶可能並不具臨床重要性，不致對病人的存活期產生影響。乳癌原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS)及早期攝護腺癌被認為是這樣的例子。這樣可以同時解釋為什麼experimental group有較好的stage distribution，resectability，median survival time 及5-year survival rate，但在disease-specific mortality rate卻沒有明顯的差別。

(三)、**Length bias** 是認為臨床進展緩慢(indolent)的腫瘤有較長的臨床前期(pre-clinical phase)，也較可能以篩檢方式偵測出來。同樣也造成survival rate的增加。

Dana-Farber Cancer Institute的 Prof Gary M. Strauss 在1999年11月Chicago的American College of Chest Physician 年會中，將他自身的觀點包括過去發表的文獻^{9,10}，以及1998年12月在Italy Varese舉行的International Conference on Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer的共識做了一番闡述¹¹。對上述三種bias假說提出不同的看法。

(一)、如果**lead time bias**造成MLP及Czechoslovak Study中experimental group有較高的incidence，在screening period 結束後的observation period中control group的incidence應會增加(catch up)，但這樣的情形並未發生。另一方面如果篩檢只是提前診斷時間，則experimental group及control group的survival plateau終必趨於一致，同樣的這種情形也未發生。

(二)、至於**overdiagnosis bias**如果發生，則在Czechoslovak Study的第四至六年因為每年仍接受胸部X光片檢查及痰液細胞學檢查，control group 理論上應會代償性增加新的檢出病例(可稱作pseudomalignant tumor)，這樣的情形並未發生。MLP因為於screening period 之後並無類似的每年追蹤篩檢設計，無法推論有無overdiagnosis發生。但再從其他臨床證據來看，肺癌高居癌症死亡病人數的首位，長期存活率僅約10至15%，自然病程較其他癌症快速，只有早期肺癌經完全切除才有治癒機會，實在不是overdiagnosis bias 的例子。以攝護腺癌為例在50歲以上因其他原因死亡男性病人的autopsy中30%有攝護腺癌的存在，在60歲以上更達三分之二¹²。Overdiagnosis bias 的確有可能在攝護腺癌的篩檢中存在。但相對地一份Yale New-Haven Hospital 3286個autopsy報告中只有26個病人意外發現有肺癌的存在，且大多非早期病例，58%已有局部擴散或遠處轉移，37%因過於虛弱於死前並未接受檢查，極大多數這些意外發現的肺癌仍死於癌症本身¹³。再以未經治療的早期(第一、二期)攝護腺癌為例，根據瑞典的報告十年存活率可達83%，雖然在病人選擇上有爭議¹⁴。但以MSKLP、JHLP、MLP中331位第一期肺癌病人，接受手術切除一組五年存活率為70%，不手術的一組五年存活率僅10%。總括六個研究有關應手術切除而未手術之肺癌病人，五年存活率僅4%^{14,15,16}。這樣的結果說明，肺癌的篩檢實在不適合以overdiagnosis bias 解釋。

(三)、在一個screening program中，**length bias**對prevalence cases(相對於incidence cases)

較為重要。但在MLP中prevalence cases數目僅約incidence cases數目的四分之一。五年存活率二組無統計學上有意義的差別(prevalence cases為40%；incidence cases為33%)。所以MLP的結果無法以length bias解釋。Czechoslovak Study於篩檢後的觀察期每年仍有胸部X光片檢查，所以length bias無法解釋incidence上的差異。

如果lead-time bias，length bias，overdiagnosis bias等三個假說無法解釋在screening group有較高的incidence，則因篩檢所帶來survival benefit 應該是有意義的。但怎樣解釋mortality rate上的沒有明顯差別。在randomized trial中除了機會變異(chance variation)以外，在randomization 過程中除了抽煙史外，並無法平衡其他已知或未知的肺癌致病因子如石棉暴露、慢性阻塞性肺病、家族史等，因為 population heterogeneity 的關係mortality rate並無法真正代表cancer death rate。隨著分子遺傳學及生化技術的進步，也許在不久的將來能以體質因素如tumor suppressor genes、protooncogene及環境致癌物因素整合做篩檢對象的肺癌致病機率分類。

除此之外，MLP及Czechoslovak Study中的control group，如實驗設計並非完全沒接受胸部X光片檢查或痰液細胞學檢查，如此也可能降低二組的差異。

Gary M. Strauss對過去人們對肺癌篩檢的消極態度提出不同的看法及解釋。但另一方面也有學者有不同的意見^{17,18,19}。

(一)、肺癌的生物行為有很高的變異性，以單一肺臟結節表現的，通常生長緩慢。在MSKLP，JHLP，MLP中experimental groups 多出的病例多屬第一、二期，但第三、四期病例並未因而減少。亦即沒有“trade-off”現象，似乎說明了overdiagnosis bias 的存在。

(二)、Yale New-Haven Hospital autopsy報告，“surprise cancer”(指肺癌)的發生率為0.9%，這個數字是以MLP推論“surprise cancer”發生率的9倍($46/206 \times 5.5/1000=0.1\%$)，意味著在高危險族群中有很大大一部份肺癌未被診斷出來。

(三)、MLP中有28位受檢者接受胸腔切開術(thoracotomy)後證實屬良性病灶，佔0.26%。MSKLP則有16位，佔0.16%。這些高危險群病人通常合併有冠狀動脈疾病或慢性阻塞性肺病，這樣的手術對他們的危險性很高，MSKLP中有一例因而死亡。

新的肺癌篩檢工具

近二十年來對肺癌生物學的認識增加及技術的進步，發展出一些新的診斷工具，帶來早期偵測肺癌的新希望。其中對low dose spiral CT scan的應用研究發現，它的確可以比現今臨床使用的檢查更早診斷肺癌，這樣的掃瞄只要不到二十秒，不需顯影劑且放射暴露只稍多於一般胸部X光片檢查。MLP experimental group incidence screen 所偵出的206位肺癌病人只有45位是可以切除的，比例只有22%。在日本，Ohmatsu及Kaneko等在9452個篩檢對象以low dose spiral CT scan偵測出35個原發性肺癌(偵測率0.37%)，其中27個屬於IA期，平均腫瘤大小為1.5公分，3-year survival rate為83%^{20,21}。Sone 等報告偵測出的原發性肺癌有80%屬第一期²²。

最近被提及最多的則是Henschke等人在Cornell University Medical College及New York University Medical Center等地所做的Early Lung Cancer Action Project²³。該研究自1992年起以

1000位大於六十歲，抽煙超過十年，無症狀或先前癌症的志願者為篩檢對象。目的在觀察(一)、low dose spiral CT scan偵測出結節病灶的頻率，(二)、偵測出的結節是惡性的頻率，(三)、惡性結節治癒的頻率。另外也要決定惡性結節大小與存活率和治癒率的關係。因為這樣的資料庫可做為未來其他篩檢工具及計畫結果的比較及參考。Baseline screen 的結果low dose spiral CT scan於233個受檢者偵測出非鈣化結節(偵測率23%)，胸部X光片檢查只於68個受檢者偵測出非鈣化結節(偵測率7%)。其中27個受檢者被證實為原發性肺癌(偵測率2.7%)，胸部X光片檢查只於其中7個受檢者發現異常(偵測率0.7%)。27個原發性肺癌中有23位為第一期，胸部X光片檢出異常的7個有4位為第一期。27個原發性肺癌中有26個是可以切除的。233個有非鈣化結節的受檢者依據實驗設計(含追蹤後續變化)有28位接受切片檢查，僅一例為良性。其他3位受檢者不符合切片檢查適應症但自行要求切片的病灶，後均證實屬良性。並無受檢者因良性病灶而接受胸腔切開術。初期結果顯示low dose spiral CT scan增加非鈣化結節的偵測率，也能在更早期還可切除時診斷出肺癌。雖然偽陽性偏高，但並未因此增加侵襲性診斷檢查的次數。預估五年存活率60%，但以較小的第一A期肺癌五年存活率應為80%，甚至可達到90%。後續的長期追蹤結果值得期待。

其他新的肺癌篩檢工具還有autofluorescent bronchoscopy如 LIFE [Laser Induced Fluorescence Endoscopy]-Lung-System (Xillix Technologies, Vancouver, BC) 或 SAFE 1000 System (Pentax, Tokyo, Japan)，利用早期腫瘤本身上皮增厚、腫瘤充血、腫瘤基質(matrix)氧化還原變化及螢光子(fluorophore)濃度降低導致自體螢光反應降低等特性，偵測早期表淺性肺癌，不需光敏感劑。選擇的對象包括手術後追蹤中的肺癌病人、痰液細胞學檢查發現moderate到severe dysplasia但胸部X光片正常的病人及少數出現新的呼吸系統症狀的抽煙者，比較一般white light bronchoscopy更能偵出dysplasia 及carcinoma in situ部位，relative sensitivity為1.4到2.7倍，但陽性預測值偏低是應用推廣上的一個問題²⁴。另外它可以幫助外科醫師於肺癌手術前決定切除範圍，亦可提供做為長期追蹤癌前變化(moderate, severe dysplasia, carcinoma in situ等)的有利工具²⁵。

Tockman利用JHLP中所收集的痰液標本做heterogeneous nuclear ribonucleo- protein (hnRNP) 的單株抗體檢查，約較肺癌臨床表現提前二年出現陽性反應，sensitivity 91%，specificity 88%²⁶。利用703D4單株抗體偵測hnRNP A2/B1過度表現，以中國6000位有抽煙習慣的錫礦工人為篩檢對象，sensitivity 74%(相對胸部X光片檢查的42%或痰液細胞學檢查的21%為高)，但specificity僅70%(相對胸部X光片檢查的90%或痰液細胞學檢查的100%)²⁷。Tockman等的Lung Cancer Early Detection Working Group，以1000位非小細胞肺癌第一期手術後病人為篩檢對象，初期報告sensitivity 77%，specificity 82%，positive predictive value 67%²⁸。

目前在日本、德國、美國各地都有肺癌篩檢的研究在進行，使用的工具最多的是low dose spiral CT scan，也有計畫開始探討以痰液細胞學、痰液hnRNP單株抗檢出異常再予low dose spiral CT scan檢查是否能提高敏感度及專一性。結果令人期待²⁹。

結論

對於肺癌的診斷及治療，就公共衛生而言，戒菸的推行算是初級預防，早期偵測癌症應是二級預防，癌症的治療只能算是三級預防。過去二十年因為肺癌篩檢的Randomized Controlled Trials 未能證實降低 disease-specific mortality，而把大多數的心力放在戒菸政策的推行及肺癌的治療研究上。現在因為有新的早期診斷工具出現，使我們必須重新考慮篩檢的效益。即便戒菸，長期抽菸者仍是肺癌的高危險群，根據Brigham and Women's Hospital的統計仍有約一半肺癌發生在過去曾抽菸的人身上，從戒菸到診斷的間隔平均為六年³⁰。除了推廣戒菸政策外，似乎應該要考慮早期篩檢的必要性。從經濟角度考量，治療早期肺癌亦遠較處理已局部侵犯或遠處轉移的肺癌所耗費的心力及費用來的少。

參考文獻

1. Luh KT, Chang DB. Primary lung cancer in Taiwan. J Formos Med Assoc 1992; 91 Suppl 1:S1-7
2. 國家衛生研究院-台灣癌症臨床研究合作組織 肺癌診治共識 一九九八年八月出版
3. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial-Sloan Kettering study in New York. Chest 1984; 86:44-53.
4. Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins study. Chest 1986; 89:325S-26S.
5. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med 1986; 28:746-50.
6. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986; 57:2428-37.
7. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. Cancer 1991; 67:1155-64.
8. Eddy DM. Screening for lung cancer. Ann Intern Med 1989; 111: 232-7.
9. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer: another look; a different view. Chest 1997; 111:754-68.
10. Strauss GM. Measuring Effectiveness of Lung Cancer Screening: From Consensus to Controversy and Back. Chest 1997; 112:216S-28S.
11. Consensus Statement on Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer. International Conference on Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer, December 9-10, 1998. Varese, Italy. Oncology 1999; 13(3):298.
12. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, et al. Prostate cancer screening: what we know and what we

- need to know. *Ann Intern Med* 1993; 119:914-23.
13. McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK, et al. The 'epidemiologic necropsy': unexpected detections, demographic selections, and changing rates of lung cancer. *JAMA* 1987; 258:331-8.
 14. Johansson J, Adami HO, Anderson SO, et al. High 10-year survival rate in patients with early untreated prostate cancer. *JAMA* 1992; 267:2191-6.
 15. Flehinger BJ, Kimmel M, Mealmed M. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992; 101:1013-8.
 16. Sobue T, Suzuki R, Matsuda M, et al. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69:685-92.
 17. Parkin DM, Pisani P. Lung cancer screening [letter]. *Chest* 1994; 106:977.
 18. Parkin DM, Pisani P. Chest x-ray screening does not improve outcome in lung cancer [letter]. *Chest* 1996; 110:304.
 19. Reich JM. Lung cancer screening does not favorably affect outcome. *Chest* 1998; 113:557-8.
 20. Ohmatsu H, Kakinuma R, Nishiwaki Y, et al. Lung cancer screening with low-dose spiral CT. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:463a.
 21. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351:1242-45.
 22. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz PD, et al. Early lung cancer action project: overall design findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
 23. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-17.
 24. Honda H, Ikeda N, Kawate N, et al. Early detection of dysplastic and cancerous lesion of the bronchus. *Proceedings of the 11th World Congress of Bronchology, Yokohama, Japan, June 7-10, 2000, p98.*
 25. Khanavkar B. Autofluorescence bronchoscopy *J Bronchol* 2000; 7: 60-6.
 26. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6:1685-93.
 27. Qiao YL, Tockman MS, Li L, et al. A case-cohort study of an early biomarker of lung cancer in a screening cohort of Yunnan tin miners in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre* 1997; 6:893-900.
 28. Tockman MS, Mulshine JL, Piantadosi S, et al. Prospective detection of preclinical lung cancer: results from two studies of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 overexpression. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2237-46.

29. Mulshine JL. Reducing lung cancer risk: Early detection Chest 1999; 116:493S-6S.
30. Strauss G, DeCamp M, DiBiccaro E, et al. Lung cancer diagnosis is being made with increasing frequency in former cigarette smokers. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14:362.

表一、

	起始年 度	性別	年齡	病人數	組別	肺癌病 例總數	盛行病 例數	發生病 例數	切除率 %	五年存 活率%	每千人 死亡率
MSKLP	1974	男性	>45	5072	實驗組	144	30	114	53	35	2.7
				4968	對照組	144	23	121	51	35	2.7
JHLP	1973	男性	>45	5226	實驗組	194	39	155	47	20	3.4
				5161	對照組	202	40	162	44	20	3.8
MLP	1971	男性	>45	10933	初期盛 行組		91	-	54	40	-
				4618	實驗組		-	206	46	33	3.2
				4593	對照組		-	160	32	15	3.0
Czechoslovak study	1975	男性	40-64	6364	初期盛 行組		19	-	未提	28	-
				3172	實驗組			36	25	24	1.7
前三年				3174	對照組			19	16	0	1.5
				3172	實驗組			108	未提	未提	3.6
全部期間				3174	對照組			82	未提	未提	2.6

Lung Cancer Screening- Time to Reexamine its Role

Li-Han Hsu, Christopher K.J. Lin*, Nei-Min Chu**

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, *Department of Radiology, **Division of Medical Oncology, Sun Yat-Sen Cancer Center Hospital, Taipei, Taiwan

Abstract

In the past 20 years, there is a worldwide growing lung cancer epidemic. It is the most deadly malignancy. In 1999, it afflicted more than six thousand people and became the leading cause of cancer deaths in Taiwan. Despite of an advantage for lung cancer screening using sputum cytology or chest radiograph with respect to stage distribution, resectability, survival, and fatality, no randomized controlled trial has demonstrated a reduction in mortality. There is widespread acceptance that screening for the early detection of lung cancer is not indicated. On reexamining the results carefully, previous simple explanations by the confounding factors of lead-time bias, overdiagnosis bias, length bias deserve criticism. According to some case-finding studies, new technologies include low dose spiral CT scan, autofluorescent bronchoscopy and molecular markers in sputum cytology hold the promise of substantial mortality reduction from lung cancer. Lung cancer is increasingly becoming a disease of former smokers. In addition to an effective smoking cessation policy, it is time to think the positive role of lung cancer screening.