

利用低劑量電腦斷層篩檢早期肺癌： 系統性文獻回顧和統合分析

曾健華^{1,2} 張慧如¹ 邱韶薇¹ 杜裕康^{1,*}

目標：近年一個美國政府主導的大型隨機分派研究發現，針對重度抽菸者每年進行低劑量電腦斷層篩檢肺癌，相較於僅接受胸部X光篩檢者，三年內可相對降低20%肺癌死亡率；本文欲探討背後潛在的風險以及應用在台灣本土的適切性。**方法：**將過去10年針對此議題的研究進行系統性回顧(Systematic Review)，蒐集每個研究的相關數據以及可能影響診斷工具效用的因子，再藉由統合分析(Meta-analysis)計算敏感度、陽性預測率等。**結果：**僅有5篇研究提供較完整追蹤資料，可推估低劑量電腦斷層的敏感度為87.43% (95% CI: 72.79%~94.77%)、與特異度為96.45% (95% CI: 80.39%~99.44%)；而由19篇文獻提供的資料，陽性預測率估計約為6.4% (95% CI: 4.8~8.2%)。**結論：**雖然美國許多學會根據近年文獻紛紛建議對肺癌高危險群以低劑量電腦斷層篩檢肺癌，但過低的陽性預測率較少被強調，以目前的流程篩檢下來會造成許多的偽陽性個案，這會造成很多篩檢者被迫要面臨結果不確定性的壓力，甚至是接受不必要的侵入性切片或手術。尤其台灣肺癌發生率僅約美國一半，且女性抽菸比率較歐美國家低，而目前也未能確定台灣肺癌的主要危險因子，因此貿然大規模效仿美國指引進行篩檢，會導致更低的陽性預測率。因此，如何發展出適合台灣本土的建議，則是目前這個領域需要克服的難題。(台灣衛誌 2015; 34(2): 156-167)

關鍵詞：低劑量電腦斷層、肺癌、篩檢、統合分析、陽性預測率

前 言

根據衛生福利部102年度中華民國公共衛生年報[1]，目前國人十大死因中，惡性腫瘤位居第一名，約每十萬人口粗死亡率187.6；其中，肺癌更是所有惡性腫瘤中死亡率最高，約每十萬人口粗死亡率36.9。台

灣針對乳癌、子宮頸癌、大腸癌、口腔癌等癌症篩檢已行之有年，但卻對頭號敵人尚無有效對策。過去30年來，有許多針對肺癌篩檢方法的研究，包含吐痰鏡檢惡性細胞、每年追蹤胸部X光等，但都未能證實有顯著的效益[2]。

電腦斷層攝影技術自1969年發明以來，仍不斷地演變、進步，尤其是1996年之後，進入螺旋掃描的時代，加上偵測器陣列排數增加，使得使用較低輻射劑量就可獲得清楚肺部影像、且電腦斷層的取得愈來愈容易，各國家開始利用隨機試驗來了解每年以低劑量電腦斷層篩檢肺癌，是否較以胸部X光篩檢肺癌能帶來更大助益。然而，過去幾年發表的研究雖然有的參與者多至數千人(表一、表二)，然而得到的結果未能達顯著意

¹ 國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

² 台中榮民總醫院埔里分院內科部胸腔內科

* 通訊作者：杜裕康

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: yukangtu@ntu.edu.tw

投稿日期：103年12月23日

接受日期：104年3月11日

DOI:10.6288/TJPH201534103133



表一 過去研究針對低劑量電腦斷層的敏感度與特異度

研究	國家	男性(%)	抽菸者(%)	真陽性	假陽性	真陰性	假陰性	敏感度(%)	特異度(%)
Toyota et al, 2008 [9]	Japan	59	78	40	528	6,610	5	88.89	92.60
Veronesi et al, 2008 [10]	Italy	66	80	55	7	5,119	20	73.33	99.86
Menezes et al, 2009 [11]	Canada	54	87	50	17	2,592	7	87.72	99.35
van Klaveren et al, 2009 [12]	Dutch	84	100	70	1,500	5,957	30	70.00	79.88
Aberle et al, 2011 [13]	American	59	100	270	6,921	19,112	6	97.83	73.41

Overall Sensitivity = 87.43% (72.79%~94.77%); Specificity = 96.45 (80.39%~99.44%)

表二 過去研究針對低劑量電腦斷層的陽性預測率

研究	切片厚度*	結節閾值**	抽菸量***	研究類別	研究人數	陽性	真陽性	假陽性	陽性預測率(%)
Henschke et al, 2001 [23]	10	0	10	世代研究	1,000	233	27	206	1.1
Sobue et al, 2002 [20]	10	0	20	世代研究	1,611	186	14	172	7.5
Pastorino et al, 2003 [22]	10	5	20	世代研究	1,035	199	11	188	5.5
Diederich et al, 2004 [25]	5	0	20	世代研究	817	378	11	367	2.9
Swensen et al, 2005 [30]	5	0	20	世代研究	1,520	780	31	749	3.9
Bastarrika et al, 2005 [24]	8	5	10	世代研究	911	131	12	119	9.1
Novello et al, 2005 [26]	8.8	5	20	世代研究	519	114	5	109	4.3
Picozzi et al, 2005 [29]	10	0	20	世代研究	60	20	1	19	5.0
Gohagan et al, 2006 [14]	5	0	30	隨機分派試驗	1,629	316	30	286	9.5
Callol et al, 2007 [27]	10	5	10	世代研究	466	98	1	97	1.0
Blanchon et al, 2007 [18]	1.25	5	15	隨機分派試驗	336	81	7	74	8.7
Veronesi et al, 2008 [10]	2.5	5	20	世代研究	5,201	560	54	506	9.6
Wilson et al, 2008 [19]	2.5	0	12.5	世代研究	3,642	1,477	53	1,424	3.6
van Klaveren et al, 2009 [12]	0.75	4.6	15	隨機分派試驗	7,557	1,570	70	1,500	4.5
Lopes Pegna et al, 2009 [15]	1.125	5	20	隨機分派試驗	1,406	426	20	406	4.7
Infante et al, 2009 [16]	5	0	20	隨機分派試驗	1,276	226	47	179	2.1
Menezes et al, 2010 [11]	1.125	5	10	世代研究	3,352	600	44	556	7.3
Aberle et al, 2011 [13]	1.125	4	30	隨機分派試驗	26,309	7,191	270	6,921	3.8
Pedersen et al, 2012 [17]	0.75	5	20	隨機分派試驗	2,047	179	17	162	9.5

*切片厚度(collimation)：電腦斷層以多少厚度(毫米)為一切面；

**結節閾值：每個研究直徑多長的結節(毫米)視為陽性；

***抽菸量：每天抽幾包*抽菸史幾年(pack-years)。

義；直到最近，美國一個大型隨機分派研究才有比較顯著正面的結果[3]。這樣的結果強調了因電腦斷層篩檢陽性且最後確診為肺癌的病患所得到的益處，但電腦斷層篩檢陽性但最後不是肺癌(偽陽性)的病患在等待最後診斷的過程當中，身體和心理所承受的創傷和壓力卻較少被探討和注意。本研究目的是針對低劑量電腦斷層篩檢肺癌進行系統性文獻回顧(systematic review)，以統合分析

(meta-analysis)方法計算篩檢的敏感度、特異度、和陽性預測率，並結合相關因子進行統合回歸(meta-regression)。最後，以陽性預測率的觀點對利用電腦斷層針對台灣民眾提供肺癌篩檢的作評論。

材料與方法

搜尋策略：搜尋文獻的範圍由包含從

1996年到2014年的電子資料庫MEDLINE、EMBASE、和Cochrane Library及此議題相關的回顧文獻其參考文獻中列出的相關文獻等。搜尋方式包含以MeSH(Medical Subject Headings)、Entree標題、相關文字及關鍵字搜尋等，使用字詞有肺癌(lung cancer)、篩檢(population screening)及低劑量電腦斷層(LDCT)等。納入的文獻包含兩類，一類是隨機分派試驗(randomized control trial)，其中需至少有一組接受低劑量電腦斷層；另外一類是以低劑量電腦斷層篩檢肺癌的世代研究(cohort study)。排除條件為只報告診斷為肺癌個案的相關資料，而未提供完整世代的追蹤資料等。針對中文資料庫搜索，國家圖書館的期刊論文搜尋系統中有一篇2003年針對1,000位自願者進行篩檢，但僅做單次檢驗，並無進行追蹤，故無法納入分析[4]。電子資料庫搜尋獨立進行了兩次(曾健華、邱韶薇)之後作比對，而資料篩選也分別獨立進行了兩次(曾健華、張慧如)之後作比對，若有疑義，則經由與第三者(杜裕康)討論之後決定。

資料收集：記錄每篇文章以低劑量電腦斷層的檢查結果以及開刀或追蹤數年後真實結果；意即檢查陽性的患者中，最後確診為肺癌的人數(真陽性)及研究時間結束未發生肺癌人數及開刀證實非肺癌的人數(偽陽性)；檢查陰性的患者中，最後發現肺癌人數(偽陰性)及研究時間結束仍未發生肺癌人數(真陰性)。除此之外，還收集每篇文章研究背景的差異，包含：(1)電腦斷層所使用的切片厚度(collimation)不一樣，較新的研究約以0.75~2.5毫米為一切片厚度，較舊的研究有的以10毫米為一切片厚度；(2)每個研究認定的陽性結節也不一樣，部分研究定義只要有肉眼可辨識的結節就是陽性結果，部分研究則定義大於5毫米的結節是陽性，才需進一步處置；(3)受試者的抽菸程度也不同，但多為重度抽菸者；(4)研究主要包含世代研究及隨機分派試驗。

統計方法：針對收集的資料，進行敏感度、特異度的統合分析。我們利用Harbord

等人及Reitsma等人所提出的bivariate模型[5,6]，也就是將敏感度和特異度放在同一個隨機效應模型(random effects model)裡。

$$\begin{cases} \text{logit}\left(\frac{r_{tp}}{r_{tp} + r_{fp}}\right) = \beta_{0, sen} + u_1 \\ \text{logit}\left(\frac{r_{tn}}{r_{tn} + r_{fn}}\right) = \beta_{0, spe} + u_2 \end{cases}$$

模型中，電腦斷層檢驗陽性的人分為最後確診為肺癌的人(r_{tp})及追蹤後確定不是肺癌的人(r_{fp})；電腦斷層檢驗陰性的人分為最後確診為肺癌的人(r_{fn})及追蹤後確定不是肺癌的人(r_{tn})。估計出來的 $\beta_{0, sen}$ 代表統合分析得到的敏感度， $\beta_{0, spe}$ 為得到的特異度，而 u_1 和 u_2 分別為和的隨機效應(random effects)，並假設其服從二維常態分布：

$$\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{pmatrix} \sim MVN\left(\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 \end{bmatrix}\right)$$

其中 σ_1^2 和 σ_2^2 是 u_1 和 u_2 的變異數(variances)； σ_{12} 是它們的共變異數(covariance)。然後再以hierarchical summary receiver operating characteristic(HSROC)模型，利用統計軟體Stata (version 12)的metandi指令計算、畫圖[7]。

陽性預測率的統合分析及統合迴歸，則是利用STATA的gllamm指令[8]，進行隨機效應邏輯斯迴歸(random effects logistic regression)：

$$\text{logit}\left(\frac{r_{TP,j}}{r_{TP,j} + r_{FP,j}}\right) = \alpha + \beta_k x_{k,j} + u_j$$

$r_{TP,j}$ 為第j個研究的真陽性(True Positive)病人數； $r_{FP,j}$ 為第j個研究的偽陽性(False Positive)病人數，總觀測人數為真陽性加假陽性人數； α 為平均陽性預測率的log odds，而 u_j 是隨機效應，假設服從常態分布。 x_k 分別放入各研究的電腦斷層切片厚度(Collimation)、陽性閾值(Nodule size)、抽菸量(smoking pack-year)、研究設計(Study design)等變數，而 β_k 是它們的迴歸係數。

結 果

初步共發現有591篇文獻研究關於低劑量電腦斷層及肺癌篩檢。詳讀摘要後排除409篇，剩下的182篇在詳讀全文後排除143篇，剩下39篇文獻經過評讀，去除重複投稿後，共有5篇研究有完整提供敏感度與特異度的資料(附件一)[9-13]，而有19篇研究提供電腦斷層檢查陽性病患的追蹤結果，可藉此計算出陽性預測率，其中包含7篇隨機分派研究及13篇世代研究(附件二)[10,11,14-30]。

提供敏感度與特異度資料的這五篇文獻多以重度抽菸者為對象，男性受試者也較多(表一)。以QUADAS-2評估這五篇文獻[31]，有兩篇以自願方式參加試驗、有兩篇未對低劑量電腦斷層判讀細節加以交待，導致部份項目評分較差(附件二)。最後，算出整體低劑量電腦斷層的敏感度(Sensitivity)約87.43% (72.79%~94.77%)，特異度(Specificity)約96.45% (80.39%~99.44%)，而以HSROC模型作圖可見第四號研究敏感度、特異度偏低(圖一)，可能與其有自訂的判讀準則有關[12]。圖二以Forest plot呈現各研究以及整體低劑量電腦斷層的敏感度

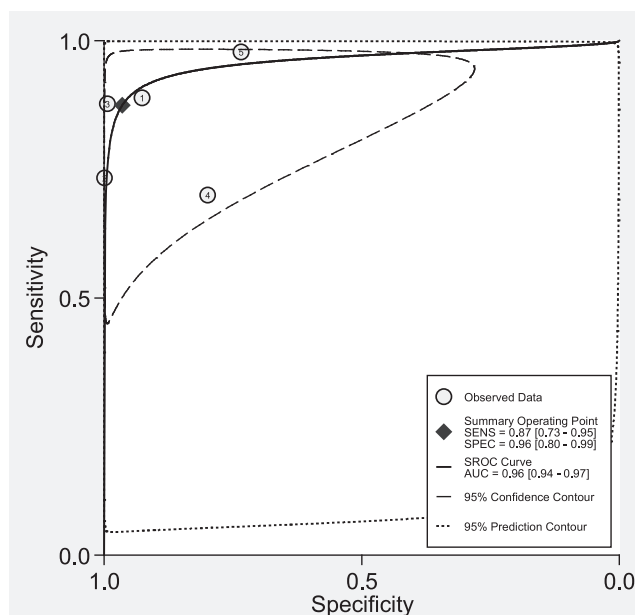
與特異度，並計算代表異質性的Q檢定值($p<0.05$)及I平方($I^2=99\%$)。

若將這19篇文獻資料進行陽性預測率的統合分析(meta-analysis)(表二)，可得陽性預測率約為6.4% (4.8~8.2%)。圖三以Forest plot呈現各研究以及整體低劑量電腦斷層的陽性預測率，並計算代表異質性的Q檢定值($p<0.05$)及I平方($I^2=92\%$)。

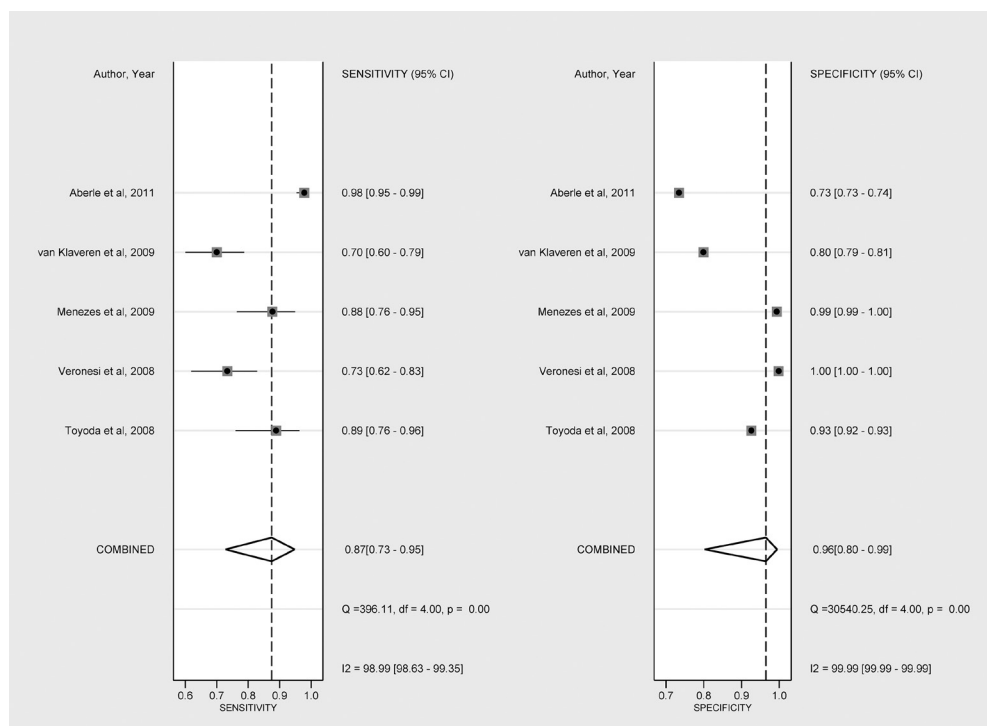
接著，進一步針對可能影響陽性預測率高低的因子納入統合回歸(meta-regression)，先將四個因子分別放入迴歸模型，在未調整其他因素前，每個因子皆不會顯著影響陽性預測率。然後再將所有因子一起放入，亦沒有顯著影響陽性預測率，但其中研究設計對於陽性預測率則有相對較大且接近顯著的影響，換算起來，隨機分派試驗的陽性預測率為12.05% (3.4%~34.6%)，而世代研究的陽性預測率為6.23% (0.8%~35.1%)。

討 論

根據統合分析的結果，低劑量電腦斷層篩檢肺癌的敏感度(Sensitivity)



圖一 以ROC curve統合低劑量電腦斷層的敏感度與特異度



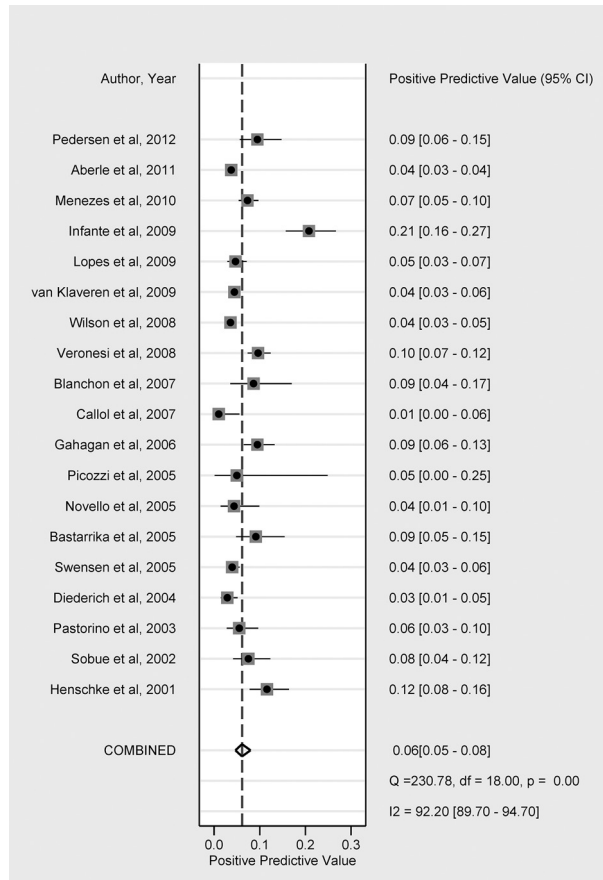
圖二 低劑量電腦斷層敏感度與特異度的forest plot

約為87.43% (72.79%~94.77%)，特異度 (Specificity) 約96.45% (80.39%~99.44%)，但陽性預測率僅約6.4% (4.8~8.2%)，即使是設計較佳的隨機分派試驗陽性預測率也只有12% (3.4%~34.6%)。

由本篇統合分析得到的敏感度、特異度的百分之九十五信賴區間偏大，異質性也相當高，主要原因來自每個研究各自訂定陽性標準及追蹤流程。雖然每個研究對於真陽性的黃金標準(gold standard)皆是接受電腦斷層後的一年內病人是否經由開刀確認發生肺癌，但初始檢驗陽性標準卻不相同，有的研究定義結節大於4毫米為陽性，有的研究則定義10毫米以上的結節才為陽性。有的研究針對陽性結果輔以正子攝影或高解析電腦斷層進一步鑑別診斷、有的研究則以更密集的追蹤低劑量電腦斷層來評估腫瘤，而其進行手術的門檻也略有不同。甚至原始設定的電腦斷層的切片厚度(collimation)也有差異。若認定較小的結節為陽性或使用較細切片厚

度的電腦斷層，將使低劑量電腦斷層的敏感度提升、特異度下降。另一方面，肺部結節小於閾值、一開始被認定電腦斷層結果陰性的個案中，真陰性的確認每個研究也各自有其判斷流程，較好的世代研究中會結合國家癌症資料庫增加追蹤的完整性，而隨機分派研究中則多為每年接受電腦斷層，以次年的電腦斷層來判斷真陰性與偽陰性。本篇統合分析得到陽性預測值約略落在5%左右，但分析結果的異質性也相當高。即使這樣異質性高的結果，世界上許多學者仍倡導以低劑量電腦斷層篩檢肺癌。

根據最新2011年的癌症登記年報[32]，台灣地區每年新增癌症病患中以肺癌最多，加上肺癌的高死亡率(每十萬人口26人)、高發生率(每十萬人口34人)、明顯的危險因子(抽菸)、某些肺癌有較長的臨床前期(早期肺癌無症狀)、疾病早期治療較有效(早期較有機會開刀根治)等特徵，篩檢肺癌應該是具有預防醫學上的重要性。2013年7月，美國



圖三 低劑量電腦斷層陽性預測率的forest plot

醫學會雜誌(JAMA)刊登一篇統合分析文獻[3]，主要討論低劑量電腦斷層篩檢肺癌是否降低死亡率，而未對低劑量電腦斷層本身的敏感度、特異度、陽性預測率進行探討。也因為分析結果認為可降低死亡率，因而建議可針對高危險群進行篩檢，而美國各學會的指引也紛紛跟進[33-37]。一個好的篩檢工具除了敏感度、特異度要好之外，如果希望篩檢工具成效佳，更重要的是要挑在高危險的族群進行篩檢，才能減少偽陽性、增加陽性預測率。以美國政府主導的53,454人隨機分派研究為例[13]，表三說明了如何計算陽性預測率，算法看的是表格第三列最右欄，此數值的意義是在被告知電腦斷層有結節的民眾中，僅有3.7%最後開刀確認是肺癌，如果針對非抽菸者、且無其他肺癌相關危險因

子的健康人進行低劑量電腦斷層檢查，將導致陽性預測率更為降低。

根據歷年文獻，以乳房攝影進行乳癌篩檢陽性預測率約27%[38]、以子宮頸抹片進行子宮頸癌篩檢陽性預測率約20.3%[39]，而以糞便潛血檢查進行大腸癌篩檢陽性預測率較低約10.8%[40]。且這些是針對一般族群(average risk)族群進行篩檢的陽性預測率，而低劑量電腦斷層針對高危險群卻僅有6.4%陽性預測率，故應用於一般族群的將會更低。

根據2011年美國疾病管制局(The Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的統計，美國男性肺癌發生率每百萬人年有73例、女性為52例[41]；而根據2011年台灣的癌症登記年報，台灣男性肺癌發生率每百萬人年有44例、女性為24例[32]，

表三 低劑量電腦斷層的敏感度、特異度、陽性與陰性預測值(根據NLST數據)

重度抽菸者		陽性定義：開刀病理結果；陰性定義：切片病理結果或追蹤斷層檢查結節未變大		
		陽性	陰性	加總
電腦斷層	陽性	270 (TP, 真陽性)	6,911 (FP, 偽陽性)	陽性預測率PPV = $TP / (TP+FP)$ = $270 / (270+6,911) = 3.7\%$
	陰性	18 (FN, 偽陰性)	19,043 (TN, 真陰性)	陰性預測值NPV = $TN / (TN+FN)$ = $19,043 / (19,043+18) = 99.9\%$
	加總	敏感度(Sensitivity) = $TP / (TP+FN)$ = $270 / (270+18) = 93.8\%$	特異度(Specificity) = $TN / (FP+TN)$ = $19,043 / (6,911+19,043) = 73.4\%$	

整體肺癌發生率約為美國的一半。而根據2012年美國疾病管制局調查，美國男性抽菸盛行率為每百萬人有20.5人、女性為15.8人[42]，而根據2010年台灣國民健康署調查，台灣男性抽菸盛行率為每百萬人有35人、女性為4.1人[43]。比較兩國的男性，台灣男性抽菸比例較高、但肺癌發生率卻僅一半，若針對台灣抽菸男性篩檢，將會導致更低的陽性預測率。比較兩國的女性，台灣女性抽菸比例非常低、但肺癌發生率也達美國女性的一半，要如何在台灣女性中挑出高危險群則是實際應用上的困難之處。

然而，陽性預測率過低所造成的假陽性病患會在篩檢後面臨無法量化的心理壓力。這邊再以美國政府主導的53,454人隨機分派研究為例[13]，表四說明了在被告知電腦斷層有大於4毫米結節的重度抽菸者中，約90%的人肺部有介於4~8毫米的小結節，美國NCCN指引建議依結節大小每3~12個月追蹤1次達2年，但重複的放射線暴露及至少2年的煎熬，這些都是無形的傷害。另外10%的人是發現肺結節已大於8毫米，需接受侵入性的檢查，而潛在的併發症可能包含氣胸、感染等。以上所有異常中，經過不斷追蹤或開刀，卻只有3.7%的異常最後是真的惡性腫瘤。利用表四進一步說明，如果100位重度抽菸者接受篩檢，其中80人會發現肺部無大於4毫米的結節(陰性)、20人會發現有大於4毫米的結節(陽性)，這20人進一步的追蹤檢查後，約有19.26人是良性結節，只有0.74人是真的肺癌。

本文章試著以統合回歸方式找出提升陽性預測率的因素，不同的電腦斷層切片厚度(Collimation)、陽性閾值(Nodule size)、抽菸量(smoking pack-year)、研究設計(Study design)在本分析雖未有顯著意義，但由流行病學的角度看來，要在台灣進行肺癌篩檢，當務之急應是找出符合本土的高危險族群、搭配其他輔助工具建立一套標準篩檢流程，才能有效提升陽性預測率。並且要在專業、有經驗、多專科團隊的配合下提供此服務，才能減少篩檢民眾所面臨到的心理壓力以及不必要的身體傷害。

台灣肺癌學會在2014年初再邀集中華民國放射線醫學會與台灣胸腔暨重症加護醫學會的專家們經數次研商，釐訂了「台灣低劑量電腦斷層肺癌篩檢共識宣言」，希冀做為國人接受檢查的參考。

1. 年齡介於55-74歲，抽菸史超過30包 / 年，目前仍在抽菸或戒菸時間尚未超過15年的民眾，證據顯示可以接受低劑量電腦斷層以篩檢肺癌。
2. 具有肺癌家族史的民眾，可以接受低劑量電腦斷層作為肺癌篩檢，然而其效力尚未被證實。
3. 有肺癌病史、氬暴露及特定職業暴露的民眾，可以諮詢醫師考慮進行肺癌篩檢。
4. 沒有危險因子的民眾，目前沒有證據支持應作肺癌篩檢。
5. 患有嚴重疾病或無法接受根治性癌症治療

表四 低劑量電腦斷層的結果與最後預後(根據NLST數據)

	電腦斷層結果	追蹤及開刀結果
篩檢重度抽菸者 100人	80人正常	79.9人(99.9%) 一年內沒有發生肺癌(真陰性) 0.1人(0.1%) 一年內發生肺癌(假陰性)
	20人有異常	0.74人(3.7%) 一年內發生肺癌(真陽性)
	[90% <8毫米, 需不斷追蹤]	(70%早期可開刀; 30% 晚期無法開刀)
	[10% ≥8毫米, 需接受侵入性檢查]	19.26人(96.3%) 一年內沒發現肺癌(假陽性)

的民眾，不建議作肺癌篩檢。

6. 低劑量電腦斷層肺癌篩檢宜在具有低劑量電腦斷層篩檢經驗，並有多專科肺癌診治經驗的醫療機構進行。
7. 建議抽菸者應即早戒菸，低劑量電腦斷層篩檢並不能預防肺癌的發生。
8. 強烈建議政府應該支持學界盡速著手進行全國性臨床研究，以評估低劑量電腦斷層篩檢在不抽菸者的有效性。

針對最後一點，目前相關政府機關與各大醫學中心合作，於2014年底與各大醫學中心代表草擬完成研究計畫，針對有家族史等高風險全民眾進行低劑量電腦斷層，2015年起已陸續開始於台灣各大醫學中心收案，近期內將有本土的篩檢成效資料。

結論

針對是否要進行低劑量電腦斷層篩檢的議題，雖然學者間仍有爭議、各國學會的建議也有正反兩派。然而，目前美國各學會的建議都是持較積極的態度，建議對肺癌高危險群以低劑量電腦斷層篩檢肺癌。這些對象包含曾經或現在吸菸達一定量，且年齡在55-79歲，加上其他肺癌危險因子，包括罹患慢性肺部疾病、有肺癌家族史、肺部曾暴露於放射線治療、職業或環境對於氬長期暴露等。但現階段沒有證據支持對於不抽菸、無肺癌症狀之民眾進行大規模低劑量電腦斷層篩檢，主要還是高比例的偽陽性可能帶來憂慮甚至危害。尤其台灣抽菸比率較歐美國家為低，特別是女性抽菸率更低，如何發展出適合台灣本土的建議，則是這個領域未來研究的重要課題。

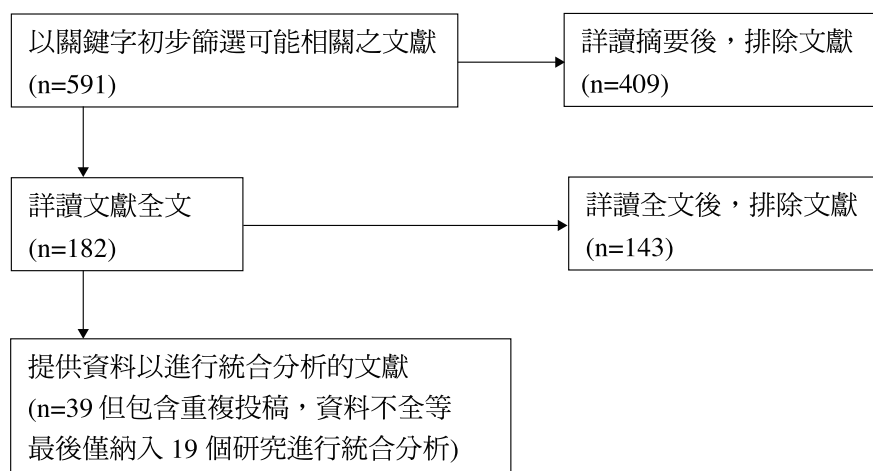
參考文獻

1. 衛生福利部：中華民國102年版公共衛生年報。http://www.mohw.gov.tw/cht/Ministry/DM2_P.aspx?f_list_no=16&fod_list_no=4562&doc_no=42866。引用2014/12/23。Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Taiwan health and welfare report, 2013. Available at: http://www.mohw.gov.tw/cht/Ministry/DM2_P.aspx?f_list_no=16&fod_list_no=4562&doc_no=42866. Accessed December 23, 2014. [In Chinese]
2. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD001991. doi:10.1002/14651858.CD001991.pub3.
3. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of ct screening for lung cancer: a systematic review. JAMA 2012;307:2418-29. doi:10.1001/jama.2012.5521.
4. 林森富、吳冠群：肺癌篩檢使用低劑量多探頭電腦斷層掃描與一般胸部X光之比較。健康管理學刊 2003；1：31-7。Lin SF, Wu KC. A comparison of lung cancer screening methods using low-dose multidetector computed tomography and conventional chest radiography. J Health Manag 2003;1:31-7. [In Chinese: English abstract]
5. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, et al. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Biostatistics 2007;8:239-51. doi:10.1093/biostatistics/kxl004.
6. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005;58:982-90. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.02.022.
7. Harbord RM, Whiting P. metandi: meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. Stata J 2009;9:211-29.
8. Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles A. Generalized

- multilevel structural equation modeling. *Psychometrika* 2004;**69**:167-90. doi:10.1007/BF02295939.
9. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer* 2008;**98**:1602-7. doi:10.1038/sj.bjc.6604351.
10. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;**61**:340-9. doi:10.1016/j.lungcan.2008.01.001.
11. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer* 2010;**67**:177-83. doi:10.1016/j.lungcan.2009.03.030.
12. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;**361**:2221-9. doi:10.1056/NEJMoa0906085.
13. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;**369**:920-31. doi:10.1056/NEJMoa1208962.
14. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;**47**:9-15. doi:10.1016/j.lungcan.2004.06.007.
15. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;**64**:34-40. doi:10.1016/j.lungcan.2008.07.003.
16. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:445-53. doi:10.1164/rccm.200901-0076OC.
17. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;**4**:608-14. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f.
18. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;**58**:50-8. doi:10.1016/j.lungcan.2007.05.009.
19. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:956-61. doi:10.1164/rccm.200802-336OC.
20. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;**20**:911-20. doi:10.1200/JCO.20.4.911.
21. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;**226**:756-61. doi:10.1148/radiol.2263020036.
22. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003;**362**:593-7. doi:10.1016/S0140-6736(03)14188-8.
23. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 2001;**952**:124-34. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb02733.x.
24. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:1378-83. doi:10.1164/rccm.200411-1479OC.
25. Diederich S, Thomas M, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004;**14**:691-702. doi:10.1007/s00330-003-2200-5.
26. Novello S, Fava C, Borasio P, et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Ann Oncol* 2005;**16**:1662-6. doi:10.1093/annonc/mdi314.
27. Callol L, Roig F, Cuevas A, et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer* 2007;**56**:217-21. doi:10.1016/j.lungcan.2007.01.010.
28. MacRedmond R, McVey G, Lee M, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax* 2006;**61**:54-6. doi:10.1136/thx.2004.037580.
29. Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med*

- 2005;**109**:17-26.
30. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;**235**:259-65. doi:10.1148/radiol.2351041662.
31. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;**155**:529-36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
32. 衛生福利部國民健康署：中華民國100年癌症登記報告。http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201404160001。引用2014/12/23。
- Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Cancer registry annual report, 2011. Available at: http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201404160001. Accessed December 23, 2014. [In Chinese]
33. Baaijens F, Bouten C, Hoerstrup S, Mol A, Driessen N, Boerboom R. Functional tissue engineering of the aortic heart valve. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;**33**:197-9.
34. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;**63**:106-17. doi:10.3322/caac.21172.
35. van Baal I, Malda H, Synowsky SA, et al. Multivalent peptide and protein dendrimers using native chemical ligation. *Angew Chem Int Ed Engl* 2005;**44**:5052-7. doi:10.1002/anie.200500635
36. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;**143**(5 Suppl):e78S-92S. doi:10.1378/chest.12-2350.
37. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;**144**:33-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
38. Tobias IS, Baum M. False positive findings of mammography will have psychological consequences. *BMJ* 1996;**312**:1227. doi:10.1136/bmj.312.7040.1227.
39. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**:1095-101. doi:10.1002/ijc.21955.
40. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;**135**:82-90. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.040.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). United States Cancer Statistics (USCS), 2011. Available at: http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx. Accessed December 23, 2014
42. CDC. Current cigarette smoking among adults — United States, 2005–2012. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6302a2.htm?s_cid=mm6302a2_w#tab. Accessed December 23, 2014
43. 衛生福利部國民健康署：成年人吸菸行為調查，2010年。http://tobacco.hpa.gov.tw/Show.aspx?MenuId=581。引用2014/12/23。
- Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Adult smoking behavior surveillance system (ASBS), 2010. Available at: http://tobacco.hpa.gov.tw/Show.aspx?MenuId=581. Accessed December 23, 2014. [In Chinese]

附件一 納入研究的流程圖



附件二 品質評量表(Quality assessment chart)

研究	病患選擇 (Patient selection)		指標試驗 (Index test)		參考標準 (Reference standard)		流程與時機 (Flow and timing)
	風險	考量	風險	考量	風險	考量	
	(Ris)	(Concern)	(Ris)	(Concern)	(Ris)	(Concern)	
Toyota et al, 2008 [9]	低	低	不明確	不明確	低	低	低
Veronesi et al, 2008 [10]	不明確	不明確	不明確	不明確	低	低	高
Menezes et al, 2009 [11]	不明確	不明確	低	低	低	低	高
van Klaveren et al, 2009 [12]	低	低	低	低	低	低	低
Aberle et al, 2011 [13]	低	低	低	低	低	低	低

Use of low-dose CT for early lung cancer screening: a systematic review and meta-analysis

CHIEN-HUA TSENG^{1,2}, HUEI-RU CHANG¹, SHAO-WEI CHIU¹, YU-KANG TU^{1,*}

Objectives: Recent studies have demonstrated that low-dose computer tomography (LDCT) screening in place of X-ray screening for lung cancer could reduce relative mortality in heavy smokers by 20%. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis for the performance of LDCT in lung cancer screening and to evaluate the potential benefits and harms of implementing such a screening program in Taiwan. **Methods:** We searched electronic databases (MEDLINE, EMBASE and Cochrane library) for studies on LDCT screening (1996 to 2014) and conducted meta-analyses of sensitivity, specificity, and positive predictive values (PPV). We also undertook meta-regression to examine the impact of study characteristics on LDCT screening. **Results:** Only 5 studies provided sufficient information for a meta-analysis of sensitivity (87.43%, 95% Confidence Interval [CI]: 72.79 to 94.77%) and specificity (96.45%, 95% CI: 80.39% to 99.44%). Twenty-one studies provided information for a meta-analysis of PPV (6.4%, 95% CI: 4.8 to 8.2%). **Conclusions:** Several studies from Western countries recommended the use of LDCT screening for lung cancer in high risk populations, especially for heavy smokers. However, the low PPV of LDCT was seldom discussed. Those false positive cases may suffer from mental stress and harm from unnecessary invasive interventions. Given the low smoking prevalence in Taiwan, implementing LDCT for population screening in lung cancer could represent a significant challenge. (*Taiwan J Public Health*. 2015;**34**(2):156-167)

Key Words: low-dose CT, lung cancer, screening, meta-analysis, positive predictive value

¹ Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No.17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Division of Thoracic Medicine, Department of Internal Medicine, Puli Branch, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: yukangtu@ntu.edu.tw

Received: Dec 23, 2014 Accepted: Mar 11, 2015

DOI:10.6288/TJPH201534103133