

肺癌篩檢的新進展

臺北榮民總醫院 家庭醫學部 陳澁鉸 鄭博仁 張曉婷 陳育群 林明慧

前言

根據2020年全球的統計，肺癌是在十大癌症當中，造成死亡比例最高的，其死亡率佔全部癌症死亡率的18%，遠高於第二名的大腸直腸癌(9.4%)。而肺癌也是新診斷癌症中的第二名，僅次於女性乳癌。其中在男性，肺癌的發生率以及死亡率都位居榜首；而在女性當中，肺癌的發生率僅次於乳癌以及大腸癌、死亡率僅次於乳癌¹。在美國，肺癌甚至佔所有癌症的死亡的21.7%，且無論在男性以及女性都位居第一²。

根據2021年的統計，肺癌是台灣十大癌症死因之首³。2019年的癌症登記資料中，肺癌的發生率位於第三名，而死亡率則是第一名。若以性別來看，肺癌的發生率在男女性都位居第二位，而死亡率在男女性都位居首位，其中有55%的病患在發現肺癌時已經是第III或第IV期⁴，肺癌發現得太晚是造成肺癌五年存活率較低的原因之一。統計資料顯示，2015到2019年台灣肺癌的五年存活率約為35.4%，其中男性五年存活率為26.2%，女性的五年存活率則是47.3%⁵。另外，根據一篇2013到2017年的統計，肺癌第一期的五年存活率為88.7%，第二期為52.8%，第三期為26.4%，第四期則為9.1%⁶。

肺癌有許多風險因子，其中最重要的是抽菸。長期抽菸可能增加10-30倍的肺癌風險⁷，約80%男性以及50%女性的肺癌與吸菸有關。然而，在台灣的肺癌患者當中，有53%的人並沒有抽菸⁸。從1995年到2015年，男性的抽菸率從59.4%降到29.9%，但肺癌的發生率

卻由每10萬人9.06人增加至23.25人。而女性的抽菸率雖從3.2%微幅上升到5.3%，但肺癌發生率卻由每10萬人7.05人增加至24.22人⁷。顯示其他的風險因子，可能跟肺癌發生率上升有關。目前已知的其他風險因子包括，空氣汙染、游離輻射、家族史、物質暴露如石棉、以及慢性的肺部疾病等等⁶。本文將針對肺癌篩檢的工具、指引及最新政策進行介紹。

肺癌篩檢的工具

由於肺癌的發生率及死亡率居高不下，因此及早發現肺癌，並早期治療，成為增加肺癌存活率的重要關鍵。目前針對肺癌篩檢的工具，有許多不同的研究，以下簡單介紹目前比較常被討論到的篩檢工具。

最常被提到的篩檢工具是胸部低劑量電腦斷層。低劑量電腦斷層的好處，是可以減少晚期肺癌的比例，改善病人的生活品質，並降低肺癌的死亡率。美國國家肺癌篩檢試驗(The National Lung Screening Trial, NLST)的研究結果顯示，對於重度抽菸的高風險族群，低劑量電腦斷層可以降低20%的肺癌死亡率⁹；而在荷蘭、比利時的The NELSON trial則發現可以降低男性24%的肺癌死亡率¹⁰。而對於沒有抽菸的族群，台灣本土的Taiwan Lung Cancer Screening in Never Smoker Trial (TALENT)研究也指出，具有家族史的肺癌盛行率(3.2%)較沒有肺癌家族史的民眾(2.0%)為高¹¹。截至目前為止，對於高風險族群實施低劑量電腦斷層篩檢，並加入戒菸計畫，或許是最具成本效果的方式。

然而，低劑量電腦斷層的缺點之一是過度診斷，有許多篩檢陽性的患者，一生當中都沒有出現肺癌的相關症狀，也並非死於肺癌，而是死於其他疾病，因此過度診斷對於患者並沒有實質上的幫助。偽陽性也是另一個問題，在NLST研究當中，偽陽性的結果為96.4%，而這些接受侵入性檢查的個案中，仍有可能產生併發症⁹。除此之外，還要考量輻射線暴露的問題。使用低劑量電腦斷層篩檢，一次平均約會接受1.5毫西弗的輻射暴露。若從55歲就開始每年接受低劑量電腦斷層篩檢，每100000個參與者有可能會有24位死於輻射線誘發的肺癌¹²。

除了低劑量電腦斷層外，其他可以應用在肺癌篩檢的工具，包括各種生化指標、正子攝影、支氣管鏡檢查等等。這些工具，目前大部分是輔助的角色。

以生化指標來說，目前仍在研究中的生化指標，包含autoantibodies、microRNAs、circulating tumor DNA、complement fragments、DNA methylation、Blood protein profile、RNA airway and nasal signatures等¹³。研究指出，若合併使用microRNAs signature classifier以及電腦斷層，可以降低五倍以上的偽陽性¹⁴。而另一篇研究也指出，若合併使用CEA、CA-125、CYFRA 21-1及NY-ESO-1，對於非小細胞肺癌診斷的敏感度為74%，特異性為80%，在高風險族群中，可以更早的偵測出肺癌¹⁵。

關於正子攝影的應用，有研究指出，低劑量電腦斷層篩檢陽性的病患，經標準顯影劑

顯影胸部電腦斷層及支氣管鏡檢查後，可再搭配正子攝影檢查。在標準胸部電腦斷層及支氣管鏡檢查可確認結節特性的組別，若再進行正子攝影檢查，可以減少72%的良性病灶切除率¹⁶。而支氣管鏡檢查，目前主要建議使用的時機，為懷疑支氣管內病灶時使用⁷。

肺癌篩檢的指引比較

除了肺癌篩檢工具相關的研究蓬勃發展外，目前也有許多組織，紛紛針對肺癌的篩檢提出了不同的指引。

美國預防服務工作小組(USPSTF)於2021年3月更新了他們關於肺癌篩檢的指引。建議50到80歲，並且抽菸史達到20包-年（包-年=每天幾包×抽幾年。如每天抽1包，抽了30年，就是30包-年），並且目前仍在抽菸中或是戒菸≤15年的病人，每年做胸部低劑量電腦斷層的篩檢。直到戒菸滿15年或者是無法針對肺癌作積極治療為止¹⁷。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)在2022年更新的肺癌篩檢指引，則是提到年紀≥50歲，且抽菸史≥20包-年的民眾建議藉由低劑量電腦斷層進行肺癌篩檢。但若有過去肺癌病史、肺癌相關症狀、以及無法針對肺癌做治癒性的治療者不建議進行篩檢¹⁸。

American College of Chest Physicians (ACCP)在2021年也更新了對於肺癌篩檢的建議。除了維持原本建議55到77歲，抽菸≥30包-年，仍持續抽菸中或戒菸<15年的民眾每年接受低劑量電腦斷層的篩檢外，也納入了美國預防服務工作小組對於胸部低劑量電腦斷層的

表一 肺癌篩檢指引比較^{7, 17, 18, 19}

| 組織 | 年份 | 建議內容 |
|--|------|---|
| 美國預防服務工作小組 (USPSTF) | 2021 | 50到80歲，並且抽菸史達到20包-年，並且目前仍在抽菸中或是戒菸 \leq 15年的病人，每年做胸部低劑量電腦斷層的篩檢。直到戒菸滿15年或者是無法針對肺癌作積極治療為止。 |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | 2022 | 年紀 \geq 50歲，且抽菸史 \geq 20包-年的民眾建議藉由低劑量電腦斷層進行肺癌篩檢。但若有過去肺癌病史、肺癌相關症狀、以及無法針對肺癌做治癒性的治療者不建議進行篩檢。 |
| American College of Chest Physicians (ACCP) | 2021 | 1. 55到77歲，抽菸 \geq 30包-年，仍持續抽菸中或戒菸 $<$ 15年的民眾，應每年接受低劑量電腦斷層的篩檢。 2. 50到80歲，並且抽菸史達到20包-年，並且目前仍在抽菸中或是戒菸 \leq 15年的病人，建議每年做胸部低劑量電腦斷層篩檢。 3. 若不符合前面提到的條件，但經過其他估算接受低劑量電腦斷層篩檢仍有益處，也可每年接受低劑量電腦斷層篩檢。 |
| 台灣低劑量電腦斷層肺癌篩檢共識 | 2020 | 年齡介於50-80歲，抽菸超過30包-年，目前仍抽菸或戒菸 \leq 15年者，或是具有肺癌家族史的民眾，可以做低劑量電腦斷層。慢性肺部疾病或特定職業暴露的民眾，則是可以和醫師討論決定是否要進行肺癌篩檢。至於其他民眾，則不建議進行低劑量電腦斷層的肺癌篩檢。 |

篩檢的建議。另外，在指引中也提到了若不符合前面提到的條件，但經過其他估算接受低劑量電腦斷層篩檢仍有益處，也可每年接受低劑量電腦斷層篩檢。若抽菸未滿20包-年、或者是年紀 $<$ 50歲或 $>$ 80歲，或是戒菸 $>$ 15年，或是因為其他共病造成無法接受肺癌治療、篩檢、或者是平均餘命有限者，則不建議接受低劑量電腦斷層篩檢¹⁹。

台灣提出的肺癌篩檢共識，則是建議年齡介於50-80歲，抽菸超過30包-年，目前仍抽菸或戒菸 \leq 15年者，或是具有肺癌家族史的民眾，可以做低劑量電腦斷層。慢性肺部疾病或特定職業暴露的民眾，則是可以和醫師討論決定是否要進行肺癌篩檢。至於沒有危險因子的

民眾，目前沒有證據支持應作肺癌篩檢⁷。

公費肺癌篩檢：肺癌早期偵測計畫

由於肺癌的發生率持續上升，因此衛生福利部國民健康署於2022年07月01日開始的肺癌早期偵測計畫，正式將肺癌篩檢納入第五項公費癌症篩檢²⁰。補助條件如下：

- (一) 具肺癌家族史：50至74歲男性或45至74歲女性，其父母、子女或兄弟姐妹經診斷為肺癌之民眾。若有吸菸情形，應同意接受戒菸服務。
- (二) 具重度吸菸史：50至74歲吸菸史達30包-年以上，有意願戒菸（若有吸菸情形，應同意接受戒菸服務）或戒菸15年內之重度吸菸者。

表二 實心肺結節追蹤流程⁷

| 結節大小 | 處置 |
|--------|---|
| ≤4 mm | 每年一次低劑量電腦斷層 |
| 4-6mm | 6個月內安排低劑量電腦斷層 |
| 6-8mm | 3個月內安排低劑量電腦斷層，若無變化則6個月內安排低劑量電腦斷層，仍穩定則改一年。若於首次追蹤（三個月）有變化則手術，於後續追蹤有變化則轉介給胸腔專科醫師進行評估。 |
| >8mm | 安排正子電腦斷層掃描 <ul style="list-style-type: none"> • 若評估為低風險，則3個月內安排低劑量電腦斷層。 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 若有變化則安排手術。若無變化則6個月內安排低劑量電腦斷層，仍穩定則改一年。後續追蹤發現有變化，則轉介給胸腔專科醫師進行評估。 • 若評估為高風險，則安排開刀或切片。 |
| 支氣管內病灶 | 安排支氣管鏡檢查 |

若符合以上任一資格，可補助每2年1次胸部低劑量電腦斷層攝影檢查。目前有提供服務的醫院，可參考國健署肺癌早期偵測計畫的網站。

以上公費補助肺癌的篩檢，排除條件為：

（一）懷孕中（為減少輻射暴露）；（二）過去12個月內曾接受過胸部電腦斷層檢查（為減少輻射暴露）；（三）曾得過肺癌（應定期回診）；（四）無法接受胸腔穿刺或手術者（無法透過篩檢早期治療）；（五）過去1個月內有不明原因之咳血（疑似肺癌徵兆，建議就醫）；（六）過去1個月內的胸部X光檢查顯示有明顯可疑肺癌病灶（疑似肺癌徵兆，建議就醫）；（七）過去1年內有不明原因之體重減輕超過6公斤（疑似癌症徵兆，建議就醫）。

肺癌篩檢後的流程

經過低劑量電腦斷層篩檢後，會根據有無肺部結節、結節的型態、大小等，決定後續追

蹤的流程。目前有許多組織都提出了參考的後續追蹤流程指引，如Fleischner Society 於2017年提出了低劑量電腦斷層篩檢後的追蹤流程指引²¹。而American College of Radiology (ACR) 也於2019年提出了類似乳癌分期的Lung-RADS分類，並且根據不同分類提出不同的追蹤建議²²。NCCN也在2022年，更新了他們對於肺癌篩檢的指引¹⁸。

台灣則是在2020年12月提出了台灣自己的低劑量胸部電腦斷層肺癌篩檢手冊。手冊中將胸部低劑量電腦斷層篩檢後的結果，分為實心肺結節、部分實心肺結節、非實心肺結節，以及多發性肺結節。針對不同型態的肺結節，再根據大小或其他因素決定後續追蹤的流程。而若是多發性肺結節，則依照臨床醫師判斷，以最大顆或需要最短期限內追蹤的結節為主。詳細流程可見表格二到四⁷。

表三 部分實心肺結節追蹤流程

| 首次篩檢 | | 處置 |
|--------|-------|---|
| 結節大小 | | |
| ≤5 mm | | 每年一次低劑量電腦斷層 |
| ≥6mm | | <ul style="list-style-type: none"> ● 實心部分 ≤5 mm：6個月內安排低劑量電腦斷層 ● 實心部分 6-7 mm：3個月內安排低劑量電腦斷層，或是立刻安排正子電腦斷層掃描。 <ul style="list-style-type: none"> ○ 若正子電腦斷層評估為低風險，則3個月內安排低劑量電腦斷層追蹤。 ○ 若正子電腦斷層評估為高風險，則安排開刀或切片，若手術或切片結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。 ● 實心部分 ≥8 mm：可單獨安排注射顯影劑之電腦斷層檢查或合併正子電腦斷層掃描。 <ul style="list-style-type: none"> ○ 若檢查結果評估為低風險，則3個月內安排低劑量電腦斷層追蹤。 ○ 若檢查結果評估為高風險，則安排開刀或切片。若手術或切片結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。 |
| 篩檢後追蹤 | | 處置 |
| 結節大小 | | |
| 無變化 | ≤5 mm | 每年一次低劑量電腦斷層 |
| | ≥6mm | <ul style="list-style-type: none"> ● 實心部分 ≤5 mm：每年一次低劑量電腦斷層 ● 實心部分 6-7 mm：每年一次低劑量電腦斷層 ● 實心部分 ≥8 mm：可照下列任一方式進行 <ul style="list-style-type: none"> ○ 6個月內安排一次低劑量電腦斷層，若無變化則安排每年一次低劑量電腦斷層。 ○ 安排正子電腦斷層掃描，若評估為低風險，則 6 個月內安排低劑量電腦斷層；若為高風險，則安排開刀或切片。若開刀切片結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。已安排為每年一次的追蹤持續無變化：無論大小，維持每年一次低劑量電腦斷層。 |
| 新結節或變大 | ≤5 mm | 6個月內安排低劑量電腦斷層 |
| | ≥6mm | <ul style="list-style-type: none"> ● 實心部分 ≤3 mm：3個月內安排低劑量電腦斷層 ● 實心部分 ≥4 mm：可單獨安排電腦斷層檢查（含顯影劑）或合併正子電腦斷層掃描。 <ul style="list-style-type: none"> ○ 評估為低風險，則 3 個月內安排低劑量電腦斷層追蹤。 ○ 若評估為高風險，則安排開刀或切片。若開刀或切片結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。 |

表四 非實心肺結節追蹤流程⁷

| 首次篩檢 | | |
|-------|---------------|--|
| 結節大小 | 處置 | |
| ≤19mm | 每年一次低劑量電腦斷層 | |
| ≥20mm | 6個月內安排低劑量電腦斷層 | |
| 篩檢後追蹤 | | |
| 結節大小 | 處置 | |
| 無變化 | ≤19mm | 每年一次低劑量電腦斷層 |
| | ≥20mm | 6個月內安排一次低劑量電腦斷層，若無變化則改為每年一次低劑量電腦斷層。 |
| 新結節 | ≤19mm | 每年一次低劑量電腦斷層 |
| | ≥20mm | 可照下列任一方式進行 <ul style="list-style-type: none"> • 每年一次低劑量電腦斷層 • 安排開刀或切片。若結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。 |
| 結節變大 | ≤19mm | 6個月內安排低劑量電腦斷層 |
| | ≥20mm | 可照下列任一方式進行 <ul style="list-style-type: none"> • 每年一次低劑量電腦斷層 • 安排開刀或切片。若結果為良性，則後續仍須每年一次的電腦斷層追蹤。 |

結語

由於肺癌仍是目前台灣癌症死亡率的第一名，因此建議符合公費肺癌篩檢補助的對象，包括50至74歲男性或45至74歲女性具肺癌家族史者，或是50至74歲吸菸史達30包-年以上，有意願戒菸（若有吸菸情形，應同意接受戒菸服務）或戒菸15年內之重度吸菸者，前往接受公費補助之低劑量電腦斷層篩檢。

若不符合上面的補助對象，但年齡介於50-80歲，抽菸超過30包-年，目前仍抽菸或戒菸≤15年者，或是具有肺癌家族史的民眾，也建議可以考慮自費進行胸部低劑量電腦斷層篩檢。希望透過適當的肺癌篩檢，能更早發現肺

癌並進行介入，使肺癌的死亡率能逐年下降。

參考資料

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3): 209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al: Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(1): 7-33.
3. 衛生福利部：110年死因統計結果分析（含附表）。2022.08.17。取自：<https://www.>

- mohw.gov.tw/cp-16-70314-1.html
- 衛生福利部國民健康署：108年癌症登記報告。2022.08.17。取自：<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913>
 - 台灣癌症登記中心：台灣10大癌症104-108年新發個案存活率（追蹤至109年）。2022.08.16。取自：https://twcr.tw/wp-content/uploads/2022/02/Survival_104_108.pdf
 - 衛生福利部國民健康署：2020肺癌防治手冊。2022.08.16。取自：https://www.tlcs.org.tw/download.php?db=secretariatn_notice&the_no=czozOiIxODciOw==&fi=1
 - 台灣肺癌學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、中華民國放射線醫學會等：低劑量胸部電腦斷層肺癌篩檢手冊醫療版，2020。2022.08.16。取自：https://www.tlcs.org.tw/download.php?db=secretariatn_notice&the_no=czozOiIxODMiOw==&fi=1
 - Tseng CH, Tsuang BJ, Chiang CJ, et al: The relationship between air pollution and lung cancer in nonsmokers in Taiwan. *J Thorac Oncol* 2019; 14(5): 784-92.
 - National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
 - Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al: Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1342-50.
 - Yang P: National lung cancer screening program in Taiwan: The TALENT Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(35): S58-62.
 - de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al: Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160(5): 311-20.
 - Seijo LM, Peled N, Ajona D, et al: Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges. *J Thorac Oncol* 2019; 14(3): 343-57.
 - Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al: Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 2014; 32(8): 768-73.
 - Doseeva V, Colpitts T, Gao G, et al: Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 55.
 - van't Westeinde SC, de Koning HJ,

- Thunnissen FB, et al: The role of the ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan in the Netherlands Leuvens Longkanker screenings Onderzoek lung cancer screening trial. *J Thorac Oncol* 2011; 6(10): 1704-12.
17. US Preventive Services Task Force: Lung cancer: screening. 2021/3/9. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>. (accessed Aug 20,2022)
18. National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines lung cancer screening. 2022/7/19. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf. (accessed Aug 14,2022)
19. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, et al: Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; 160(5): e427-94.
20. 衛生福利部國民健康署：肺癌早期偵測計畫。2022。2022.08.20。取自：<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=4619>。
21. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al: Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228-43.
22. American College of Radiology: Lung-RADS® Version 1.1. 2019. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf> (accessed Aug 16,2022) 

