

從實證醫學角度看自費健康檢查

曾屏輝 林鴻儒 邱瀚模 李百卿 吳明賢 陳明豐

台大醫學院附設醫院 內科部

摘要

健康檢查目的係在篩檢疾病，針對外表健康、無明顯症狀的人群施予檢查，俾便早期發現可能發生某種疾病之高危險群個案，再做進一步檢查，以求得正確診斷與必要之後續追蹤與治療。目前常見之自費健康檢查項目，主要包括多種癌症篩檢及心血管的高階檢查。有效的健康檢查及疾病篩檢可限制疾病發展，促進大眾健康；然而，若是篩檢的真義被誤解或濫用，則可能衍生許多醫療、經濟及社會問題。篩檢的工具選擇及策略擬定時，不宜只考量篩檢工具的敏感度與特異度高低，尚須思考疾病本身的特性、疾病於該族群之盛行率、篩檢工具本身的極限及其可能伴隨之風險。唯有設計精良的大規模隨機對照試驗，才能無偏地評估篩檢計畫的臨床效益。因此，本文將以常見的自費健康檢查項目為例，針對疾病篩檢之優缺點、條件，及可能產生的偏差與解決之道，以實證醫學的角度做進一步分析與探討。

關鍵詞：自費健康檢查 (Self-paid Health Examination)
疾病篩檢 (Screening)
癌症篩檢 (Cancer Screening)
心血管疾病 (Cardiovascular Disease)
實證醫學 (Evidence-based Medicine)

前言

過去幾十年來，隨著醫學的突飛猛進，民眾對個人健康水準之要求日漸提升，各種疾病的檢查、診斷與治療方法，也隨著科技的進步迅速發展。對於疾病的發生，不但要有效治療，更期待能防患於未然。也由於對疾病的自然史已有深入了解，能否及早發現可能有病之個案，給予適當處理，是當前醫學及公共衛生領域重要的課題之一。

為符合民眾對健康的要求與期待，各醫院

診所也順勢推出琳瑯滿目的自費健康檢查，包括各種套裝或量身訂做之檢查，項目繁多可達上百種。事實上，健康檢查之最大意義係在篩檢疾病，針對外表健康、無明顯症狀的人群施予檢查，以便早期發現可能發生某種疾病之高危險群個案，再做進一步檢查，以求得正確的診斷與必要的後續追蹤與治療。目前常見的自費健康檢查項目中，主要仍是針對國人最常面對的健康威脅，包括多種癌症篩檢、心臟及腦血管的高階檢查。事實上，篩檢就像是一把雙

面刃，好好利用可以限制疾病發展，促進大眾健康；然而，若是篩檢的真義被誤解或濫用，例如：篩檢工具對疾病偵測能力被過度強調，而廣泛應用於不適合的族群，則可能忽略隨之衍生的醫療、經濟及社會問題¹。為此，美國預防服務工作小組 (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) 根據最新的臨床研究，每年不斷更新，提出臨床預防服務指南 (Guide to Clinical Preventive Services)，內容包括各種癌症、心血管疾病、呼吸道疾病、感染性疾病、代謝性疾病、營養狀況、內分泌狀況等等的篩檢建議，可供選擇篩檢工具及策略時參考²。本文將以常見的自費健康檢查項目為例，針對疾病篩檢的優缺點、條件、及可能產生的偏差與解決之道，加入本土研究資料，以實證醫學的角度做進一步分析與探討。

疾病篩檢的優點

疾病篩檢最大的好處在於早期發現，早期治療。疾病的發生，在學理上大致可分為五個階段，包括：1. 易感染期，疾病尚未發生，但已經存在危險因子；2. 臨床前期，疾病已在人體內某部位產生生理上變化，但在外觀及日常生活尚未有症狀出現；3. 臨床期，疾病的症狀已逐漸顯現出來；4. 殘障期，當疾病症狀發生時，造成身體器官功能上的障礙；5. 死亡，身體重要器官步入衰退期，導致死亡。大部分的疾病，若在臨床期之前發現，及早治療，治療效果會遠較症狀顯現後才治療來得好，且復原機率也較高。假若疾病到臨床期才發現，所花費的時間與精力將相對地增加，而且治癒率也較低。

以大腸直腸癌為例，在台灣，大腸直腸癌位居所有癌症死亡率排名的第三位，此外，根據95年衛生署癌症統計報告，大腸直腸癌已成為國人發生人數最多的癌症^{3,4}。然而，多數的大腸癌和息肉在初期並不會產生任何的症狀。事實上，症狀發生後才發現的大腸直腸癌多屬晚期，需開刀治療，五年存活率在Dukes B期與C期約為百分之五十至七十。而早期的大腸癌，若能及早接受治療，五年存活率高達百分之

九十以上⁵。絕大多數的大腸癌係由大腸息肉轉變而來，癌前階段（即臨床前期）相當的長，從小型息肉（腺瘤）變成腺癌一般約需5-10年，非常適合篩檢，其中大腸鏡檢查是診斷大腸息肉最好的工具⁶。根據台大醫院針對1,741位接受健康檢查、無症狀的民眾所做的大腸鏡篩檢資料分析，大腸直腸腺瘤（含腺瘤與癌）的盛行率約為15.4%，其中3%為進行性腺瘤（大小超過一公分、絨毛腺瘤、中重度細胞變性或侵襲癌）。此外，本身合併有肥胖或糖尿病等代謝症候群之患者，尤其容易發生近端大腸息肉或併發近、遠端之大腸息肉，更適合用內視鏡篩檢^{7,8}。因此，如果大腸鏡檢查時，能發現這類尚未癌變的息肉並將之切除的話，就能預防大腸癌之發生及其相關的死亡風險⁹。

另外一個例子就是子宮頸癌的篩檢，子宮頸癌依嚴重程度可分為零至四期五個等級，零期癌即所謂子宮頸原位癌，病人通常毫無症狀，癌細胞此時只侷限於子宮頸上皮細胞，尚未有深層侵犯，子宮頸癌若能於這個時期診斷出來並加以適當治療，實際上幾乎100%是可治癒的¹⁰。其中「子宮頸抹片細胞學檢查」推行數十年，已被證實是預防及早期發現子宮頸癌的最佳途徑。整體而言，台灣子宮頸癌5年存活率約為74%，子宮頸癌標準化發生率由民國84年的每10萬人口有25人，下降至94年的14.7人；標準化死亡率由84年每10萬人口有11.1人，下降至96年的5.8人^{3,11-13}。

同樣地，若是疾病能在早期被篩檢發現，一般說來，治療方式會較單純有效。一方面可以減少治療的費用，另一方面，也可以減少長期照護及晚期處理嚴重併發症的醫療費用。此外，當疾病進入晚期，可能影響到其他器官系統，非但治療不易，對患者生理心理造成之苦痛也相對較大。因此，若能藉由有效之篩檢及早診斷治療，更可避免晚期疾病痛苦。

除了前述的癌症外，另一個常見的例子就是國人健康的重大威脅—冠狀動脈疾病。事實上，冠狀動脈心臟病是可預防的。根據美國弗朗明罕研究(Framingham study)顯示五十歲以上男生終生患心血管疾病的機率為52%，而女性為

39%¹⁴。心血管疾病的高危險群包括：糖尿病患、抽菸、高血壓、血脂異常、男性年齡大於45歲或女性年齡大於55歲、家族內有男性小於45歲或女性小於55歲患有心血管疾病者。但是這些高危險個體在臨床上並不一定會有心臟方面相關的症狀，而且其中有相當比例是第一次發作就有致命危險，如猝死、致死性的急性心肌梗塞和中風。因此，如何早期發現冠狀動脈粥狀硬化，評估其嚴重程度，並及早給予治療以控制心臟病相關疾病（如治療糖尿病、高血壓或高血脂等）和改變生活習慣（如戒菸），亦是疾病篩檢主要目的之一。

疾病篩檢的缺點

疾病篩檢與一般臨床上的檢查在某些方面上有極大的不同。在醫療行為上來說，病人多是因為身體某方面的不適或痛苦而就醫，醫師在經過初步病史詢問及理學檢查後，獲得初步診斷而給予適當處置，或是安排進一步的檢查來確認或排除可能的診斷。因此，基於解決病痛的前提下，安排之檢查所可能伴隨的醫療風險及花費大多可被病人所接受。相對的，疾病篩檢或是健康檢查主要是面對身體大致健康的族群，這些人平時就比較少有就醫行為，若因篩檢發現問題而須安排更深入的精密檢查來確認，隨之而來可能是龐大醫療的花費（原本沒有的）及不可預知的結果（可能根本沒病或無大礙）。

此外，各式各樣的篩檢工具也有其本身帶來的問題。舉大腸鏡檢查為例，大腸鏡檢查前必須喝清腸藥的不方便，檢查時可能伴隨的不舒服及極少的併發症風險，這些都是評估以大腸鏡檢查作為大腸癌篩檢工具之利弊時，需要納入完整考量之處¹⁵。另外，過去學者也曾經研究醫療花費對篩檢的影響，若是篩檢所需費用過於昂貴，即使檢查工具再先進、有效，也可能會讓經濟能力中低水準的民眾望之卻步，而沒有接受篩檢，錯失早期發現疾病的機會，整體看來反而是弊大於利¹⁶。

目前常被用來檢查心臟冠狀動脈阻塞狀況的非侵襲性檢查工具莫過於電腦斷層心臟冠狀動脈血管攝影檢查（computed tomography

coronary angiography），它可以清楚評估冠狀動脈阻塞的部位及嚴重程度，準確率高，常被列入自費健康檢查項目之一。然而，最近研究發現，電腦斷層掃描的輻射暴露亦有可能提高未來得到癌症的危險，終生的危險性平均約為1/1600，其中以年輕人得到肺癌及女性乳癌的危險性尤高^{17,18}。此外，這項檢查需注射含碘性顯影劑，誘發嚴重過敏及腎功能傷害的潛在風險亦須列入考量。因此，心臟冠狀動脈血管攝影用於健康檢查中的心血管評估時，需要仔細的考量病人的心血管疾病危險因子、臨床上的症狀或生活情況，不應當成例行性的操作。

篩檢結果對接受篩檢的民眾所造成的心理負擔及情緒反應也是值得考慮的一環。即使現在醫學如此先進，並非每一項檢查，都能百分之百測出是否真的罹患疾病，因為任何檢查方法的準確性與儀器的限制性都可能造成誤差。篩檢結果若是出現偽陽性，即病人實際上沒病，卻被篩檢告知有病，在進一步的確認檢查結果出來之前，徒然增加不必要之焦慮痛苦。以梅毒篩檢為例，初步篩檢常用之非螺旋體試驗可能會出現偽陽性反應，流行率隨年紀增加而增加，年紀超過70歲的人約10%會有偽陽性反應，若沒有做進一步的螺旋體的試驗來確認，偽陽性反應的出現可能會誤以為自己有疾病，四處求醫，或是鎮日抑鬱寡歡，造成病人心理壓力及無謂的夫妻、家庭糾紛¹⁹。偽陽性的癌症篩檢亦是如此。

此外，篩檢結果有一定比例會出現偽陰性。因此，受試者必須了解任何檢查工具皆有其極限，不可能百分之百正確。舉例來說，過去西方幾個大規模的研究已證實糞便潛血篩檢可以顯著降低大腸直腸癌死亡率，新一代的免疫化學法篩檢大腸直腸癌的敏感度約為61-91%，已較過去傳統化學法的30-50%為高^{20,21}。然而，即使糞便潛血篩檢陰性，並不能保證消化道沒有任何病灶如大腸息肉或早期癌症，若無此認知，即使臨床上可能已有輕微徵候出現，卻因為曾接受之篩檢檢查結果正常而出現「假安全感」，誤以為「絕對沒病」，而沒有就醫尋求進一步之診斷及治療，反而會延誤疾病治療時

機。

符合疾病篩檢的要件

由於社會資源是有限的，一個族群或特殊團體所須預防之疾病相當多，因此在擬定疾病篩檢的策略時，有三個要件必須特別注意，從其中設定篩檢疾病優先順序。

一、疾病本身必須有其重要性，定義及自然病史清楚，有一定程度的盛行率，而且疾病所引起之後果有其嚴重性一如癌症。此外，疾病之臨床症狀出現前的可偵測期必須夠長，才有足夠的機會被篩檢發現。當然，篩檢找出的個案必須是有辦法治療，即篩檢出來後對病人的長期結果有幫助，這樣及早篩檢出來才有意義。舉例來說，巴瑞特氏食道（Barrett's esophagus）目前已被認為是食道腺癌的癌前病變，在西方國家發生率隨著逆流性食道炎日漸普遍而逐年上升，有其重要性，可偵測期也夠長，早期發現癌症病變也可透過內視鏡加以切除。然而，根據台大醫院的研究，巴瑞特氏食道在台灣一般族群的盛行率只有0.06%，遠較西方族群為低，因此，目前並不建議大規模使用內視鏡來篩檢巴瑞特氏食道^{22,23}。不過，我們另一個研究也發現代謝性症候群在逆流性食道炎的自然病史扮演重要的推手角色，在台灣，隨著飲食及生活習慣日漸西化，巴瑞特氏食道的發生率未來也可能如西方的趨勢快速增加，值得我們密切觀察²⁴。

二、篩檢工具本身必須簡單、易操作、快速且安全，正常與異常之間的臨界值要明確，敏感度及精確度必須好，陽性預測值及陰性預測值高，可再現性也必須要高才是真正可靠。

三、篩檢工具必須具經濟效益，即儀器及人力成本均低，才能適合大規模使用在無症狀族群之篩檢。此外，政策的擬定必須符合成本效益，後續配套的診斷與治療工具必須方便獲得及利用。篩檢結果出來之後，整體的處理流程都必須讓受試者了解及同意，才不會造成不必要的糾紛。舉胃癌的篩檢為例，雖然藉由內視鏡的檢查是最準確發現胃癌的工具，然而，能否用於作為大量篩檢仍需考慮其他因素的限

制，例如內視鏡儀器及操作專家的人力是否足夠。其他篩檢方式還包括上消化道鋇劑攝影及血清胃蛋白酶原(pepsinogen)濃度檢測²⁵。過去由於馬祖居民有較高的胃癌發生率，政府曾經進行兩個時期大規模的胃癌預防計畫，第一時期是1995到1999年，先採用問卷及血清學檢驗找出高危險群(pepsinogen-I <30 ng/mL)，藉著連續五年接受內視鏡檢查來發現癌前病變或早期胃癌；第二時期是2004到2005，先使用碳十三尿素呼氣試驗(13C urea breath test)檢測幽門螺旋桿菌的存在，陽性者接受幽門螺旋桿菌除菌治療，採用的是一種化學預防(chemo-prevention)。針對這兩個時期篩檢策略的經濟效益分析發現，相較於每年內視鏡追蹤監測，早期幽門螺旋桿菌除菌治療較符合成本效益。不過，這兩種策略的選擇還受到介入時機及幽門螺旋桿菌感染機會等因素的影響，必須納入整體考量²⁶。

篩檢工具效度的評估

所謂效度(validity)就是一個檢查的結果是否正確，就醫學檢查來說，通常指的就是正確辨別「有病」和「沒病」的能力。目前最常用來評估檢查的效度(validity)包括敏感度(sensitivity)、特異度(specificity)、陽性預測值(positive predictive value)及陰性預測值(negative predictive value)²⁷。敏感度代表的是一個檢查工具能夠從有病的人中檢查出有病的能力，敏感度高的工具較不會遺漏有罹病的人。特異度代表的是則是沒病的人被檢查出沒病的比例，特異度高的工具較不會誤認病人罹病。為了簡化這幾個指標，也有學者提出診斷正確率(diagnostic accuracy)的觀念，代表一個檢查工具能夠正確辨別有病及沒病的能力^{28,29}。

舉例來說，使用大腸鏡檢查篩檢大腸直腸癌時，能否正確診斷大腸直腸腫瘤性及非腫瘤性息肉相當重要。傳統白光內視鏡的鑑別診斷正確率約為70%，但是，染色內視鏡(chromoendoscopy)與擴大內視鏡(magnifying endoscopy)能夠仔細觀察病灶具有特徵性的腫瘤表面構造型態(pit pattern)，診斷正確率可以提高至90-95%以上³⁰。近年來，最令人矚目的莫過於窄頻影像

技術(narrow band imaging, NBI)的發明及應用於內視鏡檢查，其原理在於腫瘤性息肉在形成時有新生血管(angiogenesis)，而非腫瘤性息肉(如增生性息肉)則無此現象，因此可以正確分辨兩者之差異，根據台大醫院的研究，與染色內視鏡之診斷正確率相仿。此外，NBI操作方便(只需按個鈕)，大幅縮短檢查時間，亦可避免不必要之切片檢查，未來當可廣泛應用於大腸直腸癌篩檢³¹。

敏感度與特異度是對診斷工具而言，也是公衛學者及政策制定者最感興趣的指標。然而，對病人及臨床醫師而言，重要的不是診斷工具的敏感度與特異度高低，而是該診斷結果對病人的意義，亦即陽性預測值及陰性預測值。所謂的陽性預測值，就是檢查結果是陽性，而確實是得病而不是偽陽性的機率。而陰性預測值，就是檢查結果是陰性，而確實沒有得病而不是偽陰性的機率。所謂盛行率(prevalence)指的是在一特定時點所觀察到個案(不論新發生或舊案)所佔該地區人口比例。對流行病學而言，如果我們能夠經由研究得到足夠的樣本數求出該疾病的盛行率，加上該檢查工具的敏感度與特異度，便能估算陽性預測值及陰性預測值。陽性預測值與陰性預測值的高或低受疾病盛行率影響相當的大，因此，我們在詮釋篩檢結果時，除了考慮篩檢工具的敏感度及特異度之外，對該疾病在接受篩檢族群中的盛行率也要有大概的了解¹。即使再好的篩檢工具，若是用於低盛行率的族群，篩檢結果的陽性預測值一定不佳，其中一個典型的例子就是正子電腦斷層掃描(positron emission tomography, PET/CT)檢查。反之，即使敏感度不高的篩檢工具，若是用於低盛行率的族群，篩檢結果的陰性預測值也能夠相當的高。

冠狀動脈粥狀硬化程度檢查

從篩檢的角度來看，如何以非侵入性方式來偵測早期(無症狀)粥狀動脈硬化程度，一直是醫學研究發展的重點。目前可利用的工具除了前述的電腦斷層心臟冠狀動脈血管攝影檢查之外，還包括頸動脈超音波檢查及運動試驗。

頸動脈超音波檢查，可以快速、準確地評估頸動脈粥狀動脈硬化的嚴重程度或是是否出現其前兆。雖然頸動脈超音波本身無法直接評估冠狀動脈粥狀硬化程度，但目前綜合性的臨床研究顯出利用頸動脈和冠狀動脈粥狀硬化程度相關性極高，亦即頸動脈超音波偵測出動脈內層增生程度越高，則心血管疾病發生機率越高。在一個針對之前相關研究所做的綜合分析與回顧發現，心肌梗塞的相對危險性隨著總頸動脈血管壁內層厚度(intima-media thickness, IMT)每一個標準差的差異為1.26(95%信賴區間為1.21到1.30)，IMT每0.10mm差異的相對危險性則為1.15(95%信賴區間為1.12到1.17)³²。無症狀冠狀動脈硬化狹窄引起的心肌缺氧程度，則可以利用運動試驗結合心電圖或放射性元素影像檢查(即核子醫學心臟灌注掃描)來進行評估³³。

但以上檢查只能間接評估冠狀動脈硬化狹窄的程度，如果要直接評估冠狀動脈粥狀硬化程度，仍需要藉助電腦斷層影像檢查。目前已知利用電腦斷層評估冠狀動脈鈣化指數，可有助於預測心血管疾病的發生機率，在一個針對40-50歲健康男女性的族群研究顯示，冠狀動脈鈣化與男性發生冠狀動脈心臟病風險(11.8倍增加)有密切關係³⁴。但因為過去研究顯示造成心血管症狀的粥狀動脈硬化斑塊絕大部分是屬於非阻塞性和非鈣化性的斑塊病灶，目前可以利用電腦斷層冠狀動脈血管攝影來加以偵測這些早期粥狀動脈硬化斑塊，尤其是針對高危險群³⁵。目前64切面電腦斷層冠狀動脈攝影偵測狹窄程度大於50%管徑的粥狀硬化斑塊的敏感度為99%(95%信賴區間為97到99%)，陰性預測值高達100%(95%信賴區間為86到100%)³⁶，因此可做為侵入性冠狀動脈血管攝影的另一選擇，特別是依弗朗明罕研究評估或其他方式之評估為低或中度心血管危險，但臨床症狀又不是典型心血管症狀之受檢者。雖然早期的粥狀動脈硬化是否接受侵入性治療(如：氣球血管成型術、血管支架置放)，目前並無定論，但卻可以藉由提早並加強控制心血管疾病高危險因子合併藥物治療，以有效降低未來發生心血管疾病的風險。

正子電腦斷層掃描檢查

正子電腦斷層掃描檢查乃是藉由注射帶有正子的氟-18去氧葡萄糖（18-fluoro-2-deoxyglucose, FDG），透過電腦斷層掃描影像去偵測生長不受控制、代謝旺盛的癌細胞。PET檢查除了可偵測到較小惡性腫瘤病灶，更因為它是全身性的掃描，可以一次檢查出全身的病灶，主要被應用於肺癌、食道癌、淋巴瘤、頭頸部癌及其他腫瘤的診療上。臨床上除了用來診斷惡性腫瘤，還可用來追蹤腫瘤的復發與轉移。以頭頸部癌接受放射線或化學治療後的術後追蹤來說，PET偵測殘存腫瘤或腫瘤復發的敏感度與特異度分別為94%及82%，陽性及陰性預測值分別為75%及95%³⁷。近年來，包括日本與台灣，愈來愈多醫院及健康檢查中心已將PET檢查納入自費健康檢查項目之一。日本針對2005年全國醫療院所使用PET作為癌症篩檢的調查發現，在43,996個健康個案中，發現500個癌症患者（1.14%），其中0.90% PET陽性，換算出PET的敏感度為79.0%。最常發現的癌症包括甲狀腺癌、大腸直腸癌、肺癌及乳癌，敏感度分別高達88%、90%、80%及92%。PET整體的陽性預測值為29.0%³⁸。在台灣，新光醫院的研究指出，在3631位接受PET癌症篩檢的健康個案中，47例經過進一步檢查確定為癌症（1.29%），其中38例PET陽性，敏感度為80.9%，與日本的研究結果相似³⁹。

然而，PET檢查對癌症的偵測雖然靈敏，亦有其檢查的極限⁴⁰。第一、並非所有的癌症都能藉由PET發現，例如胃癌、肝癌及泌尿道癌症等較不攝取FDG的腫瘤，就不適合用PET篩檢。第二、太小的腫瘤，例如0.5公分以下，也不容易發現。第三、PET檢查的異常發現也未必全是癌症，有時器官的發炎病變亦可能增加FDG的攝取，或是FDG蓄積在胃腸道或是泌尿道皆會影響判讀，故必須配合臨床狀況及其他相關檢查才能正確判定。第四、正子藥物及電腦斷層檢查皆有一定的輻射暴露，對孕婦或年紀輕的人都不適宜。在另一個日本的研究中，對於無症狀的50-59歲民眾接受正子電腦斷層掃描癌症

篩檢的分析發現，在假設癌症盛行率0.5%之下，PET的陽性預測值預估只有3.3%，許多偽陽性的民眾平白接受了至少6.34毫西弗（mSv）的輻射暴露而沒有任何效益⁴¹。因此，目前PET/CT是否適合用於無症狀或低癌症風險民眾的常規健康檢查或大規模癌症篩檢仍需要進一步的研究。

肺癌篩檢

儘管診斷及治療工具近年來已有長足進步，目前肺癌的平均存活率仍然相當低，在台灣五年存活率仍不到10%，在國人十大癌症死亡原因通常高居前三名，有其重要性及一定之盛行率。肺癌早期沒有症狀，一旦有症狀或健康檢查胸部X光發現異常，往往腫瘤已過大或已侵犯到鄰近器官，甚至已經遠處轉移，錯失治療良機。臨床上檢測肺癌的方法最常利用傳統胸部X光檢查，然而它的敏感性低，對於位在心臟後方或是一公分以下的肺癌常不容易發現。至於痰細胞學檢查，簡單但敏感度差。近年來，國內外越來越多醫療機構開始運用低輻射劑量電腦斷層掃描，作為篩檢早期肺癌的工具並獲得良好的成效^{42,43}。在日本，一個針對3967位40至74歲間一般民眾的篩檢研究報告指出，同時接受低輻射劑量電腦斷層掃描與胸部X光檢查，低輻射劑量電腦斷層掃描找到19位肺癌病人，但是胸部X光只找到一位，肺癌的偵測率以電腦斷層掃描為0.48%，遠比傳統胸部X光的0.03-0.05%為佳⁴⁴。低劑量電腦斷層掃描方便快速且輻射劑量低，解析度更優於昂貴之核磁共振及正子掃描。然而，敏感度高，偽陽性機會相對也高，過去研究顯示低輻射劑量電腦斷層發現的肺部小結節僅有低於1-2%後來證明為惡性腫瘤⁴⁵。因此，這些被懷疑可能肺癌的患者必須接受長期電腦斷層追蹤，或做進一步侵入性檢查如支氣管鏡或組織切片檢查才能確認⁴⁶。因此，低劑量電腦斷層掃描是否適用於大規模篩檢肺癌及是否減少肺癌相關的死亡率，仍需要未來更多的研究⁴⁶。

腫瘤標記

自費健康檢查中，針對癌症篩檢方面，除

了各種影像學檢查，包括X光、超音波、電腦斷層及核磁共振等之外，另一大部份即為各式各樣的腫瘤標誌(tumor marker)。腫瘤標記是與某特定惡性腫瘤細胞相關之特殊蛋白質，可以是由癌症細胞本身製造並釋放到血液中，或是相關部位的體細胞在某種非惡性狀況下釋放出的特殊蛋白質。當病人有惡性腫瘤發生時，其血中腫瘤標記的濃度常會於不同階段異常的升高。但正常人也偵測到腫瘤標記的存在，只是濃度大多會在一定的正常值內。由於只需抽血就能檢查，目前腫瘤標記已被廣泛的用於健康檢查中的癌症篩檢項目之中。

以癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)為例，在早期大腸癌的敏感度低，當癌細胞還侷限在第一期時(黏膜層)只有4-10%會有CEA指數的上升，因此即使測出的CEA值正常，也不能排除惡性腫瘤的可能性，故不適宜用來作為初步篩檢的工具⁴⁷⁻⁴⁹。就腫瘤標記的特異度來說，最好是癌症的病人，其檢驗結果是陽性；而不是癌症的病人，其檢驗結果應該是陰性。不過，大多數腫瘤標記在良性腫瘤或其他良性病變時也可能增加(可能血中濃度並不會像在惡性腫瘤病人那樣高)，而且這些腫瘤標記也不一定具有器官的特異性。如CEA並不是只有大腸癌的病人才會增加，在乳癌、肺癌、胃癌等很多癌症都會增高，而且在非惡性病灶如肝硬化、慢性肺病，甚至抽菸等情形也會增加⁵⁰。

又如以甲型胎兒蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)作為腫瘤標記，除了在肝細胞癌的病人血液中數值會增高，在生殖細胞瘤或肝炎病人肝細胞再生時也會增高。值得注意的是，約有1/3的小型肝癌病人其甲型胎兒蛋白數值是正常的，故不能單靠它來篩檢肝癌⁵¹。在台灣，慢性病毒性肝炎(B型及C型肝炎)及肝硬化的盛行率高，針對這種高危險群患者，唯有定期追蹤檢查，包括抽血檢測AFP及配合腹部超音波掃描，才能早期診斷肝癌，早期治療^{52,53}。

糖質抗原CA19-9指數升高常被使用於診斷胰臟癌的工具之一，然而，CA19-9是否適合用來對無症狀的族群篩檢胰臟癌呢？台大醫院針對5343個無症狀、接受健康檢查的民眾的研究

顯示，7.2%的民眾CA19-9高於標準值(37 IU/mL)，其中只有2位確診為胰臟癌。雖然CA19-9 > 37 IU/mL對於篩檢胰臟癌的敏感度與特異度分別高達100% and 92.8%，在無症狀的族群中的陽性預測值卻只有0.5%。因此，CA19-9不適合單獨用來作為無症狀的族群的篩檢胰臟癌工具⁵⁴。

台灣男性攝護腺癌發生率日益升高，如何早期偵測及早期治療，也是臨床上的重要課題之一。除了理學檢查的肛門指診之外，敏感度較高的攝護腺特異抗原(prostate specific antigen, PSA)是健康檢查中最常被用來篩檢男性攝護腺癌的腫瘤標記⁵⁵。傳統上，PSA正常值是小於4 ng/ml，或根據患者年紀加以調整(年紀愈大，正常值愈高)。然而，在部分特殊情況，如攝護腺肥大或攝護腺發炎時，PSA亦會升高，因此必須配合肛門指診、追蹤檢查或經直腸攝護腺超音波導引下切片來作確切診斷。然而，PSA是否適合用於大規模臨床篩檢目前仍存有爭議⁵⁶。如本文前述之美國預防服務工作小組(USPSTF)對75歲以下的男性就以證據不足而不推薦以肛門指診或PSA的攝護腺癌篩檢；對75歲以上男性的攝護腺癌篩檢更是持反對的態度。其所持的理由主要是在以4 ng/ml為正常值來篩檢下，一些早期癌仍可能無法檢測到；若降低此臨界值，則可能出現許多偽陽性病例，徒增伴隨進一步檢查與治療的龐大醫療支出與治療所導致的副作用與不適²。歐洲最新發表針對50-74歲男性的隨機性研究證實，以PSA為根據的篩檢可以減少20%源於攝護腺癌的死亡率，但相對的也造成許多的過度診斷(overdiagnosis)⁵⁷。然而，另一個美國的隨機性研究則發現以肛門指診及PSA的篩檢並不會改變源於攝護腺癌的死亡率⁵⁸。因此，早期篩檢是否能真正改善攝護腺癌的預後，仍需要未來更多大型前瞻性、隨機的研究來驗證。

理想中的腫瘤標記最好是能在腫瘤很早期時就可被偵測出異常，但現有的大多數腫瘤標記敏感度並不是很高，對大多數的癌症而言並無法在早期診斷方面有所幫忙⁵⁹。整體說來，目前這些腫瘤標記通常並不建議單獨用於大規模之癌症篩檢，主要應用在癌症治療結果的反應評估及術後是否復發之追蹤。

多種篩檢工具之合併使用

大多數之檢查方法無法同時具有高敏感度及高特異度，因此，臨床上很少單用一種檢查，常是系列的(sequential, in series)或平行地(simultaneously, in parallel)使用兩種或兩種以上的檢測方式以提高篩檢的準確度，前者可以提高特異度，減少偽陽性率，後者則可以提高敏感度，減少偽陰性率。舉梅毒的例子來說，首先會使用一敏感度高的檢驗，如STS (Serological Test for Syphilis)，梅毒血清檢查中的VDRL (vinereal disease research laboratory) 凝集法，因為是針對生理性抗原(cardiolipin)，因此常在非梅毒疾病時也呈示「偽陽性」，如結締組織病，傳染性單核症，其他病毒性感染症，高齡，懷孕及HIV陽性時都可能出現偽陽性反應。因此，STS反應陽性時，臨床上疑似為偽陽性反應，必須用梅毒螺旋體做為抗原的檢查法來做確認，如TPHA (treponema palidum hemagglutination) 法⁶⁰。人體免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)的檢驗亦是如此，先使用anti-HIV test (HIV-抗體試驗) 測定，雖然敏感度和特異性高，但當陽性時應該再做Western Blot test (西方墨點試驗法) 做確定，如果Western Blot test也是陽性時，則大致可以確定是感染HIV^{61,62}。

又以肝癌篩檢為例，由於肝硬化病人常併發血小板減少，因此血小板減少常被用來找出肝癌高危險群的指標⁶³。在臺灣2004年進行的一個兩階段的肝癌社區篩檢計畫，第一階段先篩選出血小板低於 $150 \times 10^9/L$ 或AFP $>20 \text{ ng/mL}$ 的民眾，再接受第二階段的腹部超音波篩檢。這個研究顯示，利用這種系列的方式，只有5.7%的民眾需要接受腹部超音波，卻能涵蓋64.7%至71.3%的肝癌個案，不失為一個方便、經濟又有效的篩檢策略⁶⁴。

當針對某疾病篩檢的檢查工具敏感度都不高，為提升整體對該疾病的偵測率時，常同時採用兩種以上的檢查方法來做篩檢，當其中一項結果為陽性時，再進行進一步的確認檢查，如此可有效提高篩檢的敏感度。這種策略常被廣泛的應用在套裝的健康檢查之中。舉例來說，胰臟

癌發生於腹部深處，早期症狀多不明顯，所以較難發現，每當診斷出來，多已無法切除治療，預後非常差。目前常用來篩檢胰臟癌的檢查工具包括腹部超音波及抽血檢驗糖質抗原CA19-9指數。前者穿透力易受患者本身之肥胖、腸氣或腹水等影響，敏感度低；後者敏感度及特異度都不理想，除了胰臟癌之外，胃癌、膽管癌、大腸癌及一些良性疾病如膽道發炎或阻塞時都可能升高。因此，健康檢查中常合併使用腹部超音波及抽血檢驗CA19-9兩項檢查，期能提高胰臟癌的偵測度，當其中一項結果異常時，再給予進一步的影像學或病理切片檢查⁶⁵⁻⁶⁷。

另一個同時採用兩種以上的檢查方法來做篩檢的例子就是食道癌。衛生署九十五年的癌症登記報告中，比較民國九十一年到九十五年間的五年趨勢，男性所有癌症發生率增加3.9%，其中口腔癌(24%)和食道癌(21%)增幅最大，煙、酒、檳榔是它們的共同致病因子⁴。口腔癌、下咽癌、及食道癌常常並非單一病變，可同時合併出現多處病灶，但是這些微小的病變往往不易用傳統內視鏡來偵測。近年來，由於內視鏡技術的不斷進步，儀器之光源及影像解析度亦大為改良，對於微小病灶之偵測度因而不斷提高。因此，目前傾向結合內視鏡強化對比影像(image-enhanced endoscopy, IEE)，如使用窄頻影像及染色對比，經由同時多模式之循序使用，來加強內視鏡對於早期上消化道癌症的偵測率，根據台大醫院針對頭頸部癌症患者內視鏡篩檢食道癌之研究發現，若合併多模式的窄頻影像，敏感度、特異度及正確率可以從傳統白光內視鏡的55.6%、97.2%及83.3%提高至88.9%、97.2%及94.4%，大大增加這類同時或不同時存在(synchronous or metachronous)多發性癌症的偵測率⁶⁸。

篩檢可能產生的偏差

在評估一個篩檢工具是否有效時，有幾個可能造成誤導的偏差(bias)值得特別注意⁶⁹：

一、前導期偏差(lead time bias)

所謂「前導期」指的是「篩檢發現疾病」與「病人因症狀出現而診斷出疾病」的時間差

距。一般來說，前導時間愈長，篩檢的效益愈大。然而，有時前導時間也會造成研究上的偏差。舉例來說，肺癌致死率高且存活率低，篩檢雖能使癌症提早被發現，但並未延長病人的存活時間⁶⁶。若從診斷後的存活率來分析，經篩檢的病人比起未篩檢者，其存活時間較長；然而實際上，早期診斷出罹患癌症並沒有真正提高存活機會，只是增加病人「知道得到癌症的時間」而已，雖然提前被診斷，但病人最終還是在同一個時間點死亡，提前診斷對死亡率並無影響。

二、臨床前期長短不同造成的偏差 (Length bias)

腫瘤生長較慢的癌症有較長的可偵測的臨床前期，因此，在同樣時距的篩檢頻率下 (比如一年)，病程較慢的癌症 (比如十年) 比起病程快速的癌症 (比如三年)，有較多的機會被篩檢出來，因而使得前者的死亡率低於後者，造成偏差。

三、選樣偏差 (Selection bias)

目標族群中不同疾病與暴露狀況下的個案，被選為研究族群的比例並不盡相同，因此可能產生選樣偏差。一般來說，接受篩檢的志願者比起未篩檢者，其本身健康狀況通常較健康，遵從醫囑性也較高，往往造成篩檢組的整體結果較佳，然而，這並不能歸因於篩檢的效益，而是本身選樣族群不同之故。此外，若是接受篩檢的民眾多是可能患病的高危險群，則可能使得篩檢的陽性預測值提高，而影響到對篩檢成效的正確評估，因此必須小心樣本的選樣偏差。最理想的選樣是調查範圍內的所有對象都有相同被抽到的機會，這樣的抽樣稱為隨機樣本(random sample)。

如何避免篩檢偏差

因此，要避免上述非隨機試驗可能產生的偏差，唯一的方法就是避免單純只分析診斷後的存活率，而要進行隨機對照實驗 (randomized controlled trial)，比較接受篩檢與未接受篩檢者之間不同年齡層的死亡率²⁷。此外，即使排除了可能出現的偏差，一組好的隨機樣本還是會因為資料收集過程的不確定性，使研究結果出現

隨機誤差(random error)。隨機誤差主要受到兩個因素的影響，第一是樣本數，樣本數越大，誤差越小；第二是受調查樣本之間變異大小，受調查樣本間的變異越少，研究誤差也會變小。唯有設計精良且確實執行的大規模隨機對照實驗，才能正確、無偏差的評估篩檢計畫的臨床效益。

以高居台灣女性十大癌症之首的乳癌為例，發生率年年高升，降低乳癌死亡率的最好方法就是藉由篩檢早期發現，早期治療。目前，國民健康局針對50歲以上的婦女，建議每兩年至少接受一次乳房X光攝影。然而，根據國內相關研究發現，台灣女性發生乳癌的年紀多在40至50歲，大部分尚未停經，乳房較緻密，相較於乳房X光攝影，乳房超音波對乳房腫塊的偵測率較高，又無輻射線。高雄醫學大學侯等針對935位有乳癌家族史的高危險群婦女的研究，比較理學檢查、乳房X光攝影及乳房超音波三種檢查方式，偵測乳癌的敏感度分別為33.3%、52.4%及90.4%，乳房超音波檢查甚至比合併理學檢查及乳房X光攝影的敏感度為高 (90.4% v.s 66.7%)，作者發現，對高危險群而言，乳房超音波是比較正確的篩檢工具⁷⁰。然而，在大規模的篩檢，乳房X光攝影及乳房超音波何者的篩檢效益較高呢？國民健康局委託台灣大學進行為期5年的「以乳房超音波及乳房攝影術進行台灣地區40-49歲婦女乳癌篩檢隨機試驗計畫」，正是為避免非隨機試驗可能產生的偏差，以瞭解乳房攝影合併超音波檢查，是否適合該年齡層之乳癌篩檢。

結語

有效的健康檢查及疾病篩檢可以限制疾病發展及促進全民健康，在公共衛生及臨床醫學上的重要性不言可喻。然而，疾病的種類繁多，各有其特性，若為了要篩檢出每種可能的疾病，而做各種精密的檢查，對個人和社會成本反而是一種資源的浪費。隨著醫療科技的日新月異，各種新的檢驗及檢查技術不斷地推陳出新，然而，自費健康檢查與大規模疾病篩檢的主要目的與面對的對象大不同，如何選擇適當的篩檢

工具，擬定篩檢策略，不能只單單考慮篩檢工具的敏感度與特異度高低，尚須考量疾病本身的特性、疾病於該族群的盛行率及篩檢工具本身的極限及可能帶來的風險，如此才能達到健康檢查的最大效益。

參考文獻

- Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002; 359: 881-4.
- Guide to Clinical Preventive Services, Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force, 2008, <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd08/>.
- 行政院衛生署。96年度衛生統計動向。
- 行政院衛生署國民健康局。民國95年癌症登記報告。
- Provenzale D, Gray RN. Colorectal cancer screening and treatment: review of outcomes research. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 45-55.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-32.
- Chiu HM, Wang HP, Lee YC, et al. A prospective study of the frequency and the topographical distribution of colon neoplasia in asymptomatic average-risk Chinese adults as determined by colonoscopic screening. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 547-53.
- Chiu HM, Lin JT, Shun CT, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 221-9; quiz 141.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
- James RM, Cruickshank ME, Siddiqui N. Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008; 336: 41-3.
- Chen CA, Hsieh CY. Recent advances and problems in primary therapy for cervical cancer in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 511-8.
- Koong SL, Yen AM, Chen TH. Efficacy and cost-effectiveness of nationwide cervical cancer screening in Taiwan. *J Med Screen* 2006; 13 (Suppl 1): S44-7.
- Lin YJ, Chen CS, Liu TC, Lin HC. Taiwan's national health insurance system and the application of preventive care: the case of Pap smear testing. *Public Health* 2008; 122: 857-61.
- Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1863-74.
- Chiu HM, Lin JT, Wang HP, Lee YC, Wu MS. The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms--a prospective endoscopist-blinded randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2719-25.
- Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 307-10.
- Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298: 317-23.
- Einstein AJ, Sanz J, Dellegrattaglia S, et al. Radiation dose and cancer risk estimates in 16-slice computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 232-40.
- Oyelese AO, Asuzu MC, Osoba AO. Pattern of reactive serological tests for syphilis in different population groups attending the University College Hospital Ibadan (1976-1985). *Afr J Med Med Sci* 1990; 19: 163-6.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638-58.
- Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-9.
- Chang CY, Lee YC, Lee CT, et al. The application of Prague C and M criteria in the diagnosis of Barrett's esophagus in an ethnic Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 13-20.
- Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 174-81.
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-87.
- Lee YC, Lin JT, Wu HM, et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 875-85.
- Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 389-96.
- Drobatz KJ. Measures of accuracy and performance of diagnostic tests. *J Vet Cardiol* 2009; 11 (Suppl 1): S33-40.
- Lee YC, Lin JT, Wang HP, Chiu HM, Wu MS. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1286-92.
- Fu KI, Sano Y, Kato S, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-93.
- Chiu HM, Chang CY, Chen CC, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007; 56: 373-9.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid

- intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
33. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005; 112: 771-6.
 34. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-14.
 35. Gottlieb I, Lima JA. Screening high-risk patients with computed tomography angiography. *Circulation* 2008; 117: 1318-32; discussion 32.
 36. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 2008; 12: iii-iv, ix-143.
 37. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008; 33: 210-22.
 38. Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al. Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 481-98.
 39. Chen YK, Ding HJ, Su CT, et al. Application of PET and PET/CT imaging for cancer screening. *Anticancer Res* 2004; 24: 4103-8.
 40. Otsuka H, Morita N, Yamashita K, Nishitani H. FDG-PET/CT for cancer management. *J Med Invest* 2007; 54: 195-9.
 41. Ghotbi N, Iwanaga M, Ohtsuru A, Ogawa Y, Yamashita S. Cancer screening with whole-body PET/CT for healthy asymptomatic people in Japan: re-evaluation of its test validity and radiation exposure. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 93-7.
 42. Petersen RP, Harpole DH, Jr. Computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 591-4.
 43. McWilliams A, Mayo J. Computed tomography-detected noncalcified pulmonary nodules: a review of evidence for significance and management. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 900-4.
 44. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-5.
 45. 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.
 46. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 83S-8S.
 47. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1348-60.
 48. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26: 556-60.
 49. Meeker WR, Jr. The use and abuse of CEA test in clinical practice. *Cancer* 1978; 41: 854-62.
 50. Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 162-6.
 51. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. *Cancer* 1985; 56: 660-6.
 52. Chen CJ, Lu SN, You SL, et al. [Community-based hepatocellular carcinoma screening in seven townships in Taiwan]. *J Formos Med Assoc* 1995; 94 (Suppl 2): S94-102.
 53. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer* 2002; 98: 257-61.
 54. Chang CY, Huang SP, Chiu HM, Lee YC, Chen MF, Lin JT. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 1-4.
 55. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
 56. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 192-9.
 57. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
 58. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-9.
 59. Bates SE, Longo DL. Tumor markers: value and limitations in the management of cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1985; 12: 163-207.
 60. Lowhagen GB. Syphilis: test procedures and therapeutic strategies. *Semin Dermatol* 1990; 9: 152-9.
 61. Gauthier DK, Turner JG. Anti-HIV antibody testing: procedures and precautions. *Am J Infect Control* 1989; 17: 213-25.
 62. Gurtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348: 176-9.
 63. Lu SN, Wang JH, Liu SL, et al. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 2212-22.
 64. Lu SN, Wang JH, Chen PF, et al. Community-based mass ultrasonographic screening of hepatocellular carcinoma among thrombocytopenic adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1813-21.
 65. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66-86.

66. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989; 110: 704-9.
67. Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 1997; 6: 157-69.
68. Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 408-17.
69. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, et al. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 98-104.
70. Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in taiwan. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 415-20.

Self-paid Health Examination: An Evidence-based Perspective

Ping-Huei Tseng, Hung-Ju Lin, Han-Mo Chiu,
Bai-Chin Lee, Ming-Shiang Wu, and Ming-Fong Chen

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

In recent days, self-paid health check-ups are getting popular and mainly focus on screening of common cancers and cardiovascular diseases. Screening is defined as finding out those at increased risks of having a disease in apparently healthy subjects and may have its own advantages and disadvantages. In addition to the validity of screening tools, several aspects also need to be considered thoroughly before choosing a screening test or making a screening program, including the disease character, the approximate prevalence of the disease, cost-effectiveness and possible biases that may alter the interpretation of screening program. Randomized controlled trials are the only way to study the true efficacy of a screening program. From an evidence-based perspective, we evaluate several screening tools frequently adopted in self-paid health examination. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 532-543)