

癌症的預防與篩檢： 實証醫學觀點

雙和醫院癌症中心

陳建銘

實証醫學

- 利用科學方法獲取證據，來確認與評估相關風險和療效
- 將目前所能獲得的最佳證據加以盡責的、明白的和明智的應用，即為實證醫學。
- 試圖理清那些概念上可被科學手段涵蓋的醫療行為，並且試圖採用科學方法確保醫療手段能帶來最佳預後。

實證醫學的發展歷史

- 1972年英國流行病學家Archie Cochrane首先提出實證醫學的概念，認為所有的醫療行為都應該根據嚴謹的研究證據，才能將醫療資源作有效的應用，並主張各專科醫師應該定期回顧最新的研究證據，摘錄整合其結果，其中又以隨機對照臨床實驗(randomized controlled trial)最重要，證據力最強。
- 1980年代David L. Sackett在加拿大McMaster大學成立臨床流行病學與統計學的碩士課程。
- 1992年，Evidence-based medicine一詞正式由Gordon Guyatt提出(McMaster大學)



台灣癌症死亡率

- 從民國71年起，癌症就躍升為十大死亡原因的第一名。
- 民國95年因癌症而死亡的人數為37,998人，佔總死亡人數的28%，經年紀較正後的死亡率約為139.3/100,000。

排名 順位	男 性	女 性
	癌症死亡原因	癌症死亡原因
1	肝癌	乳癌
2	結腸直腸癌	結腸直腸癌
3	肺癌	肝癌
4	口腔癌	肺癌
5	攝護腺癌	子宮頸癌
6	胃癌	胃癌
7	食道癌	甲狀腺癌
8	膀胱癌	皮膚癌
9	皮膚癌	子宮體癌
10	鼻咽癌	卵巢癌

癌變四部曲



正常細胞

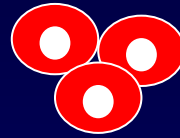
誘發期：
基因改變

病變因子：
遺傳、化學物質
放射線、病毒

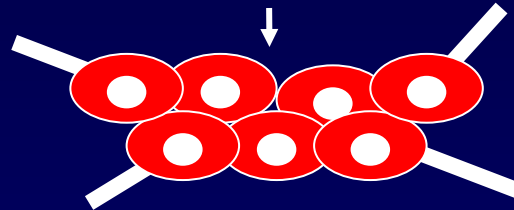


促進期：
效應擴大

病變因子：
發炎、內分泌、營養

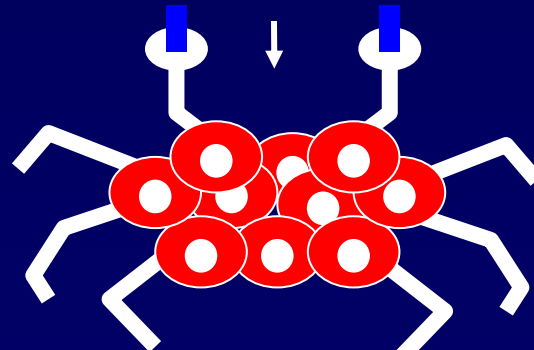


變化期：
癌前病變



惡性病變

進展期：
侵入或轉移
其他器官



癌組織形成

癌症預防

- 遠離致癌危險因子
 - 病毒感染
 - 生活習慣—香菸
 - 生活型態—壓力、肥胖
- 藥物預防

藥物預防 Raloxifen



- 選擇性動情激素受體調節劑
- 骨骼及膽固醇的新陳代謝上有類似動情激素的作用，但是在乳房及子宮內膜組織的增生則有拮抗動情激素的效果
- 北美多家醫學中心於1997年開始進行一項針對停經後且有骨質疏鬆症的病人的服用Raloxifene的隨機分組研究(簡稱MORE)。

藥物預防

Raloxifen—鈣穩



- 罹患乳癌的
機會較對照
組減少74%
- 美國食品藥
物管理局於
2007通過於
停經後且骨
質疏鬆或是
未停經有家
族病史者可
以使用

表一、Tamoxifen與Raloxifene的臨床作用的比較

	Tamoxifen	Raloxifene
乳癌	可預防	可預防
總膽固醇	未探討	可降低
三酸甘油脂	未探討	可降低
低密度脂蛋白	未探討	可降低
高密度脂蛋白	未探討	沒影響
骨質疏鬆症	可改善	可改善
冠狀動脈心臟病	無影響	降低高危險群的發生率
腦血管疾病	增加50歲以上的發生率	降低高危險群的發生率
深部靜脈栓塞	增加50歲以上的發生率	增加發生率
熱潮紅、陰道分泌減少	加重	沒改善

藥物預防

維他命A及衍生物

- 對式視網酸(all-trans retinoid acid)
- 臨床上用於治療急性前骨髓性白血病



藥物預防

維他命A及衍生物

- 使用對式視網酸可以消除白斑；另外第三期臨床試驗也證實在頭頸癌病人接受治療後，使用對式視網酸一年，可以再後續兩年內降低第二個原發頭頸癌症發生
- 缺點
 - 效果短暫，停藥後白斑會再復發
 - 高副作用：皮膚乾燥、口角/唇炎、角膜炎、高血脂症

APC
mutayion
APC基因突變



Normal
epithelium
正常上皮細胞

COX-2
overexpression
COX-2過度表現



Hyperproliferative
epithelium
Aberrant cryptic foci
過度增生的上皮

K-ras
mutation
K-ras基因突變



Small
adenoma
小型腺瘤

p53
mutation
p53基因突變



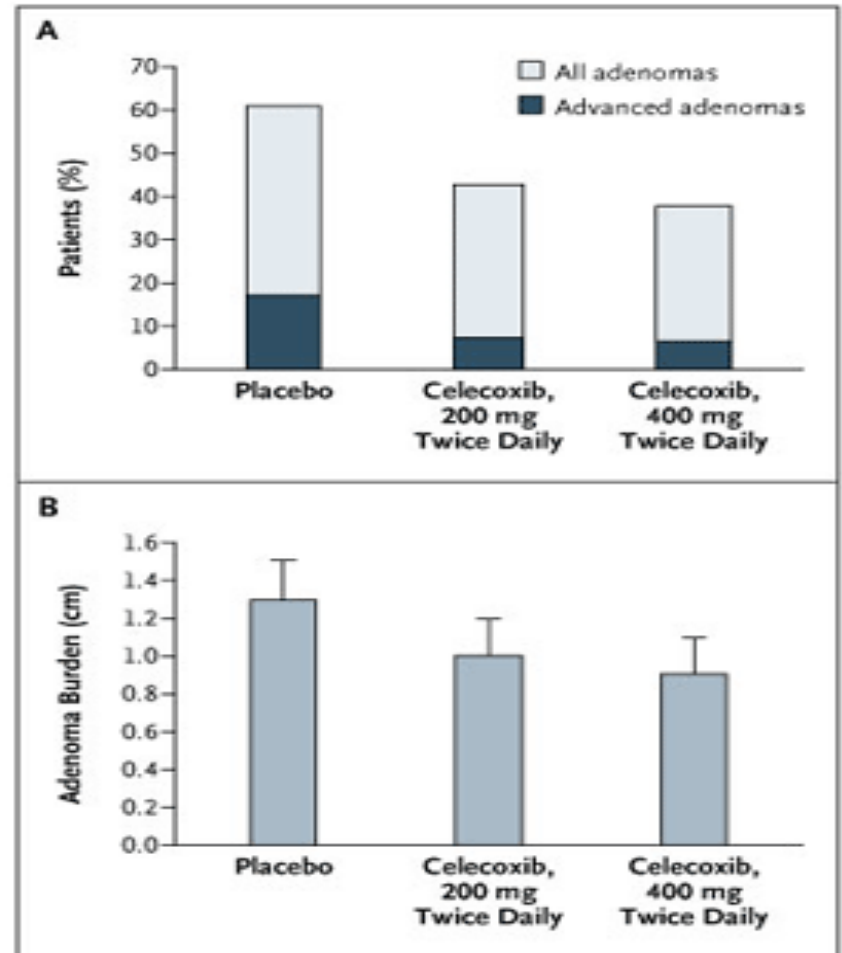
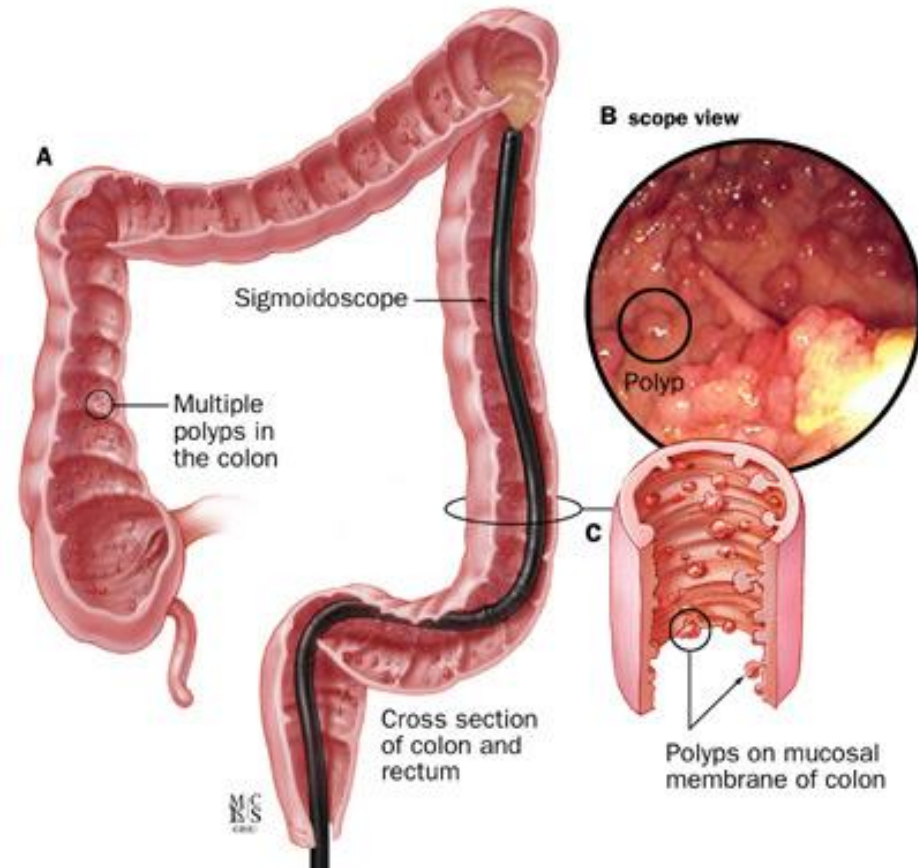
Large
adenoma
大型腺瘤

Loss of 18q
第18對染色體的喪失



Colon
carcinoma
大腸癌

藥物預防 環氧化酶2(Cox-2)抑制劑



藥物預防

環氧化酶2(Cox-2)抑制劑

- 優點:消除癌前病變?
- 缺點:
 - 輕微增加心血管疾病的發生率
 - 目前沒有數據證實可以減少因大腸癌的死亡率

藥物預防 天然物質

- 據2002流行病學調查，每國人使用天然物質抗癌的比例35~70%
- 美國國家衛生研究院也增加研究經費，從1999年的5千萬美金到2006年1億2千萬美金
- 目前有許多有潛力的天然物質開始進入早期的臨床試驗階段

大量蔬果攝取

- 早期流行病學發現蔬果攝取可以降低頭頸癌、食道癌、胃癌、大腸癌與肺癌的發生率
- 至少有三個大型系統性問卷調查
- 無直接相關的好處
- 只有在希臘主導的問卷調查認為只有女性可能因為蔬果攝取而得到防癌的效果

綠茶

- 綠茶富函”多酚”（兒茶素）
- 在動物模型中，可以抑制癌細胞與血管內皮細胞生長
- 早期臨床試驗發現每天一克綠茶葉(約等同900c.c的綠茶)，不會造成毒性
- 好處？

薑黃 (Curcumin)

- 用於調味，其芬芳的香氣與味道是印度咖哩的主味
- 動物模型中，使用薑黃6個月後，它可以減少大腸息肉的發生
- 早期臨床試驗確定一天8克的薑黃不會對人體造成傷害

白藜蘆醇(resveratrol)

- 紅酒的主要成分
- 細胞實驗中發現可以抗氧化、抗發炎
- 肝癌、胰臟炎、腸胃道癌症
- 已經確定可以降低心血管疾病的發生
- 對於癌症，早期臨床試驗：一天5克白藜蘆醇部會對人體造成傷害

茄紅素Lycopene

- 蕃茄、芭樂、玫瑰果、西瓜
- 流行病學:降低腸胃道癌、攝護腺癌、子宮頸癌
- 第二期臨床試驗:做完攝護腺全切除手術，使用蕃茄紅素可以降低復發的機會

石榴(Pomegranate)

- 曾是古早時代的草藥
- 具抗氧化的功能
- 於細胞實驗發現可以殺死攝護腺癌細胞
- 第二期臨床試驗:於做完攝護腺全切除手術，使用石榴汁可以減緩攝護腺特異指數的上昇

篩檢：早期發現、早期治療

- 危險因子
 - 遺傳
 - 環境
 - 生活型態
- 癌前病變
- 「早期」癌症
- 檢驗的效力
 - 敏感度
 - 專一性
- 對癌症療效的影響
 - 治癒率
 - 存活率
- 成本效益

癌症篩檢工具

- 疾病
 - 篩選的對象是大眾，需要考慮疾病的盛行率與嚴重度
 - 早期治療比晚期治療的預後好
- 篩檢工具
 - 敏感度、準確度
 - 低費用、高順從性
 - 後續追蹤與治療
 - 成本效益
- 乳癌、大腸直腸癌、子宮頸癌

台灣常見癌症的特徵

- 與病毒感染的相關性：
 - 肝癌、鼻咽癌、子宮頸癌
- 「可預防」的致癌因子：
 - 嚼檳榔、慢性肝炎、抽菸
- 生活型態改變的影響：
 - 乳癌、大腸癌、胃癌

乳癌篩檢

- 乳房腫瘤大小與局部或遠端轉移有密切相關
- 五年存活
 - 小於1公分:92.6%
 - 1~2公分:90.9%
 - 2~3公分:84.5%

乳癌篩檢

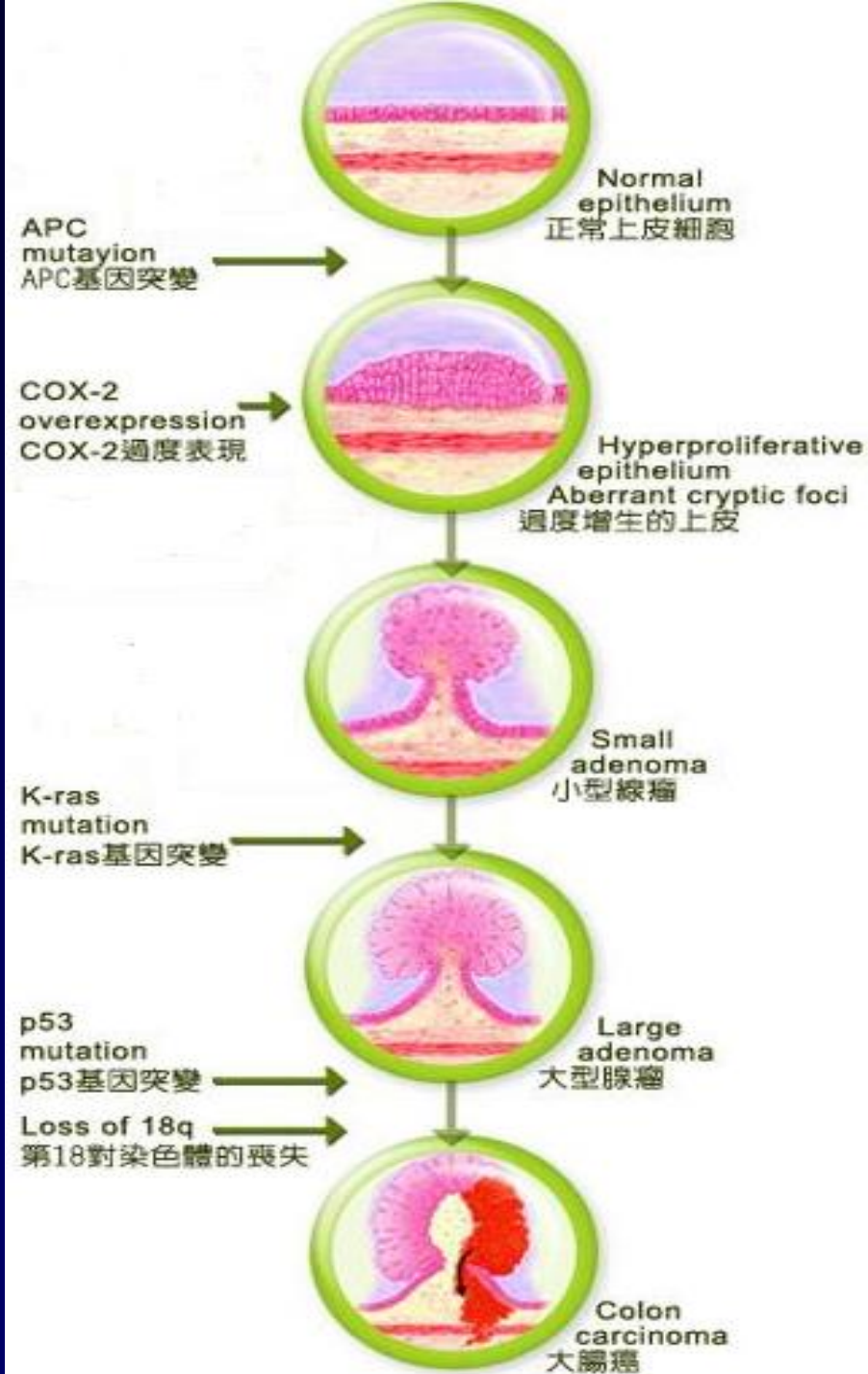
- 乳房攝影檢查
 - 目前少有8個大型臨床試驗比較:篩檢是否能降低因為乳癌的死亡率
 - 收錄的個案:都大於40歲，其中約70%是介於40~49歲
 - 有6個臨床試驗證實可以降低相對死亡率，20~30%不等
 - 其中年紀40~49歲降低最多死亡率
 - 美國癌症醫學會建議每年至少一次乳房攝影

乳癌篩檢

- 乳房自我觸診
 - 從臨床試驗的結果:沒有幫助
- 核磁共振攝影
- 特殊族群
 - 原位癌
 - 家族性遺傳:BRCA1、BRCA2基因突變

大腸直腸癌篩檢

- 於1960年起，美國進行一連串的大腸直腸癌篩檢
- 每年降低大腸直腸癌死亡率2~3%
- 篩檢工具
 - 大便潛血反應
 - 大腸鏡檢



大腸直腸癌篩檢

- 大便潛血反應
 - 於1980在明尼蘇達進行長達13年的潛血篩檢，降低33%癌症死亡率
 - 另外也有3個臨床試驗證實降低18~25%癌症死亡率
 - 優點:簡單、低成本
- 大腸鏡檢
 - 目前有兩個大型臨床試驗正在進行已確定效度
 - 優點:治療；缺點:昂貴與不舒服

子宮頸癌篩檢

- 原位癌
- 子宮頸抹片:於美國施行超過50年
- 沒有臨床試驗去比較效度，因為大幅降低死亡率60~90%
- 建議至少每2年要做一次子宮頸抹片

國民健康局篩檢計畫

- (一) 乳癌篩檢：政府補助45以上未滿70歲婦女，及40歲以上至未滿歲且其二親等以內血親曾患有乳癌之婦女每2年1次乳房攝影篩檢費用
- (二) 子宮頸癌篩檢：政府補助30歲以上婦女，每年1次子宮頸抹片檢查
- (三) 口腔癌篩檢：政府補助30歲以上有嚼檳榔或吸菸習慣之民眾，每2年1次口腔黏膜檢查
- (四) 大腸癌篩檢：政府補助50-69歲民眾每2年1次糞便潛血檢查

結論

- 藥物預防目前只有少數的資料確定降低癌症發生率
- 遠離致癌物質與生活型態調整可以降低癌症發生率
- 篩檢:早期發現，早期治療，大大提升癌症存活率

Cancer Prevention

Chemopreventive Agents

- Pharmacologic intervention (nutrients or chemicals)
 - Retinoids/Carotenoids: buccal cancer (bias, no excluding risk factors)
- Cyclooxygenase inhibitors
 - Cox-1 ; Cox-2
 - Aspirin and celecoxib in prevention colon adenoma