

利用馬可夫鏈模式評估臺灣地區多中心乳癌 高危險群篩檢計畫

嚴明芳¹ 陳秀熙^{2,*} 郭旭崧¹ 賴美淑³ 張金堅⁴

MING-FANG YEN, TONY HSIU-HSI CHEN^{2,*}, HSU-SUNG KUO, MEI-SHU LAI, KING-JEN CHANG

¹ 國立陽明大學公共衛生研究所

Institute of Public Health, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan.

² 國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所預防醫學組，臺北市徐州路19號

Graduate Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, No. 19, Hsueh-wu Road, Taipei, Taiwan.

³ 行政院衛生署中央健康保險局

Bureau of National Health Insurance, Department of Health, Taiwan.

⁴ 國立臺灣大學附設醫院外科部

Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

* 通訊作者Correspondence author.

制定篩檢政策時，常面臨篩檢頻率究竟應該多長的問題。一般而言，疾病的臨床症前可偵測期(PCDP, Preclinical Detectable Phase)愈短、疾病病程愈快者，其篩檢頻率應該要愈頻繁。因此如何估計臨床症前期之平均長短(亦稱Mean Sojourn Time, MST)，對提供篩檢政策的擬定扮演著很重要之角色。本研究自1995年至1996年10月止利用臺灣地區12家大型醫院，鎖定出2629名高危險婦女接受乳癌篩檢，第一年篩檢到的31名病例和第二年篩檢的3名病例之實證資料，推估得婦女乳癌之臨床症前期發生率(preclinical incidence rate)為每年每千人5.7人(0.0057/年)。依據這些資料，利用模擬追蹤六年之技術，以馬可夫三階段前進模式及五階段模式進而推估病理分期之間隔。結果發現婦女乳癌臨床症前期平均長短約為1.90年(95% CI:1.18-4.86)。根據乳癌之病理分期，第一期者由臨床症前期至臨床期約為8年，第二期及以上者則約為3個月。應用此結果模擬不同篩檢間隔之成效發現篩檢間隔個案(interval cases)之比例隨間隔增加而增加(1年間隔為22.8%；3年間隔為50%)，病理分期第二期及以上者之比例亦有此趨勢(3年間隔為6.5%；1年間隔為3.1%)。配合存活資料可得現行一年之篩檢間隔政策可以降低乳癌死亡率36% (RR=0.64, 95% CI=0.32-0.97)。本研究所發展之馬可夫鏈模式(Markov chain model)亦可應用於缺乏篩檢間隔發現個案(interval cases)之其他篩檢計畫評估。(中華衛誌 1999; 18(2): 95-104)

關鍵詞：乳癌篩檢、高危險群、疾病自然史、馬可夫鏈模式。

A Markov chain model to assess a multi-centered screening project for breast cancer in Taiwan

The optimal screening frequency is highly dependent on the duration of pre-clinical detectable phase (PCDP, also called sojourn time). This parameter is difficult to estimate partly because the progression from PCDP to clinical phase is unobservable and partly because data on interval cases is hardly available from screening project. To tackle these problems, 2629 women of high risk group aged 35 and above identified until October 1996 from 12 large hospitals in Taiwan received their first screening exams, and 31 individuals were detected with breast cancer. Among 575 women who had returned for the second year screening exam, three persons were found with positive results. The progress intervals between stages of the disease were estimated using left-censored and interval-censored Markov chain models with a 6-year follow-up simulation. Results showed an annual pre-clinical incidence rate of 5.7 per 1000 for the high-risk group. The mean sojourn time (MST) was 1.90 years (95% CI=1.18-4.86). The proportion of interval case increased with the screening interval. A similar situation was also observed for the proportion of stage II+. Applying the Swedish Two-County trial experience, the one-year screening regimen would be able to reduce the mortality from breast cancers for 36% (RR=0.64, 95% CI=0.32-0.97). The breast cancer screening policy for high risk group initiated by department of health is justified by a high pre-clinical incidence rate estimated in this study. According to the estimated MST and the relationship between screening interval and the proportion of both interval case and mortality reduction, it is advisable that the screening interval for this high-risk group be no longer than two years. Finally, a left-censored and interval-censored Markov chain developed in this study could be applied to other screening projects short of data on interval cases. (Chin J Public Health. (Taipei): 1999; 18(2):95-104)

Key words: *breast cancer screening, high risk group, natural history, Markov chain model.*

前　　言

在西方歐美國家中，乳癌是一種極為常見的女性疾病，其年發生率為每千人發生2例，而乳癌死亡率佔所有死因之份量亦相當大。因此次級預防(secondary prevention)如乳癌篩檢則成為預防乳癌死亡之重要衛生政策。為能確定乳癌篩檢是否能降低其死亡率，在過去的三十幾年當中，西方國家即針對乳癌篩檢進行隨機控制臨床試驗，且已證明其篩檢效益[1-6]。

以篩檢理論而言，在大型臨床試驗對於乳房攝影術之成效已確定之下(五十歲以上之婦女)，會有一系列問題必須回答，包括篩檢間隔，年齡別之篩檢成效，篩檢方法之模式組合之比較(如乳房攝影術加上乳房自我檢查，乳房攝影術單獨使用，乳房自我檢查單獨使用)，而這些問題皆和乳癌之自然病史有很大的關係。例如西方研究證明篩檢偵測個案(screen-detected)模式其存活率較篩檢間隔個案(interval cancers)好，而篩檢間隔個案比症狀期個案(clinical cases)及拒絕接受篩檢個案(refuser)好[7]。在篩檢計畫中篩檢間隔個案之訊息於篩檢評估相當重要。一般而言，若篩檢間隔個案比例愈高表示可能是篩檢間隔太長或偽陰性之個案多。若為前者則表示須縮短篩檢間隔，若為後者則須改變篩檢之敏感度。回答這些個別問題固然可以再使用另外一次大規模隨機臨床試驗，但是會受限於時間及成本之考量，而且大型臨床隨機試驗雖然可以確定乳癌篩檢之成效，但這樣的結果只能知道篩檢會造成死亡率降低，而不能回答篩檢如何影響其自然病史進而降低死亡率。另外一種方法是使用馬可夫鏈模式來探討乳癌由正常進入疾病臨床症前可偵測期(preclinical screen-detectable phase, PCDP)及由PCDP進展至臨床期(clinical phase)。一般而言，由PCDP至臨床期之期間長短稱為停留期(sojourn time)，估計乳癌平均停留期(Mean sojourn time, MST)長短可反映乳癌進展過程，對於篩檢間隔之決定相當重要。

投稿日期：87年10月10日

接受日期：88年3月8日

Chen等人(1996)曾使用馬可夫鏈模式估計MST，然而其所使用方法必須依靠第一次篩檢資料、第二次以上篩檢資料及篩檢間隔個案，以存活分析之定義而言，第一次篩檢個案因為正確進入PCDP時間未知，但必定是在第一次篩檢時間之前，故是屬於left-censored，而第二次以上篩檢個案因為其進入PCDP之時間未知但必定介於前後二次篩檢之間，故是屬於interval-censored，而篩檢間隔個案因為其變成臨床症狀之時間確知，故是屬於uncensored cases，一般而言，篩檢間隔個案可能無法得知，因此發展僅依賴left-censored及interval-censored以估計MST之馬可夫鏈模式是必要的。

以篩檢實務層面來看，對於其他沒有大規模篩檢之國家，是否也應仿效西方國家先實施大規模臨床試驗研究，再制定篩檢政策，是值得深思的，其牽涉到乳癌發生率之高低、民眾對篩檢之順從性(compliance)、倫理(ethical aspect)之考量、長期追蹤成本及時間之考量。即使實施大規模研究，其成果也必須追蹤10-15年才可得到，醫學技術進步是不斷日新月異，就算追蹤之後可確定成果，但乳房攝影術可能不再是用來篩檢之最佳工具。再從成本及發生率之觀點來看，實施大規模之研究實不可行。

因此對於乳癌篩檢與自然病史之關係可應用目前現有之研究所得的資料分析臨床症前可偵測期之長短，進而評估篩檢適當間隔，篩檢工具之效度及使用替代終點(surrogate endpoint)，如病理分期第二期及以上者來評估其與死亡率之關係，這樣之分析特別適合於乳癌低發生率之地區，不但可以了解乳癌之臨床症前可偵測期之自然病史，亦可避免大規模臨床試驗所需長期追蹤時間或大量之樣本數，這是本研究最主要之目標。

臺灣地區的乳癌發生率和死亡率在最近十多年有逐年上升的趨勢。乳癌發生率從民國六十八年的每十萬人5.94例上升到民國八十三年的每十萬人18.42例。而死亡率則從民國七十年的每十萬人3.92例到民國八十四年的每十萬人6.59例[8]。在臺灣地區乳癌已經成為僅次於子宮頸癌的第二大女性惡性腫

瘤，並且在女性惡性腫瘤的死亡率排名第五位。因此，乳癌的防治在臺灣已經愈來愈為重要。

但在疾病發生率不若西方國家高的情況之下，欲實施大規模篩檢(mass screening)於成本及時間皆不太適宜，因此比較可行之辦法乃針對高危險群(high risk group)做篩檢。根據研究顯示影響乳癌之危險因子已確定者包含家族病史、停經(menopause)、初經年齡(age at menarche)、第一次生小孩之年齡(age at full term pregnancy)、生產次數(parity)、遺傳因子(genetic factors)等因子[9]。在家族病史方面，回溯已往國外所做的有關於乳癌家族史對乳癌發生危險性的一些研究[10-14]發現幾乎所有的相關研究中，最關心的就是一等親親屬曾患過乳癌情況下的探討，在這種情況下，有家族史的人比沒有家族史的人，其相對危險性大概是1.5到2.5倍。若是母親和姐妹同時患有乳癌者，其致病危險性更提高到將近六倍之多。至於二等親有患乳癌者，其患病危險性約為1.5倍。同時考慮一等親或二等親，其患病危險性亦約為1.6倍，提高不多。

基於可行性並綜合上述流行病學資料及考慮低發生率之國家不宜實施大規模臨床試驗，衛生署保健處對該乳癌篩檢計畫對象一年齡在35歲以上及其有女性二等親之內的親屬為乳癌患者一的限制應是相當合理的。

本研究希望透過篩檢與自然病史之關係發展一套適用於left-censored及interval-censored篩檢個案之馬可夫鏈模式(Markov Chain model)，將其應用於衛生署乳癌高危險群篩檢之實證資料，以：

1. 估計本研究高危險群的臨床症前可偵測期發生率，以用來了解衛生署保健處所定義的“高危險群”是否真的具有較高的危險性；
2. 估計疾病由臨床症前可偵測期轉移到症狀期的轉移速率，進而計算其平均臨床症前可偵測期(MST)的長度；
3. 估計乳癌病理分期第一期，和第二期及以上者之間，臨床症前可偵測期間及轉移至臨床期之轉移速率；
4. 利用2. 的結果估計不同篩檢間隔下其

- 篩檢間隔個案之比例如何變化；
5. 利用3. 的結果估計不同篩檢間隔下其病理分期第二期及以上之比例如何變化；
 6. 利用4. 和5. 的結果配合已知之存活資料推估不同篩檢間隔之下乳癌死亡之改變，進而建議適合於臺灣地區乳癌高危險群之最佳篩檢政策。

材料與方法

一、研究對象的選取

衛生署保健處在民國八十四年，繼先前 Hospital-based肝癌篩檢的前例對乳癌高危險群對象，即乳癌患者之女性家屬進行高危險群乳癌篩檢[15]。

篩檢對象係由台大、台北榮總、三軍、馬偕、台安、孫逸仙、長庚、耕莘、台中榮總、成大、高醫及彰基共十二家醫院收案之乳癌患者，其年滿三十五歲且為二等親內之女性親屬(包括外祖母、祖母、母親、姐妹、女兒)為本研究所界定之高危險群。每一受檢者均須接受醫師臨床觸診、乳房攝影檢查及乳房超音波檢查三項篩檢項目。一旦其中有任一項檢查結果呈陽性者，均應接受各醫院經由吸取式細胞診斷、冷凍活體切片或石臘固定活體切片等病理切片進行進一步之診斷，經確定為乳癌者則需接受適當治療。

從計畫開始至85年10月之前，共有2629個高危險群婦女參加第一次篩檢，其中有575人參加第二次篩檢。在初檢的2629人中，找到了31個乳癌病患。而在接受第二次篩檢的575人當中，找到了三個乳癌病患，見表一，第一次篩檢和第二次篩檢的間隔約為一年。

二、統計方法 – Interval-censored和Left-censored馬可夫鏈模式

(一) 三階段馬可夫鏈模式之建立

假設乳癌的疾病自然史可以表示成一個三階段病期的前進模式。任何一個參加這項篩檢計畫的人都可以假設其是存在於此三期別的其中一期，這三個期別包括：無病期(0)、臨床症前可偵測期(1)或是症狀期(2)。疾

表一 衛生署乳癌高危險群篩檢計畫依據不同篩檢之所有可能疾病轉移型態依三階段病程表示

	觀察到的 個案數	轉移型態*	轉移機率
第一次篩檢	2598	(0 --> 0, age)	$P_{00}(\text{age})/(P_{00}(\text{age})+ P_{01}(\text{age}))$
	31	(0 --> 1, age)	$P_{01}(\text{age})/(P_{00}(\text{age})+ P_{01}(\text{age}))$
第二次篩檢	572	(0 --> 0, x)	$P_{00}(x)$
	3	(0 --> 1, x)	$P_{01}(x)$

*age: 參加第一次篩檢時的年齡；x: 篩檢間隔。

病的轉移速率則假設疾病從無病期轉移到臨床症前可偵測期的機率是 λ_1 ，從臨床症前可偵測期到症狀期的轉移速率則為 λ_2 (見圖一)，若以矩陣Q表示如下，

0 1 2

因此我們可以將疾病轉移機率用以下矩陣表示：

0 1 2
----- (1)

其中 $P_{00}(t)$ 指在t時間之內，病患從無病期繼續維持在無病期的機率。而 $P_{01}(t)$ 指在t時間之內病患從無病期轉移到臨床症前可偵測期的機率。其他依此類推。在本矩陣左下角的轉移機率都是0，此乃因我們假設疾病是只能維持原狀或前進，不可能有回溯的現象發生，這個疾病進展假定對乳癌而言並非不合理。



圖一 乳癌的疾病進展生物模式

應用forward Kolmogorov equation，以簡單的公式表示如下，

$$dP(t)=P(t)Q$$

在 $P(0)=I$ 之限制下，其獨特解為

$$P(t)=\exp(Q(t))$$

假如Q可以分解為

$$Q=Adiag(\lambda_1, \lambda_2)A^{-1}$$

矩陣A和 A^{-1} 是Q之左邊及右邊特徵向量(eigenvectors)，則t時間之內轉移機率P(t)寫為

$$P(t)=Adiag(\exp(\lambda_1(t), \lambda_2(t))A^{-1}$$

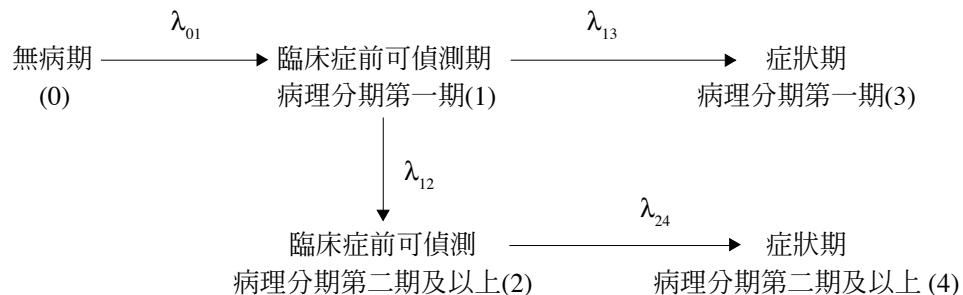
有關詳細導出之過程詳見Cox and Miller(1965)[16]之方法。據此，我們可以把上面的轉移機率用 λ_1 和 λ_2 來表示如下：

0 1 2
----- (2)

(二) 五階段馬可夫鏈模式之建立

若將上述三個階段之馬可夫鏈模式(Markov chain model)放入病理分期之訊息，則可延伸成五階段之模式如圖二。

在這個模式中我們假定在同一個時間點，模式狀態只能移動一個狀態而不能跳一個以上之狀態。同樣運用Cox和Miller方法[16]求得其轉移機率矩陣如下：



圖二 乳癌的五階段進展模式

0 1 2 3 4

將衛生署保健處之二次篩檢資料依left-censored及interval-censored個案、轉移型態及轉移機率之個數列出，如表一。舉例來說：

第一次篩檢 ($0 \rightarrow 0, \text{age}$) 2598

表示在初檢時有2598個人的疾病轉移型態是從出生時的無病期到參加此次篩檢的無病期，其中的時間經過則是她參加篩檢的年齡因此就以參加初檢時的歲數來表示，這是屬於left-censored的個案。

第二次篩檢 $(0 \rightarrow 1, 1)$ 3

表示在參加第二次篩檢的人當中，有三個人是屬於臨床症前可偵測期的病人，而其轉移機率是從上一次篩檢的無病期轉移到第二次篩檢的臨床症前可偵測期，時間的經過是兩次篩檢的間隔一年，這是屬於interval censored個案。表一列出其轉移型態及轉移機率，因此整個概似函數可寫為

----- (4)

理論上我們可以將式(4)取對數得log likelihood進而利用maximum likelihood method (MLE)，求其score function及observed information matrix進而求取參數之MLE及變異數，然而由於計算上之繁雜，我們改用非線性迴歸的方法[17]，利用left-censored及interval-censored cases之

觀察值=期望值 ----- (5)

去估計相關之參數，基本上這是一個類似quasi-likelihood之估計方法。

三、電腦模擬不同篩檢間隔下之篩檢成效

應用馬可夫鏈之參數及轉移機率，吾人可以估計不同篩檢間隔(x)下其各種模式於時間內之機率，包括第一次篩檢個案 $P_{01}(age)$ (age 代表第一次篩檢年齡)、第二次以上篩檢個案 $P_{01}(x)$ 、及篩檢間隔個案 $P_{02}(x)$ ，進而比較不同篩檢間隔下篩檢間隔個案比例，再配合不同模式下乳癌存活率求死於乳癌之個案，進而比較不同篩檢間隔個案下其篩檢效益(efficacy)。

結果

一、自然病史參數之探討

(一) 臨床症前可偵測期發生率的估計及臨床症前可偵測期平均長短(MST)之估計

從無病期到臨床症前可偵測期轉移速率之估計值，亦即臨床症前可偵測期疾病發生率為 0.0057 (95% 信賴區間： $0.0026 \sim 0.0088$)，代表每十萬名高危險群婦女會有 570 名發生臨

床症前可偵測期乳癌。從臨床症前可偵測期到症狀期轉移速率之估計值為0.5250(95%信賴區間：0.2057 ~ 0.8443)。因此可以得到平均臨床症前可偵測期長度的估計值，即從臨床症前可偵測期到症狀期轉移速率的倒數為1.9048年(95%信賴區間：1.1844 ~ 4.8614 years)。結果見表二。

(二) 不同病理分期平均臨床症前可偵測期(MST)之估計

參考國外資料可以得知國外的臨床醫師所面臨到的乳癌症狀期病患中，其中有31%的病患是在病理分期第零期或第一期的時候接受醫師診查，另外的69%病患則是在病理分期達到第二期或以上時才接受醫師診查。套用這些資料，利用上述概似函數可以得到疾病從臨床症前可偵測期的第一期轉移到症狀期的第一期之轉移速率為0.1225，約為8年，而在侵襲性較高的第二期及以上的臨床症前可偵測期到症狀期的轉移速率則為4.3203，約為3個月。表示期別高之臨床症前可偵測期之病例其轉移至臨床期之速率比期別低來得短。

二、馬可夫鏈模擬之應用

(一) 模擬不同篩檢頻率下所產生之臨床症前可偵測期篩檢間隔個案之比例

從表三可以看到模擬與衛生署保健處篩檢計畫樣本數、臨床症前可偵測期發生率及平均間隔長短相同的情況下，在六年期間篩檢頻率分別是1年、2年與3年時，其找到的盛行個案，即含第一次篩檢偵測到的臨床症前可偵測期個案、兩次篩檢進行之間發生的篩檢間隔個案，以及篩檢偵測到的新個案。因此，我們可以得到在所有期望可能發生的乳癌(第一次篩檢個案除外)之中，篩檢間隔個

案所佔的比例，在篩檢間隔為1年、2年和3年時分別為22.8%，38.3%和50.0% (=43.3/(43.3+43.4))。隨著篩檢間隔之增加，其篩檢間隔個案之比例亦增加。

(二) 模擬不同篩檢頻率下所產生之不同病理分期中病理分期第二期及以上之比例

從表四可以看到模擬與衛生署保健處篩檢計畫樣本數、臨床症前可偵測期發生率及期別間轉移速率相同的情況下，在六年期間篩檢頻率分別是1年、2年與3年時，其找到的盛行個案，即第一次篩檢偵測到的臨床症前可偵測期個案，和兩次篩檢進行之間發生的症狀期個案，以及新發生篩檢偵測到的個案，其病理分期(stage)中，結果發現病理分期第二期及以上之病人佔所有可能預期病人在比較不篩檢、篩檢間隔三年、二年、一年的情況下，其病理分期第二期及以上之病人佔所有可能預期乳癌病例(包括盛行個案)分別是23.7%，6.5%，4.9%和3.1%。隨著篩檢間隔之密集病理分期第二期及以上比例將減少。

三、模式驗證

本研究所用之模式驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為3的情況下，其chi-square的值為0.29，其p-value為0.96，結果為不具統計上之顯著差異。因此可以得到本模式對衛生署保健處篩檢計畫的資料適合度相當高。結果見表五。

將本研究所用的修正模式，left-censored和interval-censored 馬可夫鏈模式(Markov chain model, LIMCM)應用到瑞典Two-county試驗中捨棄篩檢間隔個案資料的情況之下[18,19]，重新估計其臨床症前可偵測期發生率及臨床症前可偵測期之平均長短。見表

表二 衛生署乳癌高危險群篩檢計畫參加者之臨床症前可偵測期發生率、臨床症前可偵測期平均長短之估計值及其95%信賴區間

	估計值	標準差	95% 信賴區間
臨床症前可偵測期發生率	0.0057	0.0016	0.0026~0.0088
臨床症前可偵測期平均長短	1.9048		1.1844~4.8614

表三 在三種不同篩檢間隔的政策下，模擬六年期間可能發生的盛行個案、篩檢間隔個案、及篩檢偵測個案的發生情形

篩檢政策	年度	盛行 個案	篩檢間隔 個案	篩檢偵測 個案	篩檢間隔 個案之比例(%)
一年間隔	0	28.5			22.8
	1		3.3	11.5	
	2		3.3	11.4	
	3		3.2	11.3	
	4		3.2	11.2	
	5		3.2	11.2	
	6		3.3	11.1	
合計		28.5	19.5	67.7	
二年間隔	0	28.5			38.3
	2		11.2	18.2	
	4		11.1	17.9	
	6		10.9	17.6	
合計		28.5	33.2	53.7	
三年間隔	0	28.5			50.0
	3		21.9	22.0	
	6		21.4	21.4	
合計		28.5	43.3	43.4	
對照組*		----	88.4	27.6	

* 對照組在六年期間沒有接受篩檢，僅在第六年接受一次篩檢

$$\text{篩檢間隔個案之比例} = \frac{\text{所有篩檢間隔個案}}{\text{所有篩檢間隔個案} + \text{所有篩檢偵測個案}}$$

表四 在三種不同篩檢間隔的政策下，模擬六年期間可能發生病理分期第二期及以上之比例

篩檢政策	病理分期第二期及以上所佔之比例 (%)
1年	3.1
2年	4.9
3年	6.5
不篩檢	23.7

表五 三階段馬可夫鏈模式之適合度檢定驗證

	觀察值	期望值
第一次篩檢	2598	2600.443
	31	28.557
第二次篩檢	572	571.73
	3	2.543
		chi-square=0.29

六。結果發現比較本研究之修正模式(LIM-CM)與Duffy模式(ICMCM)求出之點估計值相當接近。

雖然Duffy模式求得估計值之95%信賴區間較窄。但此乃因其人所用之資料包含了篩檢間隔個案資料。而在本研究所用的資料則未使用篩檢間隔個案資料，亦即LIMCM模式可以用來分析沒有篩檢間隔個案資料的篩檢計畫。這在計畫的可行性及成本的節省方面都佔了比較大的優勢。

討 論

本研究求出的臨床症前可偵測期發生率為每十萬名高危險群婦女有570例發生。相較於民國八十三年臺灣地區35歲以上婦女的報告發生率0.0004018高出了十四倍之多，此亦可間接證明衛生署保健處的乳癌“高危險群”

表六 利用left-censored和interval-censored Markov Chain model (LIMCM)估計瑞典Two-county trial不同年齡別臨床症前可偵測發生率及MST之結果與利用含篩檢間隔個案資料之Duffy Markov Chain model之比較

Age group	LIMCM			Duffy Model		
	λ_1	λ_2	MST	λ_1	λ_2	MST
40-49	0.00147 (0.00093-0.00234*)	0.5827 (0.2576-1.3181)	1.72 (0.76-3.88)	0.00148 (0.0013-0.0017)	0.5972 (0.4616-0.7328)	1.68 (1.37-2.17)
50-59	0.00150 (0.0011-0.00207)	0.3020 (0.1883-0.4845)	3.31 (2.06-5.31)	0.00150 (0.0014-0.0016)	0.3012 (0.2703-0.3401)	3.32 (2.94-3.70)
60-69	0.0024 (0.00182-0.00313)	0.2610 (0.1826-0.3729)	3.83 (2.68-5.5)	0.0024 (0.0022-0.0026)	0.2610 (0.2398-0.2900)	3.83 (3.45-4.17)

* 利用Delta-method做anti-log轉換。

篩檢計畫所針對的目標族群的確比一般族群的危險高。

根據乳癌之病理分期，其病理分期為第一期之腫瘤由臨床症前可偵測期至臨床期約為8年，而病理分期第二期及以上則約為3個月。應用這個結果模擬不同篩檢間隔之成效發現其篩檢間隔個案(interval cases)之比例隨間隔增加而增加，病理分期第二期及以上之比例亦隨著篩檢間隔之增加而增加(3年間間隔為6.5%，而1年間間隔為3.1%)。

根據文獻上得知十年存活分析資料指出篩檢偵測個案的十年存活率為89%，篩檢間隔個案的十年存活率則為75%[7]。據此做進一步存活情況的分析，得到其在不同的篩檢間隔之下篩檢組對控制組之相對危險性，見表7。以目前篩檢間隔1年所得到的預期死亡率之降低為36% ($RR=0.64$, $95\%CI=0.32-0.97$)，達統計上之顯著意義。配合所估計到的臨床症前可偵測期之平均長短是1.9年及表2之結果，我們認為臺灣地區乳癌篩檢之間隔最好不超過2年。

本研究是第一次使用left-censored及interval censored之篩檢資料配合馬可夫鏈模式即可估出癌症臨床症前可偵測期發生率及臨床症前可偵測期之平均長短，其重要之貢獻是本模式估計上述之參數不須如Duffy模式依賴所謂篩檢間隔個案之資料。對於許多沒篩檢間隔個案之癌症篩檢計畫(如美國BCDDP之計畫)均可使用此模式來分析。而以篩檢實務

上之層面來看，在某些收集篩檢間隔個案有困難的地區亦可使用此模式解決。

然而本研究方法仍有其限制，最大之限制為假定敏感度為100%，因此此方法對於敏感度不好之篩檢工具而言不太適用。但因本研究之篩檢方法是使用醫師觸診、乳房攝影術及乳房超音波同時併用，因此其敏感度應不致太差，故這個假定對本研究之結果應不會有太大影響。

若在未來計畫資料的收集上能加上腫瘤大小，局部淋巴擴散程度及組織分化之資料，即可分析篩檢成效與其關係。另可追蹤篩檢間隔發生的癌症病患，除了可驗證本研究模擬的結果之外，尚可利用實證資料求得計畫之敏感度，除此，成本效益分析亦為將

表七 模擬不同篩檢間隔之下，篩檢組比未篩檢組之乳癌死亡相對危險性

篩檢間隔	相對危險性	95% 信賴區間	
		下限	上限
控制組	1		
0.50	0.61	0.28	0.94
1.00	0.64	0.32	0.97
1.50	0.67	0.35	0.99
2.00	0.70	0.38	1.02
2.50	0.74	0.43	1.06
3.00	0.74	0.43	1.06
3.50	0.75	0.44	1.07
4.00	0.77	0.46	1.08

來要研究之重點之一。

誌謝

本研究承行政院衛生署經費補助，台灣大學醫學院附設醫院外科黃俊升醫師、三軍總醫院俞志誠、許居誠醫師、長庚醫院陳訓徹、羅永豐醫師、台中榮民總醫院劉自嘉醫師、馬偕醫院楊坤隆、鄭國祥、許清寅醫師、高醫附設中和醫院候明鋒醫師、成大附設醫院張財旺、鄭莉莉醫師、和信治癌中心陳啓明醫師、耕莘醫院陸幼琴、鄧世雄醫師、台北榮民總醫院刁翠美醫師，台安醫院謝家明醫師，彰化基督教醫院郭守仁、陳守棟醫師的鼎力協助，特此一併致謝。

參考文獻

1. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years. *Cancer* 1995; **75**:1619-26.
2. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *JNCI* 1993; **85**:1644-56.
3. Anderson I, Aspegren K, Janzon L et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988; **297**:943-8.
4. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomized trial from the breast cancer screening working group of the Swedish National board of health and welfare. *Lancet* 1985; **8433**:829-32.
5. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L et al. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Research and Treatment* 1987; **9**:219-25.
6. The Organization committee and Collaborators. Breast-Cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. *Int J Cancer* 1996; **68**:693-69.
7. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G et al. Breast screening, prognostic factors and survival - results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; **64**:1133-8.
8. 行政院衛生署：衛生統計。台北：行政院衛生署，1994。
9. dos Santos Silva I, Beral V. Socioeconomic differences in reproductive behaviour. *IARC Scientific Publications* 1997; **138**: 285-308 .
10. Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P et al. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988; **128**: 1207-15
11. Ruder AM, Moodie PF, Nelson NA, Choi NW. Does family history of breast cancer improve survival among patients with breast cancer? *Am J Obstet Gynecol* 1988; **158**: 963-8
12. Roseman DL, Straus AK, Shorey W. A positive family history of breast cancer: does its effect diminish with age? *Arch Intern Med* 1990; **150**:191-4
13. Mettlin C, Croghan I, Natarajan N, Lane W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; **131**:973-83
14. Calle EE, Martin LM, Thun MJ, Miracle HL, Heath CW. Family history, age, and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993; **138**: 675-681
15. 嚴明芳：利用馬可夫鏈模式評估臺灣地區多中心乳癌高危險群篩檢計劃。台北：陽明大學公共衛生研究所碩士論文，1996。
16. Cox DR, Miller HD. The theory of stochastic

- process. London: Methuen, 1965.
17. Gallant AR. Non-linear statistical models. New York: John Wiley, 1987.
18. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov Chain Model of both entry to and exit from the pre-clinical detectable phase. Statistics in Medicine 1995;14:1531-43.
19. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Gagerberg G, Paci E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women age 40-49. International Journal of Epidemiology 1996;25:1139-45.