

出國報告（出國類別：進修）

108 年因公派員耶魯大學進修報告

服務機關：成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：楊思雋 醫師

派赴國家：美國

出國期間：民國 108 年 06 月 17 日至 109 年 07 月 3 日

報告日期：民國 109 年 07 月 21 日

摘要

此次赴耶魯大學公衛學院與臨床成果暨公共政策研究中心進修的目標有三：其一、美國是目前世界上唯一有臨床肺癌篩檢實務的國家，利用其癌症登記及醫療保險資料庫學習肺癌篩檢經驗；其二、修習成本效果課程，建構決策分析模組；其三、合作未來的跨國性研究。針對目標一、進修者發現臨床指引與保險給付後，臨床醫師開立了許多多餘的影像檢查；真實世界篩檢下游的侵入性診斷、併發症，以及衍生的醫療花費也較臨床試驗裡頭多。針對目標二、進修者修習三門課程，並做肺癌雙免疫治療較之第一線化療的成本效果分析。而針對目標三、進修者將合作各期別癌症專一死亡率與健康保險制度的跨國比較。綜而言之，進修者欲產出原著論文三篇，建議臺灣未來制定推廣肺癌篩檢政策時應注意相關醫療資源的利用；習得的方法學可用來建構成本效果分析平台；未來也將加強跨國性的合作。

註：進修後期不幸遭逢新型冠狀病毒的全世界大流行。未能回國與其他醫護們第一線並肩抗疫。在此至上的歉意！

目次

一、目的.....	第 1 頁
二、過程.....	第 2 頁
三、心得.....	第 11 頁
四、建議事項.....	第 12 頁

本文

一、 目的：

- (一) 2011年年中，美國發表世界規模最大的國家肺癌篩檢試驗（National Lung Screening Trial）後；2014年年初，美國的預防服務工作小組（U.S. Preventive Service Task Force，USPSTF）即訂立臨床準則建議；接著2015年年初，美國聯邦醫療保險（Medicare）規定給付低劑量電腦斷層（low-dose computed tomography，LDCT）篩檢肺癌高風險者。換句話說，美國是目前世界上唯一有臨床肺癌篩檢實務的國家。此次進修的目的之一即利用其癌症登記及醫療保險資料庫（Surveillance, Epidemiology, and End Results，SEER-Medicare database）學習其肺癌篩檢經驗；並譜寫臺灣肺癌篩檢共識部分章節，做為臺灣未來實施肺癌篩檢計畫研究的參考。
- (二) 日前研讀公衛所博士班時，雖對成本效果評估（cost-effectiveness analysis，CEA）有初步的認識，但較深入的程式模組建構與統計軟體分析仍需要進一步的學習。本次進修之目的二即欲藉在耶魯大學公衛學院的機會，修習成本效果分析與決策制定（Cost Effectiveness Analysis and Decision Making）、SAS與R統計軟體的進階程式設計（Advanced Statistical Programming with SAS and R）、進階健康照護決策的模組建構（Advanced Topic-Modeling Healthcare Decisions）。並利用習得之方法做最新肺癌雙免疫治療（nivolumab plus ipilimumab）第一線化學治療的成本效果，期能產出另一篇原著論文。
- (三) 自2017年開始，在國際肺癌研究協會（International Association for the Study of Lung Cancer，IASLC）及其電腦斷層篩檢組織委員會（Computed Tomography Screening Organizing Committee）的邀請下，每年都會按例參

加他們舉辦的肺癌篩檢工作坊的全日課程，以學習最新的知識。今年當然也不例外，進修之目的三為赴西班牙巴塞隆納參加世界肺癌大會（World Conference on Lung Cancer，WCLC）年會及肺癌篩檢工作坊，認識各國先進，並於會中海報發表論文。

- (四) 在來耶魯大學之前，成功大學醫學院公衛所及醫院本就與此耶魯大學公衛學院與醫學院的臨床成果與公共政策研究（Clinical Outcomes, Public Policy, and Effectiveness Research，COPPER）中心有合作，一同撰寫研究計畫及論文。此行之目的四為拜訪此機構，會見研究中心主任Cary P. Gross，參與中心定期的研究會議，並尋求進一步的國際合作。

二、 過程：

- (一) 美國癌症登記及醫療保險（SEER-Medicare）資料研究：進修者甫到達美國耶魯大學，即著手撰寫研究計畫書，向美國癌症研究中心（National Cancer Institute，NCI）申請其癌症登記及醫療保險資料。研究共分三個子目標，分述如下：

1. 雖然低劑量電腦斷層篩檢可以造成肺癌的期別轉變，也可以診斷出更多的早期肺癌，領先時間偏差（lead-time bias）與過度診斷（over-diagnosis）如何校正是個問題。第一個子目標即嘗試在真實世界沒有隨機分配下，利用臨床的數據資料，校正領先時間偏差與過度診斷。
2. 低劑量電腦斷層篩檢從2015年02月在美國實施以來，一直面臨接受篩檢人數過少的問題，這是因為臨床醫師不願同時勸導戒菸及執行醫病共享決策（shared-decision making），改開不加顯影劑的胸部電腦斷層（non-contrast chest CT），還是接受篩檢人數真的太少？如果是前者，

低劑量電腦斷層篩檢的成效將會被打折扣。第二個子目標欲研究指標性的國家肺癌篩檢試驗、美國預防服務工作小組臨床指引、美國聯邦醫療保險和補助服務中心（Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS）保險給付後，對臨床醫師開立不加顯影劑的胸部電腦斷層與低劑量電腦斷層篩檢的影響。進修者將援引不加顯影劑的腹部電腦斷層作為對照，以觀察其趨勢。

3. 在低劑量電腦斷層篩檢於美國全境實施後，真實世界（real-world）下游增加的影像檢查（包括：胸部X光、胸部電腦斷層、正子攝影檢查等）、侵入性診斷（包括：細胞學、體外細針穿刺、支氣管鏡檢查、胸腔外科手術等）、併發症（分成輕、中、重三程度），以及衍生的醫療相關花費，應較臨床試驗裡來得多，但至今仍未有人研究。第三個子目標將估算上述低劑量電腦斷層篩檢下游的各式醫療利用。

三個方向的研究，目前都已有初步的結果。針對第一個子目標，我們提出一個方法，即估算各癌別、各期別肺癌病人相較於性別、年齡、診斷年、共病症相匹配常人的預期壽命損失（loss of life expectancy），再去乘以肺癌篩檢所造成的期別轉變，以校正領先時間與過度診斷偏差。針對第二個子目標，美國預防服務工作小組公布的臨床指引，與醫療保險和補助服務中心的保險給付大幅影響不加顯影劑胸部電腦斷層的開立，致使臨床醫師額外多開很多不加顯影劑的胸部電腦斷層。這或許可以解釋為何低劑量電腦斷層搭配戒菸勸導及醫病共享決策的使用不如預期。未來臺灣在推行低劑量電腦斷層篩檢時要更加小心，以避免無謂醫療資源的浪費。針對第三個子目標，低劑量電腦斷層篩檢真實世界下游增加的影像檢查、侵入性診斷、併發症，以及衍生的相關醫療花費都較臨床試驗裡來得多，未來該篩檢政策在臺灣推廣時也要特別注意這一塊。

綜而言之，進修者三項子目標研究都已有初步的成果。也已於耶魯大學醫學院的臨床成果與公共政策研究中心報告。並撰寫成三份研究論文（兩份原著論文、一份簡報行論文），目前正積極投稿國際期刊。



圖一、進修者於臨床成果與公共政策研究（Clinical Outcomes, Public Policy, and Effectiveness Research, COPPER）中心報告研究成果。

在此同時，進修者也有機會得到胸腔醫學界前輩的邀請，撰寫臺灣肺癌篩檢共識草案中的兩個章節：其一、輔助工具（如生化或分子標誌）與其他影像檢查；其二、低劑量電腦斷層篩檢效益評估。下表一為其中之一表格，整理回顧低劑量電腦斷層篩檢成本效果研究之基礎案例（base case）。

表一、低劑量電腦斷層篩檢肺癌篩檢成本效果研究之基礎案例

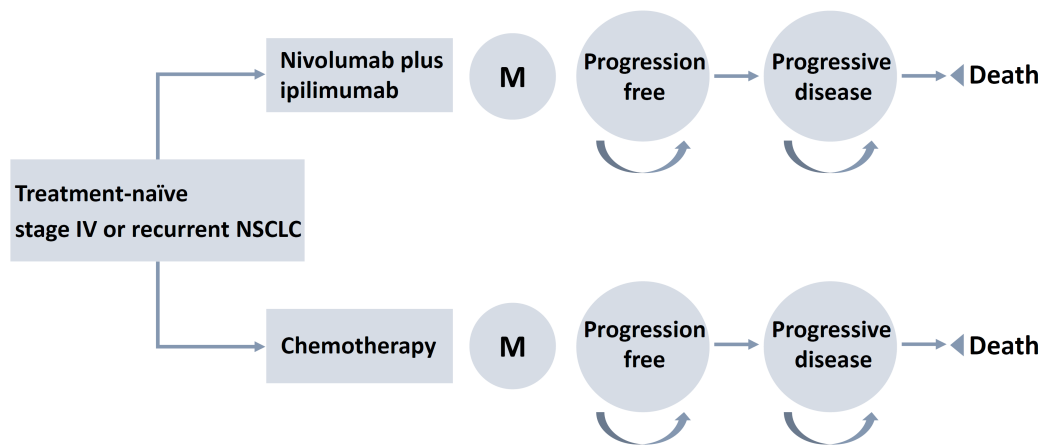
作者(地區)	目標族群	時間軸	觀點	方法	ICER (incremental cost-effectiveness ratio)	校正：1.領先時間與 2.過度診斷偏差	QHES*
臨床試驗結果：							
Black <i>et al.</i> (美國) ¹⁷	NLST 試驗受試者	試驗內	社會	決策樹分析	US\$52,000 (2009) / life year US\$81,000 / QALY	1.隨機分派後開始觀察，無校正領先時間 2.試驗組較對照組多的肺癌都視為過度診斷	93
Kumar <i>et al.</i> (美國) ¹⁸	NLST 試驗受試者，依風險分層 ¹⁹	終身	醫療照護	Multistate prediction 模組	US\$75,000-53,000 (2016) / QALY，愈高風險者值愈低	1.隨機分派後開始觀察，無校正領先時間 2.模組裡 LDCT 篩檢者肺癌診斷較多，但診斷後死亡較緩	90
非試驗之模擬：(依發表年代近到遠排列)							
Criss <i>et al.</i> (美國) ²⁰	模擬 NLST、CMS、USPSTF，55-75、55-77、55-80 歲每年篩檢	45 年	醫療照護	微觀模擬 (microsimulation)	NLST (55-75)、CMS (55-77)、USPSTF (55-80)：US\$49,200、68,600、96,700 (2018) / QALY	1.未說明領先時間 2.篩檢組多的肺癌為過度診斷	92
Tomonaga <i>et al.</i> (瑞士) ²¹	模擬多種年齡區間、吸菸型態、篩檢間隔	終身	公眾醫療 照護	微觀模擬	多數的模擬小於€50,000 (2015) / life year，若篩檢開始於 60-70 歲、結束於 75-85 歲 ICER 值最低	1.未說明領先時間 2.比較有無篩檢下的肺癌自然史	83
Jaine <i>et al.</i> (紐西蘭) ²²	NLST 試驗結果套用紐西蘭存活、花費並模擬隔年篩檢 20 年	終身	醫療照護	微觀模擬	NZD 104,000 (2011) / QALY	1.假設領先時間 0.5 年 2.篩檢組多的肺癌為過度診斷	77
Yang <i>et al.</i> (臺灣) ²³	NLST 試驗結果套用臺灣存活、效用值與花費	終身	公眾醫療 照護	決策樹分析	US\$19,683 (2013) / QALY	1.利用健康餘命損失 (loss-of-QALE)校正領	79

ten Haaf <i>et al.</i> (加拿大) ²⁴	模擬多種年齡區間、吸菸型態、篩檢間隔	終身	公眾醫療 照護	微觀模擬	模擬 NLST : CAD44,610 (2015) / life year	先時間偏差 2.假設無過度診斷 1.未說明領先時間 2.比較有無篩檢下的肺癌自然史	84
Cressman <i>et al.</i> (加拿大) ²⁵	NLST 試驗結果套用加拿大花費，並風險分層 ²⁶	終身	公眾醫療 照護	決策樹分析	高風險族群：CAD20,724 (2015) / QALY	1.未說明領先時間 2.未說明過度診斷	77
Goffin <i>et al.</i> (加拿大) ^{27,28}	NLST 試驗結果套用加拿大存活、效用值與花費	終身	醫療照護	微觀模擬	CAD52,000 (2008) / QALY，戒菸大幅改善成本效果，隔年篩檢則否	1.經由調整臨床前期校正領先時間 2.過度診斷：18%	77
Villanti <i>et al.</i> (美國) ²⁹	50-64 歲 30 包年以上的吸菸者，每年篩檢	15 年	私人醫療 照護	精算(actuarial)分析	US\$28,240 (2012) / QALY 加強性戒菸計畫： US\$16,198 / QALY	1.假設領先時間為 2 年 2.假設無過度診斷	77
Shmueli <i>et al.</i> (以色列) ³⁰	45 歲以上吸菸者，僅篩檢一次	終身	醫療照護	決策樹分析	US\$1,464 (2011) / QALY	1.假設領先時間為 2 年 2.無篩檢/有篩檢肺癌個案比為 0.9	79
Pyenson <i>et al.</i> (美國) ³¹	50-64 歲 30 包年以上的吸菸者，每年篩檢	終身	私人醫療 照護	決策樹分析	US\$18,862 (2011) / life year	1.校正因篩檢提早診斷的個案數 2.假設無過度診斷	79
McMahon <i>et al.</i> (美國) ³²	吸菸 30 包年以上，依年齡 50/60/70 及男/女分六組，每年篩檢	15 年	社會	微觀模擬	50 歲男性：US\$149,000 (2006) / QALY 戒菸率增倍：US\$73,000 / QALY	1.未說明領先時間 2.未說明過度診斷	77

*QHES (Quality of Health Economic Studies) 評分共有 16 項，每項給分不同。愈高分者愈佳，滿分為 100 分³³。CMS，Centers for Medicare & Medicaid Services；USPSTF，U.S. Preventive Services Task Force。

(二) 修習公衛學院三門課程，建構成本效果分析模組：進修者學習統計軟體，建構成本效果分析模組。除利用在耶魯大學公衛學院旁聽修習三門課程：成本效果分析與決策制定、SAS與R統計軟體的進階程式設計、進階健康照護決策的模組建構外，進修者亦利用課程中習得的方法做第四期未治療肺癌之雙免疫治療（nivolumab plus ipilimumab）相較第一線化學治療（chemotherapy）的成本效果評估。目前已有初步的結果如下，期能撰寫投稿另一篇原著論文。

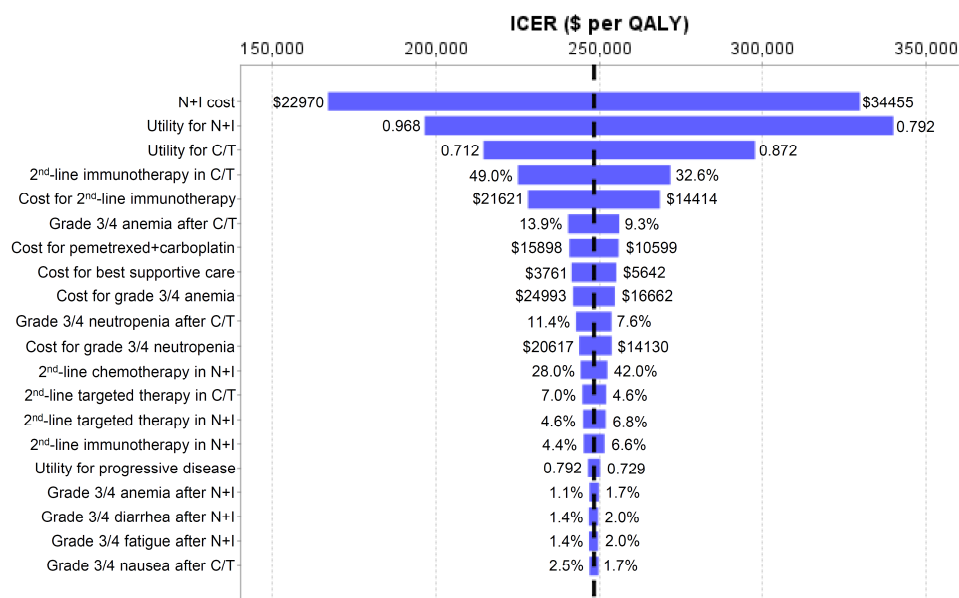
圖二簡要地畫出成本效果分析的Markov模組，其中M表示Markov節點，NSCLC則為非小細胞肺癌。進修者假設無惡化期（progression free）都必須經過惡化期（progressive disease）才發展至死亡。



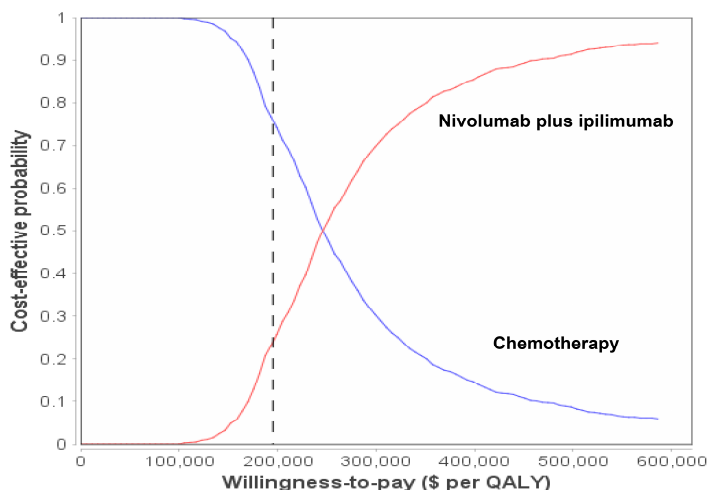
表二為基礎案例結果，ICER表示成本效果增量比（incremental cost-effectiveness ratio）。若以美國三倍人均GDP為閾值（195,335美金），雙免疫治療較之第一線化學治療不富成本效果。

	總費用	存活年 life-years	健康人年 QALYs	ICER per life-year	ICER per QALY
雙免疫治療	\$281,030	2.28	1.83	\$273,595	\$248,421
第一線化療	\$182,770	1.92	1.44	--	--

下圖三為確定性敏感度分析 (deterministic sensitivity analysis)，圖中的虛線表示基礎個案成本效果增量比 (ICER) 為每健康人年 (QALY) 花費 248,421 美金。C/T 表示第一線化學治療，N+I 為雙免疫治療 nivolumab plus ipilimumab。看起來雙免疫治療的費用值最易影響成本效果增量比。



下圖四則為雙免疫治療 (紅) 與第一線化療 (藍) 的成本效果接受曲線

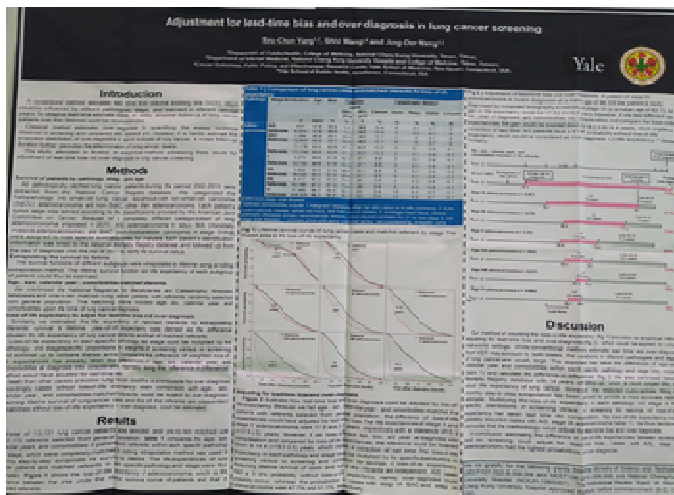


(cost-effectiveness acceptability curve)。雙免疫治療 nivolumab plus ipilimumab 在願付閾值 (willingness to pay threshold) 為每健康人年 3 個美國人均 GDP

(195,335 美金) 時有 24.1% 的機會具成本效果。

綜而言之，旁聽修習三門公衛學院課程並將所學用於新開發藥物的成本效果研究，不僅有助於回國後建構成本效果評估平臺，更可將所學與未來研究團隊分享。

(三) 參加低劑量電腦篩檢工作坊並世界肺癌大會海報論文發表：2019年09月05日至09月10日，在國際肺癌研究協會電腦斷層篩檢組織委員會的邀請下，進修者按例參加他們在西班牙巴塞隆納年度舉辦的低劑量電腦篩檢工作坊。與會者不乏在肺癌篩檢界知名人士，包括英國國家肺癌篩檢計畫（UKLS）的領導者John Field教授，荷蘭、比利時NELSON肺癌篩檢試驗的首席研究者Harry de Koning教授。除現場跟他們請益，研究者亦聆聽每節課程、學習新知。此外也在世界肺癌大會中海報論文發表校正肺癌篩檢的領先時間即過度診斷偏差。



圖五、參加於西班牙巴塞隆納舉辦的低劑量電腦篩檢工作坊與世界肺癌大會（World Conference on Lung Cancer），並於其間海報論文發表。

在此次的與會交流中，大致可歸納如下趨勢或契機供參考：

1. 電腦斷層篩檢組織委員會欲統合世界低劑量電腦斷層篩檢影像數據，發展人工智慧（artificial intelligence）大數據分析，看是否能從影像的型態預測肺癌與否，甚至其後的組織細胞型態。或許正如臺大楊前校長所說的：健保的雲端影像數據，若能適當解決資料去連結的問題，或許臺灣較之他國更有機會發展大數據人工智慧分析。
2. 目前世界上的肺癌篩檢研究的高風險族群皆為吸菸者，僅有日本和臺灣針對不吸菸族群做肺癌篩檢試驗。但日本每五年篩檢一次低劑量電腦斷層，試驗追蹤截止的日期較之臺灣更晚。雖然臺灣一開始的試驗設計就

未有對照組，未來仍可從全國資料中匹配性別、年齡、西元年、共病症與參與試驗者相仿的國家對照（national control），較日本更提前發表研究結果。

（四） 與臨床成果與公共政策研究中心合作跨國性研究：進修者規則地參與耶魯大學臨床成果與公共政策研究（COPPER）中心每一至二周的會議。除前述於某一會議中上台發表研究結果外，也曾開會討論跨國比較多國（美國、加拿大、挪威、英國、波蘭、荷蘭、臺灣等國）、多癌症、分期別的癌症專一（cancer-specific）死亡率與醫療保險制度的議題。癌症專一死亡率會做跨國標準化的校正。



圖六、拜訪臨床成果與公共政策研究（COPPER）中心主任 Cary P. Gross教授（中），與耶魯的導師 Shiyi Wang副教授（右）。

此外在某一次臨床成果與公共政策研究中心的外賓講演中，有機會聽到美國專做生活品質（patient reported outcomes，PRO）評估的泰斗——北卡羅來納大學Ethan Basch教授——的演講。他給也在做此方面研究的我不不少的啟發，可用於修正未來的研究方向，茲整理重點如下：

1. 目前除了臺灣，美國、加拿大、英國等國已將生活品質評估數位化至診間電腦、平板，病人與臨床照護者的手機。Ethan Basch教授在北卡羅來

納大學附屬醫院發展出一套系統，發現若護理師能及時針對生活品質分數變差一定分數的病人即時處置其反應，將可降低死亡率、急診或住院就醫的次數。連結至臨床照護端並改善預後仍是我們目前在成大醫院比較缺乏的，期能為未來做參考。

2. 臨床醫師最重視的是日常生活體能（performance status）與副作用的評估。根據常見不良事件評價標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE），美國國家癌症中心發展一套免費的病人版的常見不良事件評價標準（PRO-CTCAE），並已做信度與效度的驗證。此套較為臨床醫師接受的生活品質評估將有機會使用於目前成大醫院的生活品質評估平台。

三、心得：

- （一）汲取美國的臨床肺癌篩檢實務經驗，不僅有助於進修者撰寫部分的臺灣肺癌篩檢共識。也了解臨床醫師可能因為臨床指引的公布，與醫療保險的給付而開立多餘的不加顯影劑的胸部電腦斷層。真實世界低劑量電腦斷層篩檢下游增加的影像檢查、侵入性診斷、併發症，以及衍生的醫療花費也恐較嚴謹的臨床試驗裡頭來得多。未來肺癌篩檢政策在臺灣推廣時也要特別小心這些狀況，換句話說，進修者初步的研究結果可做為臺灣未來推行低劑量電腦斷層篩檢的參考。

此外進修者也藉此進修機會，接觸並了解美國的癌症登記及醫療保險資料庫，該系統是利用耶魯大學學校電腦遠端 VPN 連線。只要在大學校內使用其專屬電腦，可 24 小時上系統分析，毋須像臺灣資料學中心僅限已預約的上班時段，資料串聯與整理的速度相形之下較慢。然而，美國的癌症登記及醫療保險資料庫無法提供全人口數據，SEER 地區又僅涵蓋全美 26%人

口，為其美中不足之處。

- (二) 旁聽修習成本效果分析與決策制定、SAS 與 R 統計軟體的進階程式設計、進階健康照護決策的模組建構，有助於進修者建構成本效果分析模組。做最新肺癌雙免疫治療相較於第一線化療的成本效果分析，並將此法延伸用於其它研究。

出國進修後期，不信遭逢新型冠狀病毒的全世界大流行。因紐約的嚴重疫情，進修者來不及逃回臺灣避難，當地形同封鎖。不過也因此機會見識到耶魯大學（甚至當地小學）將實境教學改成網路教學的迅速與效率。

- (三) 現在世界各國亟欲統合發展人工智慧，分析低劑量電腦斷層篩檢影像大數據。目前世界上僅有日本和臺灣針對不吸菸的高風險族群做肺癌篩檢試驗，但日本試驗追蹤結束的時間較臺灣更晚，臺灣有機會較日本更早發表針對不吸菸的高風險族群做肺癌篩檢的第一篇結果。

- (四) 很高興此次能與美國與他國同好，開會討論跨國比較各期別的癌症的專一死亡率，並做標準化的校正。此比較不單只是死亡率的比較，也將同時比較各國的健康保險制度。不但幫忙釐清美國癌症病人是否真的如同他們所述那麼好，而非僅是早期患者較多？更可以從中萃取各國制度的長處，以為學習。

四、 建議事項：

- (一) 臺灣未來制定或推廣肺癌篩檢政策時建議要先串聯試驗族群（無吸菸的高風險族群）與真實世界（全民健康保險）的真實數據，以精確估算下游衍生的影像檢查、侵入性診斷、併發症，以及相關的醫療花費，做嚴謹的成本效果評估。在估算效果（effectiveness）時更應小心校正領先時間與過度診斷偏差，以避免肺癌篩檢賺得的存活年或健康人年被高估。

臺灣資料學中心提供的全國人口數據雖較之美國的癌症登記及醫療保

險資料庫更具全民代表性。然若能同時顧及數據的保密性，又能 24 小時上系統分析，資料串聯與整理的速度將較快，可加速研究的進行與產出。

- (二) 臺灣健保財政負擔隨著新藥、新技術的發展，愈來愈重。發展各藥物、技術的成本效果評估，是未來建議發展的方向。此舉可幫忙決定健保給付與否或估算其給付比例，以永續維持健保，使其免於破產。另外，耶魯大學在全球疫情爆發時有效率地改成網路線上教學也值得臺灣學習（當然，臺灣防疫的超前部屬值得他們學習）。
- (三) 如同臺大楊前校長所建議：未來臺灣若能解決資料保密問題，可考慮利用健保的雲端影像數據，發展大數據的人工智慧分析。同時臺灣針對不吸菸高風險族群的肺癌篩檢計畫已完成收案，進入追蹤研究階段，若能儘快整理結果發表，將會是世界上針對不吸菸的高風險族群做肺癌篩檢的極有貢獻的一篇論文。
- (四) 未來研究者應加強國際合作，考慮跨國之發生率、死亡率、健康保險制度，甚至病人報告生活品質的比較。以習得各國制度的長處以為參考，同時亦記取他國的短處以為借鏡。