

科技部補助

大專學生研究計畫研究成果報告

* ***** *
* 計畫 : 術前同時性化放療在老年局部侵犯性直腸癌病患之世 *
* 名稱 : 代研究 *
* ***** *

執行計畫學生： 蔡采軒
學生計畫編號： MOST 104-2815-C-040-007-B
研究期間： 104年07月01日至105年02月28日止，計8個月
指導教授： 葉志嶸

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學公共衛生學系（所）

中華民國 105年03月31日

摘要

本研究目的為探討台灣之局部侵犯性直腸癌老年病患(>75 歲)是否需要遵照現今台灣直腸癌治療準則接受術前同時性電療化療(CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy)。超過平均壽命之直腸癌病患或許可以直接接受手術而不用接受術前同時性電療化療(CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy)仍有著相同效益，以減少醫療資源的浪費，並可作為台灣治療直腸癌時醫生與病患的參考依據。

此為進行直腸癌術前電療化療老年病患(>75 歲)的世代研究。使用癌症登記檔長表(Long Form)進行分析，找出 2004 至 2012 年診斷為直腸癌(ICD-O-3 C20.9)病患病理或臨床第 3 期者，並排除異時癌與多發癌之患者。將符合條件之病患分為依照直腸癌治療準則(CCRT 優先)和不依照治療準則(根除手術優先或無根除手術)三大組。利用 SAS 9.2 版統計套裝軟體作為資料處理與統計分析。觀察直腸癌病患在不同療程選擇(例如電療與否)或不同年齡層病患接受電療，其存活情形及相關預後。

研究結果為直腸癌病患有術前 CCRT 的存活率最好，再依次為直接手術(Operation First)和無接受手術者。即使將直腸癌病患依年齡分為 75 歲以下和大於等於 75 歲者兩組，仍有類似的結果。因此在直腸癌老年病患可接受的情況下，仍建議遵循台灣直腸癌治療準則接受術前同時性電療化療(CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy)。

(關鍵詞：術前同時性電療化療、直腸癌、存活時間)

研究動機與研究問題

大腸癌在已開發與工業化國家得病率高於開發中與未開發國家，且其得病率會隨移民而有所改變。大腸癌於台灣，屬於惡性腫瘤死因中的前三名，因飲食西化、經濟進步等影響，大腸癌發生率隨之增加，而四十~四十五歲開始，隨年齡增加更易罹患大腸癌[1]。

直腸癌佔結腸直腸癌發病中的 35~45%[2]，可以全直腸系膜切除術(TME：Total Mesorectal Excision)、術後放療、手術前同時性放化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)等，來改善局部失敗率、減少復發率。放射線治療，包括單獨放射根治性治療、手術前或手術後治療、手術中或補救性放射治療、姑息治療等，配合化學藥物治療，可增進直腸癌患者之局部控制率、存活率、減輕病患痛苦[1]，如術前給予高劑量藥物，可使局部復發降低到一半以下[3]。統合分析(Meta analysis)之研究顯示[4]，患者切除直腸癌，其術前有放射性治療者，較單獨手術者，存活情形較佳及健康之整體改善。根據 NCCN (National Comprehensive Cancer Network：美國國立綜合癌症網絡)指南及相關文獻[5]，術前同時性放化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)是局部晚期直腸癌治療 guideline 中的建議。台灣治療直腸癌的方式，參考 2000 年後的 NCCN 規範，將局部侵犯性之直腸癌(臨床上 T3N0 或任何 T 且 N1~2)病患，接受術前同時性電療化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)，來減少發生手術後局部復發之狀況。

然而現今卻沒有關於直腸癌老年患者接受手術前同時性放化療(CCRT)之相關利益的實證數據。此外，年齡高於 75 歲的直腸癌患者，在大部分論文並未論及，使得治療直腸癌老年病患可參考的依據相當少，而可能對於病患之治療以及醫療資源之付出等，難以評估此治療之實益。

因此，希望藉此研究探討手術前同時性放化療(CCRT)之實益，做為病患

及醫師治療直腸癌時的參考依據，幫助直腸癌老年患者之治療，以及思考醫療資源之使用。

文獻回顧與探討

根據 NCCN(National Comprehensive Cancer Network 美國國立綜合癌症網絡)之相關 guideline，手術前同時性放化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)是局部晚期直腸癌的治療建議。因此，直腸癌的手術前治療，影響病患其術後狀況、復發率等。

Glimelius, B., et al.[2]認為，內視鏡、超音波、直腸 MRI，可於術前治療或手術中執行;而結腸鏡檢查適用於術後或術前使用。也有許多國家品質良好之直腸癌手術，結合 multidisciplinary team，無論在病理學、輻射技術、或化療等。而許多晚期病例，使用術前放療和全直腸系膜切除術(TME：Total Mesorectal Excision)，可降低局部復發率，且此全直腸系膜切除術於腹部，不損壞直腸周圍組織，可作為預後指標。Camma, C., et al.的研究顯示[4]，化療加手術的直腸癌病患比只有手術的直腸癌病患，顯著地減少 5 年死亡率(OR=0.84)、癌症相關死亡率(OR=0.71)、局部復發率(OR=0.49)。Sebag-Montefiore, D., et al. [5]，比較短程術前放療與初次手術且選擇性術後放化療，術前化療降低 61%局部復發，其 HR 為 0.39;術前化療之 disease-free 存活率較佳，HR 為 0.76;總存活率則兩組沒有顯著差異(HR= 0.91)。Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. [6]，則比較手術前放射線治療(Preoperative radiotherapy，PRT)與否，結果顯示手術前放射線治療相較於單獨手術治療，整體死亡率些微改善(HR=0.93);作者認為放射線治療可針對局部進行有效控制，對治癒率提供些微好處，但因手術後傷口感染風險增加，而無法避免永久性結腸傷口之形成，且長期可能影響直腸和性功能。整體而言，手術前放射線治療可改善局部性復發及整體死亡率，但是括約肌相關組織造成影響，而 chemoradiotherapy 於此部份之局部控制效果較佳。無論如何，80~85 歲老人病患於手術前是否適合使用放化療，臨床數據並不多見。

台灣癌症資料庫(TCDB：Taiwan Cancer Center Database)[7]包含台灣癌症

登記-短表、台灣癌症登記-長表，亦包含死亡資訊之登錄。資料庫中相關訊息，包括臨床和病理分期、治療、手術方式、化療方案、放射治療劑量等資料。健康資料增值應用協作中心申請使用台灣癌症資料庫(TCDB：Taiwan Cancer Center Database)，得到術前同時性放化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)有無、根治性切除腫瘤、生存時間等數據進行分析。

研究方法

研究目的

研究超過平均壽命之老年直腸癌病患，其接受術前 CCRT 是否對病患真的有所幫助，以避免醫療資源的浪費和增加病人負擔的情形發生，並可作為醫生治療老年直腸癌病患之參考依據。

研究對象

本研究以癌症登記檔中 ICD 154 和 ICD-O-3 中性態碼為 C20.9 之方式篩選出直腸癌病患，並排除異時癌與多發癌患者，年齡限制為 18 歲以上，來作為此次研究對象。

2004-2012 年大腸直腸癌患者約有 120000 人，大腸癌占 3/4，約 90000 人，而第二、三期病患符合本研究者約 60%，54000 人。

研究資料庫

向國民健康署健康資料增值應用協作中心申請使用癌症登記檔來進行分析。

健康資料增值應用協作中心：

「健康資料增值應用協作中心」建置目標為將個別健康資料予以增值，以產生具應用價值之集體資訊，來促進公共衛生決策品質、相關學術研究、醫療保健服務業等產業之研發創新，以增進全民福祉。整合資料除公共衛生與醫療保健資料，亦含健康相關(如社會、經濟與地理資訊等)之資料。

「健康資料增值應用協作中心」為保護個人隱私，具個人身分辨識碼檔案均經加密。統計分析之資料使用，需申請並經審查核可後，由該中心擷取所需資料，依核定使用期限、規定時段內，在該中心獨立作業區指定

位置進行。

癌症登記檔 (2004-2012 年)：

Health14_癌症登記檔長表 LF(Long Form)。欄位有身分證字號、診斷年齡、癌症部位、組織病理、診斷依據、治療情形等。

癌症登記資料庫為從 1979 年開始，比健保資料庫開始的時間更早，因此在定義癌症新發生的個案較為準確，且其費用也較健保資料庫便宜。

特殊定義

直腸癌治療需有時間限制方可稱之為依照準則執行，如病患因為某些原因未於規定時間內完成稱為治療中斷，排除於本統計中。

(1) 直接手術組

- A. 診斷日至手術日需相差 60 天內
- B. 術後電療，化療起始日需與手術日相差 90 天內

(2) 術前 CCRT 組

- A. 診斷日至電療起始日需相差 60 天內
- B. 電療完成後於 60 天內接受手術
- C. 術後化療起始日需與手術日相差 90 天內

(3) 無手術組

- A. 僅接受電療、化療、電化療或完全無治療，沒有進行任何手術

研究變項分組

(1) 將研究對象依治療方式分為三組：1.直接手術 2.術前有 CCRT 3.全無手術。

(2) 依照年齡層分為 70 歲以下、70-75 歲、75-80 歲和 80 歲以上，分析各組病患治療和存活上之差異。

研究對象挑選

在分析的過程中，結直腸癌病患的原發部位碼為 C18.0~C21.8，而研究中所要的直腸癌病患原發部位碼為 C20.9，但我們所要的研究對象須排除異時癌與多發癌情形之直腸癌患者，因此我們排除原發部位碼為 C18.0~C21.8，但癌症發生順序號碼為 2 或 3 的非第一個癌症為大腸直腸癌之病患；也排除資料中身分證字號有重複且原發部位碼有一個為 C20.9 的多發癌患者。而研究對象之年齡限制為 18 歲以上，我們以最初診斷日期減出生年來判斷該病患之年齡是否符合。

由於台灣之就醫便利，使有些民眾於多家醫院治療診斷其直腸癌，造成多家醫院皆有申報此病人之紀錄。表示雖有重複之相同身分證號碼(因各家醫院皆有申報)，但皆為治療同一個疾病。因此為避免造成樣本太少，不只納入在申報醫院診斷，並於申報醫院接受全部或部份的首次療程的直腸癌病人，也納入在其他醫院診斷，於申報醫院接受全部或部份的首次療程等情形之直腸癌病患來做為研究對象。

統計分析

使用 SAS 9.2 版統計套裝軟體，進行資料處理與統計分析。使用之統計分析：

- (1) 描述性統計：描述自變項與依變項之分布狀況，例如結直腸癌病患之年齡、性別等人口學特性、療程之特性、治療後續之健康等。使用 student's t test、ANOVA、或卡方(Chi-Square)檢定等。
- (2) 相關性統計分析：檢定結直腸癌病患，不同療程選擇(例如電療與否)或不同年齡層病患接受電療，其存活情形及相關預後。使用 logistic regression(邏輯迴歸分析)或 Cox Proportional Hazard Model)，以估計 Odds Ratio (OR，勝算比)或 Hazard Ratio (HR，風險比)和其 95%信賴區間。

結果

從 2004 年至 2012 年癌症登記資料庫其中符合本計畫收集的病患共有 3018 人。男性 1846 人，女性 1202 人。臨床第三期未經術前化放療而接受手術的病患 2004 人。接受手術之前化放療再手術的人數有 1044 人。完全沒有接受手術的病患 488 人

Table 1 為直接手術組和有術前 CCRT 組的基本人口學特性進行分析。直接手術組和有術前 CCRT 組的男性病人皆較女性病人多，表男性可能較易罹患直腸癌。且兩大組病患基本集中於 70 歲以下，70-75、75-80 和 80 歲以上病患人數兩組差異並不大。對於 75 歲以上第三期病患，大部分醫師仍然依據治療指引(有術前 CCRT)執行治療計畫。

不同治療方式之人數分布情形，在 Table 1 的直接手術組中選擇術後執行輔助性 CCRT 的人數極多(72%，1444 人)，亦可表示這一群病患可以接受完成手術與 CCRT。而根據追蹤時間(F/U time)，有術後治療者(CCRT/RT/CT)較未術後治療(F/U)者其存活時間較長的可能性較高。

根據規定電療完成後須於 60 天內接受手術。從 Table 1 的有術前 CCRT 組中得知，大部分之直腸癌病患皆會符合規定。第一期、第二期和第三期之直腸癌病人，其未接受後續治療(F/U)的追蹤時間較有接受術後 CT 者長，但其標準差也較大，表未接受後續治療組的存活時間較分散，而有接受術後 CT 組的病人其存活時間較為相似與集中。此外，有術前 CCRT 組的病人平均年齡約為 60 歲，但其標準差較大，約 10，表示有該組的病人其年齡雖平均於 60 歲，但並未很集中於此，病人的年齡範圍較廣。

研究資料中，3635 人有治療資料，3635 人有年齡資料，3365 人有性別資料，1696 人有癌症分化資料。從 Table 2 中得知，有術前 CCRT 比直接手

術更能增加存活率(HR =0.26, $p<0.0001$);直接手術亦比無接受手術者預後為佳(HR=3.38, $p<0.0001$)。從中也發現年齡會對直腸病人造成影響,70~75 歲者與 70 歲以下者直腸癌之死亡風險有所差異(HR=1.83, $p=0.0099$);75-80 歲者的差異更大(HR=2.91, $p<0.0001$);而 80 歲以上的直腸癌之死亡風險急速增加,明顯與 70 歲以下直腸癌病人有所差異(HR=6.55, $p<0.0001$)。但男性直腸癌患者與女性直腸癌患者之死亡風險並無明顯差異(HR=1.10, $p=0.5376$)。此外,不同的癌症分化情形對病人也有不同程度之影響,像 Grade 3 較 Grade 1 的直腸癌病人死亡風險高(HR=3.57, $p=0.0022$);而 Grade 4 的死亡風險快速增加,明顯與 Grade 1 有所差異(HR=9.76, $p=0.0046$)。

Table 3 為將有治療資料也有年齡資料的 3365 人進行分析而得。表中得知,有術前 CCRT 比直接手術者存活機會更高 (HR =0.32, $p<0.0001$),而無接受手術者較直接手術者死亡風險高 (HR=2.70, $p<0.0001$)。資料中年齡 70~75 歲、75~80 歲和 80 歲以上之直腸癌病人皆比 70 歲以下之直腸癌病患的容易死亡 (70~75 歲: HR=1.03, $p=0.0375$;75~80 歲: HR =2.66, $p<0.0001$;80 歲以上: HR =4.44, $p<0.0001$),表年齡會影響病人之死亡風險。

治療資料(不含無手術資料)、年齡資料和癌症分化資料,這三種資料皆含有者共 1757 人,進行分析而得 Table 4。表中顯示有術前 CCRT 比直接手術有較高的存活機會 (HR =0.49, $p=0.0215$)。年齡因素 75 歲以下者的直腸癌死亡風險皆無顯著差異(HR=1.51, $p=0.1601$),從 75-80 歲開始年齡才有較明顯的影響,且有統計上的差異(HR=2.76, $p=0.0002$),而 80 歲以上死亡風險最高(HR=4.09, $p<0.0001$)。在癌症分化比較中,Grade 2 和 Grade 1 的直腸癌患者死亡風險並無明顯差異(HR=1.31, $p=0.6019$),可能是因為兩者分化差異不大的原因;Grade 3 則有較 Grade 1 的直腸癌病人死亡風險高(HR=4.62, $p=0.0043$);而 Grade 4 的死亡風險極高,與 Grade 1 有明顯差異(HR=10.18, $p=0.0083$)。另外研究顯示,每增加一個淋巴結遭直腸癌轉移,則增加 1.03 倍的死亡風險(HR=1.03, $p=0.0002$)。

在 Figure 1 的圖表中，我們將直腸癌病患分成三組，分別為直接手術組 (Operation first)、有術前 CCRT 組 (Treatment first) 和無手術組 (No operation) 來呈現，進行存活率得比較。得知不論年齡為何，有術前 CCRT (Treatment first) 的直腸癌病患存活率最佳，再依次為直接手術組 (Operation first) 和無手術組 (No operation)。

將直接手術組 (Operation first)、有術前 CCRT 組 (Treatment first) 和無手術組 (No operation) 這三組再各別依年齡分為 75 歲以上和 75 歲以下，總共六組，這些組別資料的比較呈現於 Figure 2。從圖表中顯示，存活情形為有術前 CCRT (Treatment first) 且 75 歲以下之直腸癌病患最佳，在依次為有術前 CCRT (Treatment first) 且 75 歲以上、直接手術組 (Operation first) 且 75 歲以下、直接手術組 (Operation first) 且 75 歲以上和無手術組 (No operation) 且 75 歲以下，而無手術組 (No operation) 且 75 歲以上的病患存活情形最差。因此，不論年齡為何的直腸癌患者，若其身心狀況可接受下，醫生皆應建議直腸癌病人接受術前同時性放化療 (CCRT: Concurrent Chemoradiotherapy)，以增加病人的存活機會。

討論

在 Table 1 中發現有術前 CCRT 組的人數少於預想，此部分可能是因為所有直腸癌病患幾乎皆需要接受電腦斷層以供判定術前臨床期別，故此小分項人數分布極為不平均甚至有個位數病患出現。另外，第三期病患有一組為沒有接受根治性手術，癌登檔並無法得知未手術原因。依臨床經驗這些病患大部分是因為共病因子多而無法接受手術，或因為手術風險極高，所以病患及家屬拒絕接受根治性手術。且由 Figure 1 可知這群病患存活率極低，幾乎在兩年內死亡。

另外，我們發現 Table 1 中的直接手術組和有術前 CCRT 組的男性病人皆較女性病人多，表男性可能較易罹患直腸癌。在做篩檢直腸癌的相關文獻中 [8]，其篩檢結果確診 197 大腸癌病患，其中 59% 為男性，亦較女性病人多，平均 62 歲，第一期癌症有 50 人(25%)，第二期有 47 人(24%)，第三期有 70 人(36%)，而第四期為 30 人(15%)。根據國健署資料 [9]，104 年大腸直腸癌現已居所有癌症發生人數的第一位。102 年資料中，兩性前三大癌症死因均為肺癌、肝癌及結腸直腸癌，而男性死亡率分別約為女性之 1.4~2.5 倍。因此我們必須定期篩檢，而目前政府有補助 50 歲以上至未滿 75 歲民眾每 2 年 1 次糞便潛血檢查，以幫助民眾早期發現早期治療。

在 Table 4 顯示出 Grade 的等級越高其所產生的死亡風險也就越高。Grade 3 較 Grade 1 的直腸癌病人死亡風險高(HR=4.62, p=0.0043); Grade 4 的死亡風險極高，與 Grade 1 有明顯差異(HR=10.18, p=0.0083)。在其他文獻中得知 [10]，在治療前臨床因素中，腫瘤分級、pre-CRT CEA 等級、腫瘤部位和臨床 N 分期是影響無復發生存期(RFS: recurrence-free survival)的顯著影響預後的因素。腫瘤末期的 5 年無復發生存率(RFS: recurrence-free survival)顯著低於腫瘤初期(63.8% vs. 78.8%, p < 0.001)。5 年總生存率(OS: Overall Survival)末期腫瘤顯著低於腫瘤初期(70.6% vs 85.5%, P < 0.001)。但在多變項

分析，腫瘤分級是遠處復發顯著的預後因素(HR=1.83;95%CI=1.29-2.58;P<0.001)，而不是局部復發(HR=1.49;95%CI=0.68~3.26;P=0.320)。然而如今直腸癌年輕患者的發病率有持續增加的趨勢,但小於 50 歲者大多不符合常規的大腸癌篩查標準,使診斷可能會延遲,導致對 5 年存活率產生不利的影響 [11]。因此對於大腸直腸癌篩檢之限制,我們應隨趨勢的不同，來探討其篩檢規定是否需做改變，以避免減少年輕病患之存活率情形發生。

整個研究中，我們在有年齡分組的 Figure 2 與未將年齡分組的 Figure 1 得到相同的存活率結果，即有術前 CCRT 組(Treatment first)的存活機率最高，在依次為直接手術組(Operation first)和無手術組(No operation)。有相同結果的統合分析(Meta analysis)之研究顯示[4]，患者切除直腸癌，其術前有放射性治療者，較單獨手術者，存活情形較佳及健康之整體改善。根據 NCCN (National Comprehensive Cancer Network：美國國立綜合癌症網絡)指南及相關文獻[5]，術前同時性放化療(CCRT： Concurrent Chemoradiotherapy)是局部晚期直腸癌治療 guideline 中的建議。鑒於術前 CCRT 再手術長期副作用以及併發症較低，醫師應盡可能勸說病患依據治療指引執行 CCRT。此結果亦可作為治療指引提供確實證據。

另外，我們也在 Lisette M. Wiltink 的研究得知 [12]，無論接受術前短期放療(SC-PRT： short-course radiotherapy)或接受術前長期放化療(CRT： chemo radio-therapy)，都可減少在全直腸系膜切除術(TME)後的局部復發率和增加其生存機會。並在治療直腸癌 5 年後觀察病人之健康質量中，發現接受術前長期放化療(CRT： chemo radio-therapy)比接受術前短期放療(SC-PRT： short-course radiotherapy)者較易有嘔吐和噁心之情況 (mean score for CRT 5.9 vs. 1.3 for SC-PRT; P < .01; not clinically relevant) ，對於泌尿系統的滿意度亦較低 (mean score for CRT 71.2 vs. 81.2 for SC-PRT;P < .01)，但兩者在長期健康質量 (HRQL： health-related quality of life)上並沒有統計上的顯著差異。然而在 E.J.A. Morris 的研究顯示有一些不一樣的看法[13]，化療具有幫助直腸癌病人

減少復發率的情形，但卻不影響其整體存活率，且會增加病人長期併發症的風險。即使如此，根據該篇的研究結果，仍建議英系國家的直腸癌病人接受術前化療，因整體來說仍可給予其很大的幫助與改善。

從 Figure 2 中我們發現這 3 組病患有明顯差異，顯示出年齡超過 75 歲是影響存活曲線的一個重要因子。此發現亦可支持聯合國教科文組織中老年人定義，即 75 歲以上病患常有慢性病，對與輔助性治療(化學治療、放射線治療)常因身體狀況有所排斥，所以此部分病人常無法遵照治療指引執行。至於超過 80 歲以上病患，其存活曲線與 Figure 2 極為類似，所以大於 80 歲之病患其存活率不因年齡增加而有影響。且根據研究英系國家的文獻[13]，直腸癌病人接受放射性治療之年齡下降，60.5%為小於 60 歲的民眾，28.1%為超過 80 歲的民眾，而男性接受放療情形也比女性多一些(51.8% vs 46.1%)，此文獻亦顯示出老年直腸癌病患較少接受輔助性治療之情形。

研究貢獻

本研究結果為若使用術前 CCRT，不論年齡為何，都將幫助直腸癌病人增加存活機會。此研究結果符合 NCCN(National Comprehensive Cancer Network：美國國立綜合癌症網絡)之治療直腸癌之規定，因此未來在治療台灣之老年直腸癌病人時，在其身心狀態允許下，醫生皆應建議其接受術前同時性放化療(CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy)。

研究限制

由 Figure 1 和 Figure 2 明顯可知直腸癌病患的資料，為追蹤期間約至 20 個月，之後的數據極少，此為本研究之限制，因此若資料更加豐富時再進一步分析，相信將有更加準確的研究結果。

此外，由於本研究主要使用癌症登記檔長表，並無連結死亡檔，所以無法精確求得死亡時間。癌症登記人員於癌症診斷一年後開始登錄病人資料並

上傳，診斷後第 3 年、第 5 年再回顧病患並更新存活狀態。而本研究資料擷取時間從 2004~2012 年，共 8 年，部分病患追蹤期可能有未達三、五年者，所以資料未更新，故 Figure 1 和 Figure 2 的存活曲線(Survival curve)與真實狀況可能有些微誤差。

若能排除這些研究限制來進行直腸癌研究或進一步的研究，其所得到的結果將更準確且具有更多價值，而當給予民眾和醫生作為治療直腸癌的參考依據時也更具有可信度和說服力。

未來研究之方向

這次研究結果得知，即使為 75 歲以上之老年直腸癌病患，其若接受術前放化療仍對他的存活情形有所幫助。因此，我們之後可觀察台灣醫生治療直腸癌之方法，是否遵照治療指引的人數逐年增加，即有接受術前 CCRT 之直腸癌病人是否有越來越多之現象。若是沒有，則表示可能有另外的因素影響病人接受同時性放化療，可研究是何種因子所造成此現象，以避免讓民眾輕易放棄增加存活情形的事件發生。

我們也可串聯台灣健保資料庫之資料，探討直腸癌病人是否因疾病嚴重程度的不同，對於治療的選擇與接受程度不同。將病人所考慮的因素納入考量，使醫生在建議直腸癌病人接受哪種治療方案時，這些治療方式將會是該直腸癌病人可接受並對其有很大效益之方法。

另外，未來可研究化療所使用之藥物不同，是否對疾病之控制和手術後之存活率有所差異?而化療之藥物選擇是否有因醫院等級不同而有所不同?若醫院等級之不同對於藥物之選擇不同，我們可探討其是否是因為不同區域之民眾生活習慣不同而導致，因此在選擇化療藥物時有所差異,為在病人可接受的前提下給予其最有效的化療藥物。這項研究結果將可幫助醫生在選擇

化療藥物時作為參考，來給與直腸癌病人最有效之幫助，讓病人增加存活的机会。

相信在這些研究結果的幫助下，醫師在治療直腸癌病患時將有更多值得參考的依據，在和病人及其家屬解釋治療方案時也更加具有可信度，讓民眾可以更加放心且容易接受醫師所建議的治療執行方案，幫助直腸癌病人可以增加其存活情形和降低疾病的復發機會，也讓民眾可以降低該病所帶來的危害和負擔，且建立起醫生和病人之間更好的信賴合作關係。

參考文獻

1. 台灣癌症臨床研究發展基金會, 認識大腸直腸癌, <http://www.tmn.idv.tw/tcfund/info/info1.htm>
2. Glimelius, B., et al., Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 5: p. v82-6.
3. Glimelius, B., et al., Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer. *Acta Oncol*, 1995. 34(5): p. 565-70.
4. Camma, C., et al., Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*, 2000. 284(8): p. 1008-15
5. Sebag-Montefiore, D., et al., Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2009. 373(9666): p. 811-20.
6. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2 CD002102.
7. 台灣大學公共衛生學院癌症登記工作小組,台灣癌症登記資料庫,http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/CA10_LF97.pdf
8. Hatch QM, Kniery KR, Johnson EK, Flores SA, Moeil DL, Thompson JJ, et al. Screening or Symptoms? How Do We Detect Colorectal Cancer in an Equal Access Health Care System? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2016;20(2):431-8.
9. 衛生福利部國民健康署
<http://health99.hpa.gov.tw/Default.aspx>
10. Song JH, Kim SH, Lee JH, Cho HM, Kim DY, Kim TH, et al. Significance of histologic tumor grade in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative surgery: A multi-institutional retrospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;118(2):387-92.
11. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *American journal of surgery*. 2015.
12. Wiltink LM, Nout RA, van der Voort van Zyp JRN, Ceha HM, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in Patients With Rectal Cancer After Preoperative Short-Course and Long-Course (Chemo) Radiotherapy. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016.
13. Morris EJ, Finan PJ, Spencer K, Geh I, Crellin A, Quirke P, et al. Wide Variation in the Use of Radiotherapy in the Management of Surgically Treated Rectal Cancer Across the English National Health Service. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2016.

附錄

Table 1. 直腸癌病人之人口學特性

癌期	直接手術組(2004 人)				有術前 CCRT 組(1044 人)							
	第三期				零期		第一期		第二期		第三期	
	F/U	CCRT	RT	CT	F/U	CT	F/U	CT	F/U	CT	C/T	CT
人數(%)	359	1444	19	182	5	2	117	129	149	204	119	319
追蹤時間(月)	7.8(5.5)	11.6(5.6)	11.0(4.0)	12.6(6.4)	10.5(6.1)	--	15.7(11.8)	12.4(4.8)	14.3(8.3)	12.7(4.5)	14.3(9.5)	12.4(4.7)
CCRT 後至手術的 間隔(天)	--	--	--	--	45.8(14.0)	--	43.7(13.5)	48.8(14.2)	43.9(15.1)	45.0(16.6)	45.0(15.1)	43.2(15.7)
年齡												
<70		1196(59.7%)							785(75.2%)			
70-75		279(13.9%)							127(12.2%)			
75-80		268(13.4%)							94(9.0%)			
>=80		261(13.0%)							38(9.8%)			
平均年齡	70.3(12.9)	64.3(12.7)	67.3(17.2)	63.3(12.8)	51.7(14.4)	--	62.2(11.8)	60.2(11.9)	60.8(13.3)	59.9(12.7)	60.0(12.9)	59.1(12.3)
性別												
男		1154(57.6%)							692(66.3%)			
女		850(42.4%)							352(33.7%)			

1. CCRT (Concurrent Chemoradiotherapy): 同時性放化療; 2. RT (Radiotherapy): 放射治療; 3. CT (chemotherapy): 化療; 4. F/U: 追蹤

Table 2. 直腸癌死亡風險的單變項 Cox 迴歸模式

	HR	95% C.I. of HR	P value
有治療資料者(3365 人)			
有術前 CCRT 組 vs. 直接手術組	0.26	[0.16,0.42]	<0.0001
無手術組 vs. 直接手術組	3.38	[2.36,4.85]	<0.0001
有年齡資料者(3365 人)			
70-75 歲 vs. <70 歲	1.83	[1.16,2.90]	0.0099
75-80 歲 vs. <70 歲	2.91	[1.90,4.46]	<0.0001
>80 歲 vs. <70 歲	6.55	[4.61,9.30]	<0.0001
有性別資料者(3365 人)			
男 vs. 女	1.10	[0.81,1.49]	0.5376
有癌症分化資料者(1696 人)			
Grade 2 vs. Grade 1	1.21	[0.56,2.62]	0.6265
Grade 3 vs. Grade 1	3.57	[1.59,8.11]	0.0022
Grade 4 vs. Grade 1	9.76	[2.02,47.24]	0.0046

Grade 分級/分化；Grade 1 (Well differentiated; differentiated, NOS)：分化良好；Grade 2 (Moderately differentiated; moderately well differentiated; intermediate differentiation)：中度分化；Grade 3 (Poorly differentiated; dedifferentiated)：分化差；Grade 4 (Undifferentiated; anaplastic)：未分化

Table 3. 直腸癌死亡風險的多變項 Cox 迴歸模式

	HR	95% C.I. of HR	P value
有術前 CCRT 組 vs. 直接手術組	0.32	[0.20,0.52]	<0.0001
無手術組 vs. 直接手術組	2.70	[1.67,3.90]	<0.0001
70-75 歲 vs. <70 歲	1.03	[1.03,2.59]	0.0375
75-80 歲 vs. <70 歲	2.66	[1.73,4.07]	<0.0001
>80 歲 vs. <70 歲	4.44	[3.09,6.36]	<0.0001

有治療資料和年齡資料者共 3365 人

Table 4. 直腸癌死亡風險的多變項 Cox 迴歸模式

	HR	95% C.I. of HR	P value
有術前 CCRT 組 vs. 直接手術組	0.49	[0.26,0.70]	0.0215
70-75 歲 vs. <70 歲	1.51	[0.65,2.67]	0.1601
75-80 歲 vs. <70 歲	2.76	[1.61,4.74]	0.0002
>80 歲 vs. <70 歲	4.09	[2.56,6.53]	<0.0001
Grade 2 vs. Grade 1	1.31	[0.48,3.61]	0.6019
Grade 3 vs. Grade 1	4.62	[1.62,13.17]	0.0043
Grade 4 vs. Grade 1	10.18	[1.62,57.02]	0.0083
每增加一個淋巴結被直腸癌影響	1.03	[1.01,1.04]	0.0002

共 1757 人含有治療資料(不含無手術組資料)、年齡資料和癌症分化資料

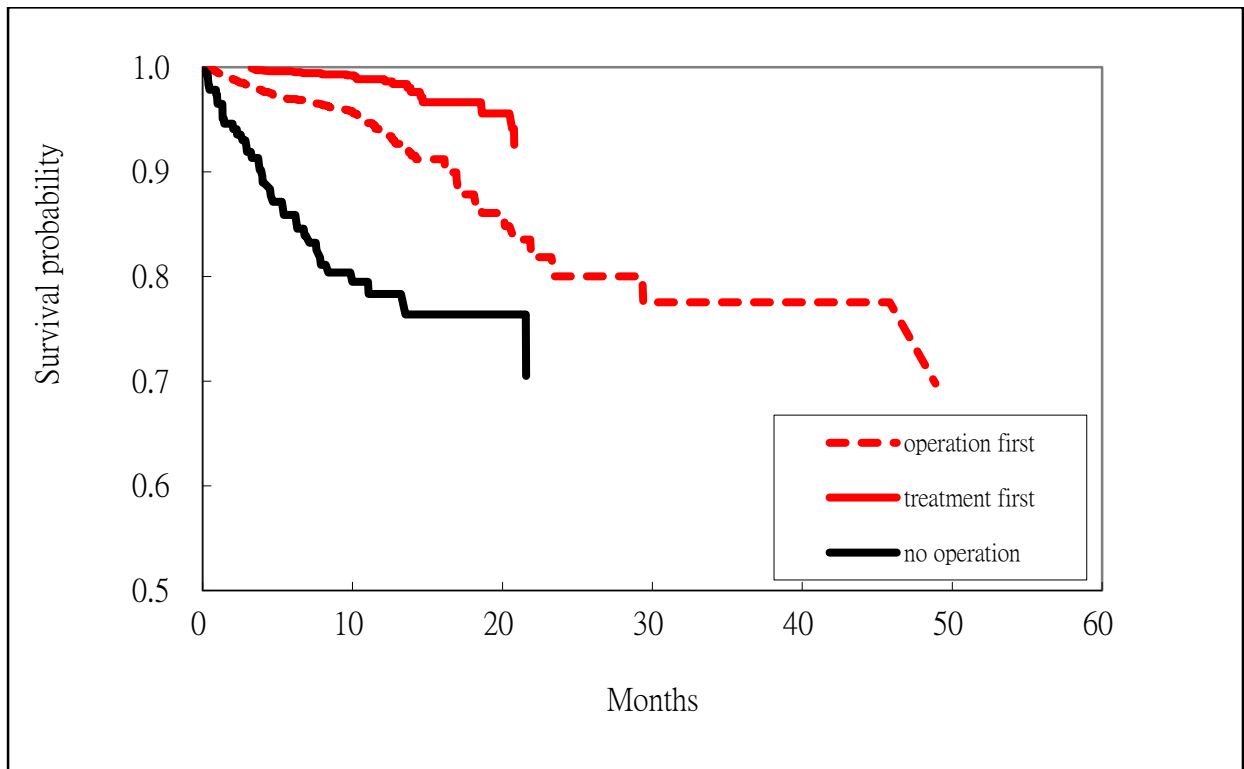


Figure 1. 比較 Operation first(直接手術組)、Treatment first(有術前 CCRT 組) 和 No operation(無手術組)的存活情形

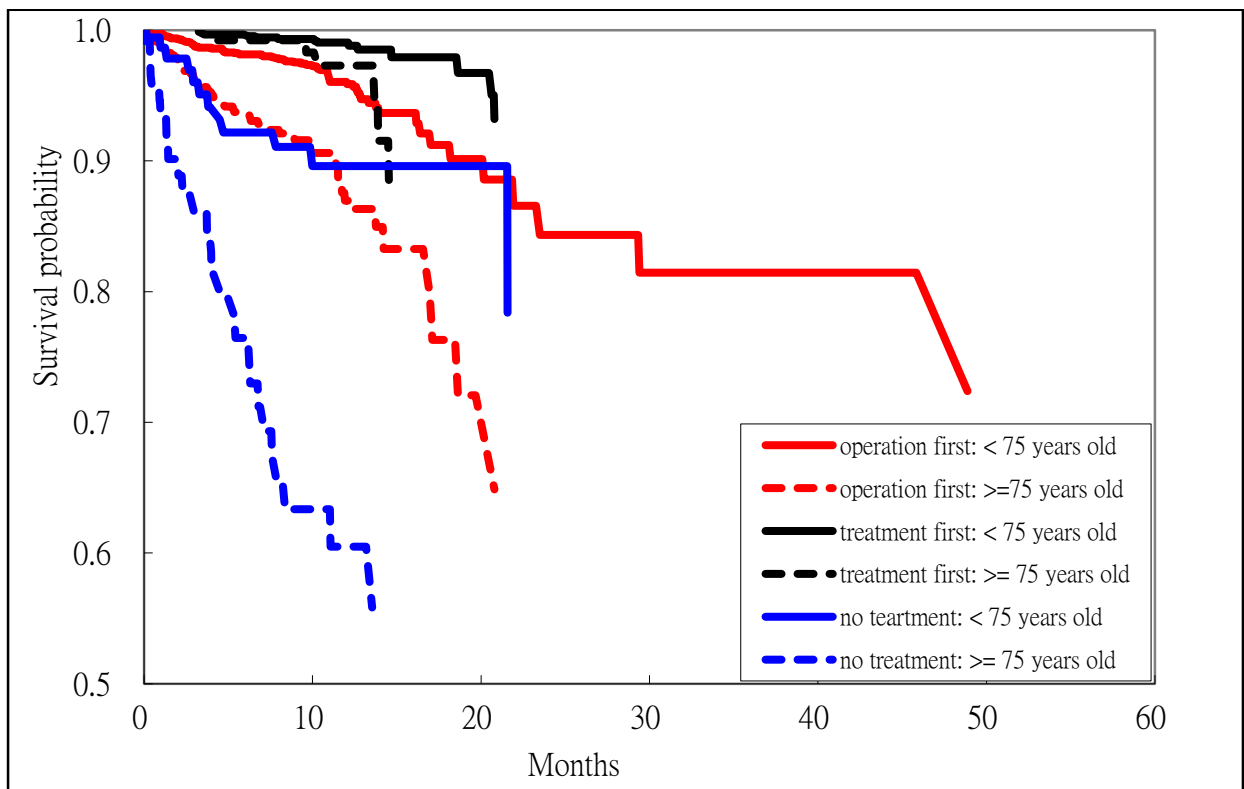


Figure 2. 年齡和治療方式共同對存活率所造成的影響