

Surgery of Colorectal Cancer – New Paradigm

結直腸癌的外科治療：最前線

洪博文 醫師
方美月 專科護理師

美國每年得結腸癌新案例大約有 106,000 (2009 年) (日本 2006 年死於大腸癌男性 22,380 人，女性 18,653 人)，台灣也於 2009 年開始成為惡性腫瘤的第一位 (超越肺癌和原發性肝癌，數目每年超過 10,000 例)，它的預後，重要決定於病灶發現時的期數，目前大都還是以 TNM 來分期。2010 年版 (第 7 版) 的 AJCC 數據如下：

結腸癌的分期 (AJCC 第 6 版和第 7 版的異樣) 及其 5 年的存活率 [1]

	TNM 6 th ed	TNM 7 th ed	SEER Survival 5y observed	NCDB Survival 5y observed
	I	I	76.3	71
	IIA	IIA	66.7	61.5
	IIB	IIB	55.0	47
	IIIA	IIIA	71.1	67.4
T1-2 N2	IIIC	IIIB	61.5	51.2
	IIIB	IIIB	54.9	53.1
	IIIC	IIIC	38.1	37.3
T4 N1	IIIB	IIIC	39.6	34.1
	IIIC	IIIC	21.7	22.4

註：N1：LN +1-3 N1a：LN +1, N1b：LN +2-3
N2：LN +4 N2a：LN + 4-6, N2b：LN + 7
NCDB: National Cancer Data Base. SEER: Surveillance Epidemiology and End Result.

預後的特異因子，共有 7 個如下 [1]：

1 serum CEA level 2 tumor deposits (TD); 在 AJCC 第 7 版，歸為 N1C 3 tumor progression grade 4 circumferential resection margin (CRM) 5 microsatellite instability (MSI) 6 perineural invasion (PN), 和 lymphovascular invasion (LVI) 雷同 7 K-RAS mutation status 和 18q LOH assay

“外科手術切除”到目前還是治療結直腸癌的最重要方式。

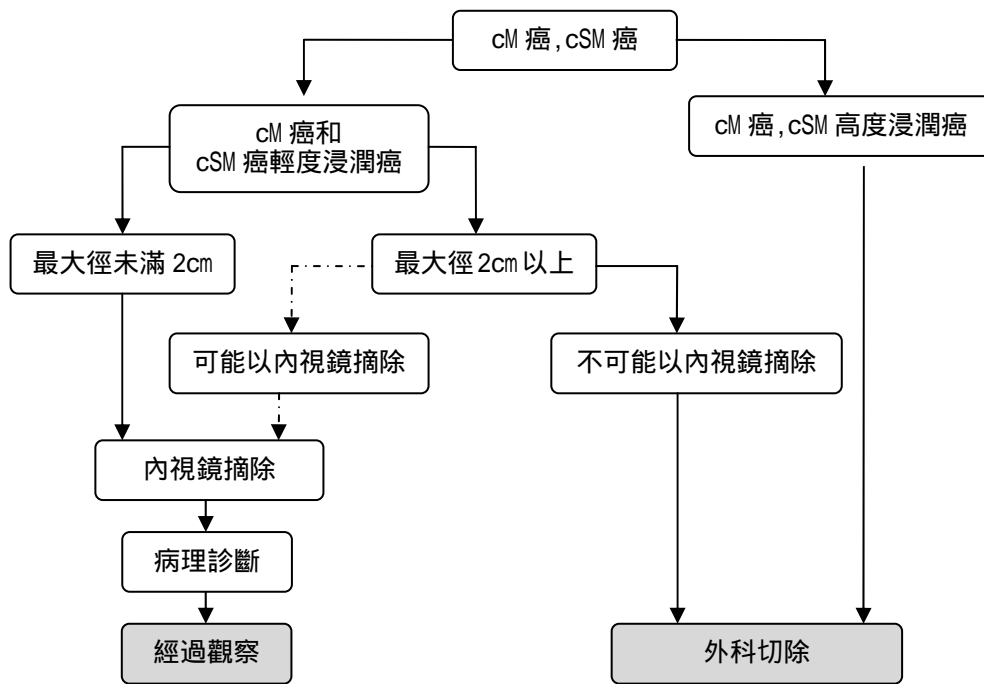
外科切除可分為下列幾項：

- 1) 內視鏡黏膜切除 (EMR), 黏膜下切除 (ESD) (包括息肉切除術)。
- 2) 腹腔鏡和腹腔鏡輔助結腸腫瘤切除 (laparoscopic-assisted colectomy: LAC)。
- 3) 傳統型開放性切除術 (open colectomy OC)。
- 4) Robotic surgery.

本文討論主要局限於 1) 和 2)。

1) 內視鏡黏膜，黏膜下息肉切除 [2]：

日本大腸癌研究會 2010 年版的 guidelines 有關黏膜，黏膜下的治療指引如下：包括息肉切除 (polypectomy), endoscopic mucosal resection (EMR) 和 endoscopic submucosal dissection (ESD)。



使用文字敘述：

適應症：1 黏膜內癌，黏膜下層輕度浸潤癌

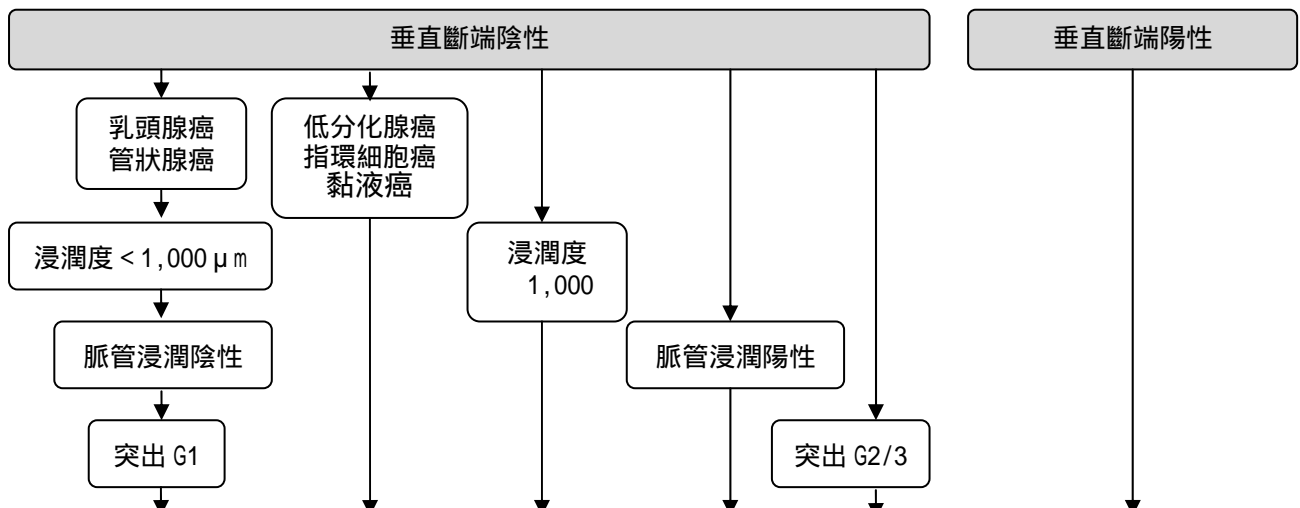
2 小於 2cm（普通的 snare 無法操作切除大於 2 公分的病灶）

3 不以肉眼型來判定其適應與否

經過內視鏡切除術後，在什麼情況下需要有追加的治療？[2]

- 1 垂直斷端（perpendicular end）有癌細胞浸潤時，應再給予外科切除。
- 2 在取下的標本，經固定後有下列情形時，應加以切除和淋巴節清除術
 - SM 浸潤度 1,000 μm 以上（淋巴節轉移率約 12.5%）
 - Lympho-vascular invasion（脈管浸潤陽性）
 - 低分化腺癌(undifferentiated), 指環細胞癌(signet ring cell), 黏液癌(mucinous cancer)
 - 浸潤病變的前端有 budding（發芽突出）, Gr 2/3（組織學）

pSM（病理學上黏膜下病灶）的治療流程如下：



經過觀察

考慮結腸切除和淋巴節清除術

結腸切除和淋巴節清除術

內視鏡治療的併發症：

以日本內視鏡學會 18,668 例的數據為基準

1 出血 0.36 % 2 穿孔 0.2 %

腹腔鏡及腹腔鏡輔助下的惡性結直腸 (colorectal) 癌切除術[3-9]：

結腸切除術：(level of evidence 1) , (grade of recommendation A) Angst E et al. J Am Coll Surg 2010;211:412.

1991 年 M Jacobs 等發表第一次以腹腔鏡技巧來做結腸切除術，到目前為止，最少有 7 個比較大型 (病例數 > 100) 有關結直腸癌使用腹腔鏡手術的數據。

- 1) Barcelona trial (西班牙) [3]
- 2) COST (美國) [4]
- 3) COLOR (歐洲) [5]
- 4) CLASICC (英國) [6]
- 5) ALLCaS trial (澳洲) [7]
- 6) Leung KL 等 (香港) [8]
- 7) Liang JT 等 (台灣) [9]

比較流行被提出來討論的有 4 個 trials，在 2010 年的 Mayo clinic 的結直腸外科部主任 Heidi Nelson 數據整理發表於 Surgical Oncology Clinic North America (2010 ; 19 : 777-791)，有相當詳細地敘述和比較，為了使讀者能以最迅速地獲取這個議題的最新資訊，我就把她的文章內的表格節錄如下，以供各位參考[10]：

- 1) 術後恢復的益處 (benefits)
- 2) 術中的結果 (outcomes)
- 3) 併發症和死亡率的比較
- 4) 腫瘤治療的結果
- 5) 總合腫瘤再復發率，局部再復發率，傷口再復發率
- 6) 長期結果 (The Cochrane collaboration 2008 年 issue 4)

以 1 再復發率和 2 死亡率為評估因子

- 1) 術後恢復的益處：以住院天數，數後腸蠕動不良症和使用止痛藥品的時間來比較。

Laparoscopic-assisted colectomy (LAC) versus open colectomy : recovery benefits			
	Hospital Stay (d)	Duration of ileus	Duration of Analgesics (d)
	LAC vs OC	LAC vs OC	LAC vs OC
COST	5 vs 6 ($P < .001$)	-	Oral ,1 vs 2 ($P = 0.002$) Intravenous ,3 vs 4 ($P < .001$)
COLOR	8.2 vs 9.3 ($P < .001$)	3.6 vs 4.6 (days to BM) ($P < .001$)	-
CLASSIC	9 vs 11	5 vs 6 (days to BM)	-
Barcelona	5.2 vs 7.9 ($P = .005$)	36 vs 55 (hours to peristalsis) ($P < .001$)	-

同時在 2005 年的 Cochrane Review , Schwenk 等[11]的整理，在 25 個隨機分組研討的結果

顯示

1 手術時間較長 2 失血量較少 3 疼痛感較小 4 腸蠕動不良較短 5 肺部機能較優良 6 總併發症 (total morbidity) 較少 7 外科引起的局部併發症較少 8 術後 30 天內的生活品質較好。台大梁金銅教授 286 例的系列也是顯示相同的結果 9。

2) 術中的結果：以手術花費時間，失血量和傷口的長度為評估項目

LAC vs OC : intraoperative outcomes			
	Operative Time (min)	Blood Loss (mL)	Length of incision (cm)
	LAC vs OC	LAC vs OC	LAC vs OC
COST	150 vs 95 ($P < .001$)	-	6 vs 18 ($P < .001$)
COLOR	145 vs 115 ($P < .001$)	100 vs 175 ($P < .003$)	-
CLASSIC	180 vs 135	-	10 vs 22
Barcelona	142 vs 118 ($P < .001$)	105 vs 193 ($P < .001$)	4.5 (left) , 6.5 (right)

梁金銅教授等的報告也特別提到傷口長度。在瘦小的病患，開放型腸切除術的傷口長度也可以短於 7 公分，但是，手術中的結果評估不只是以傷口長度為基準，腹腔鏡手術還有其它的優點，諸如發炎反應 (CRP, Interleukin-6) 等的降低。

3) 併發症和死亡率的比較：

LAC versus OC : perioperative morbidity and mortality		
	Morbidity (%)	Mortality (%)
	LAC vs OC	LAC vs OC
COST	21 vs 20 ($P = .064$)	< 1 vs 1 ($P = .040$)
COLOR	21 vs 20 ($P = .90$)	1 vs 2 ($P = .47$)
CLASSIC	35 vs 35 ($P = .78$)	4 vs 5
Barcelona	11 vs 29 ($P = .001$)	1 vs 3

雖然總合的數據顯示併發症和死亡率並無大差異，但是，Bilimoria 等[12]在 121 個醫院的 3,059 例病患分析中，顯示總合併發症是有明顯的降低 (由於手術傷口和發炎較少)。

在 Tjandra 和 Chan 等[13]的 17 個隨機分組研究的綜合數據也顯示明確的傷口感染率的減少。

4) 腫瘤醫學上的結果：

主要以 1 無疾病存活 (DFS) 2 總合存活率 (OS), 為評估因子。

LAC vs OC : oncologic outcomes			
	Number of Patients	OS (%)	DFS (%)
		LAC vs OC	LAC vs OC
COST (5y)	872	76.4 vs 74.6 ($P = .093$)	69.2 vs 68.4 ($P = .094$)
COLOR (5y)	1248	73.8 vs 74.2	66.5 vs 67.9
CLASSIC (3y)	794	68.4 vs 66.7 ($P = .051$)	66.3 vs 67.7 ($P = .075$)
Barcelona (5y)	219	64 vs 51 ($P = .06$)	-
Meta-analysis (3y)	1536	75.8 vs 75.3 ($P = .92$)	82.2 vs 83.5 ($P = .61$)

在這 4 個 trials 中，LAC 和 OC 的比較，只有 Barcelona trial 中的總合存活率 (OS), LAC 64

% vs OC 51 % (P=0.06) 有 13% 的差異，其他三個 trials 的無疾病存活 (DFS) 和 (OS) 都是相差無幾的。在 Barcelona trial 的 OS 差異結果，在其他大型 RCT 都無法“複製”類似的結果，(解釋的原因，Lacy 等說：歸於 1 腹腔鏡手術時的分期比較準確 (stage migration); 2 腹腔手術所引起的免疫反應較弱，對腫瘤的進展是有益的)。

無疾病存活 (DFS) 與再復發率有關係，結果分析於下：

5) 再復發率：分為傷口、局部及全身性再復發率來討論

LAC versus OC : overall recurrence (OR) , local recurrence (LR) , wound recurrence (WR)			
	OR (%)	LR (%)	WR (%)
	LAC vs OC	LAC vs OC	LAC vs OC
COST (5y)	19.4 vs 21.8 (P= .25)	2.3 vs 2.6 (P= .79)	0.9 vs 0.5 (P= .43)
COLOR (5y)	19.6 vs 16.9 (P= .24)	9.1 vs 7 (P= .24)	1.3 vs 0.4 (P= .09)
CLASSIC (3y)	23.8 vs 22.2 (P= .74)	8.6 vs 7.9 (P= .76)	2.5 vs 0.6 (P= .12)
Barcelona (5y)	18 vs 28 (P= .07)	7.5 vs 13.7 (P= .65)	0.9 vs 0 (P= .65)

總合存活率 (OS) 也是在 Barcelona trial 中比較明顯 18% vs 28% (P=0.07)，其他 3 個 trials 都沒有顯著的差異。

6) 長期結果：以 1 復發率； 2 總合死亡率 兩個因子來觀察討論。

再復發率	LAC	OC	P
結腸 (4 個 trials) 938 例	5.2%	5.6%	0.57
直腸 (4 個 trials) 714 例	7.2%	7.7%	0.46

總合死亡率	LAC	OC	P
結腸 (5 個 trials) 1,575 例	14.6%	16.4%	0.15
直腸 (3 個 trials) 573 例	9.2%	10.0%	0.16

(Kuhry E 等, The Cochrane Collaboration, 2008 年, issue 4)

NCCN 2010 年的 guidelines 中，陳述使用腹腔鏡輔助下，對結直腸癌治療的幾個要點如下：

- 1) 手術的外科醫師應具備豐富的使用腹腔內視鏡來治療癌症的經驗。
- 2) 病患應該沒有妨害手術進行的粘黏或在直腸應沒有病灶 (並沒有特別敘述直腸的部位！上段、中段或下段)。
- 3) 不是局部晚期病灶 (locally advanced disease)。
- 4) 若有小腸阻塞或病灶有穿孔、破裂者，不適用此技巧。
- 5) 病灶有需要“整個腹腔”都需要測查者，不適用腹腔鏡手術。
- 6) 遵守腫瘤外科治療原則：1 在 feeding artery 處的淋巴節摘取，數目最少為 12 顆以上。2 en bloc negative resection margins.

將來的展望：

外科醫師因應社會大眾的需求，外科技術日新月異，由目前的腹腔內視鏡技巧演變成單一口腹腔鏡 (single incision laparoscopic surgery SILS)，經自然口手術 (natural orifice transluminal endoscopic surgery NOTES) 和機器人手術 (Robotic Surgery) 等等，有待將來有更多的數據，而且與現有的技巧有所隨機分組的比較結果，才能有所結論和定論。

個人迴響：

每一個新的治療方式或外科手術技巧，在被接受，而成為廣泛的“標準模式”前，最少應符合¹有效(effective)²安全(safe)兩個條件，使用傳統型的腹腔內視鏡來治療結直腸癌(colon)，已成為第一級的證據(level 1)，且是“A”級的可推薦度。以2010年NCCN guideline的敘述中，若遵照其規則指引，它已成為治療結腸癌的“標準模式 standard of care”，台大的梁金銅教授等在2007年發表的隨機分組報告中，在2010年由Mayo Clinic的結直腸癌外科主任Heidi Nelson的文章中，被多次的提出記載(citations)，值得驕傲！

至於更進一步的提昇技巧，諸如單一口腹腔鏡技巧（在中國醫大的陳自諒主任的經驗中，到目前為止，此技巧還不夠成熟到可應用於結直腸癌切除術中）。有關NOTES和Robotic Surgery外科的將來，有待更多的數據及討論才能有所結論（NOTES和Robotic Surgery容我另文介紹）。

參考資料：

- 1) AJCC Cancer Staging Handbook 7th ed 2010, Springer.
- 2) 日本大腸癌學會(JSCCR) 2010年版指引規則(guidelines for the treatment of colorectal cancer). Kanehara publishing co. Tokyo, Japan.
- 3) Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248:1-7
- 4) Nelson H, COST Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9
- 5) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer : short term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84
- 6) Jayne DG, Guillou PJ, Thorp H, Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3 years results of UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-8
- 7) Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. Australian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatment for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008;248: 728-38
- 8) Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: randomized trial. *Lancet* 2004; 363:1187
- 9) Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 109-17
- 10) Gaetano L, Nelson H. Laparoscopy for Colon Cancer: State of the Art. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:777-91
- 11) Schwenk W, Hasse O, Neudecker JJ, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *The Cochrane Collaboration* 2008 issue 4
- 12) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for cancer: comparison of short-term outcomes from 121 hospitals. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2001-9
- 13) Tjandra JJ, Chan MK, Systemic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 375-88

後記：

2010年12月19日在台北榮民總醫院舉行的國際消化道內視鏡診斷及治療新技術中，由日本東京國立癌中心醫院的齊藤豐先生報告的“A Prospective Multicenter Study of 1,111 Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection”

1998年6月~2008年2月，由10個內視鏡專門醫療機構，共收集1090例病患（共有1,111個病灶），數據如下：

病理分佈：

Tubular adenoma	Intramucosal Cancers	SM1	SM2	Carcinoid
357	519	112	101	15

Macroscopic types：

Laterally spreading tumor	Depressed tumor	Protruding tumor	Recurrent	SM tumor
956	30	62	44	19

平均手術時間：116 ± 88 分

併發症：病灶大於50mm是造成併發症的獨立因子。

穿孔：54例（4-9%），只有5例須做外科修補。

Curative resection：88%

En bloc resection：89%