

大腸直腸癌

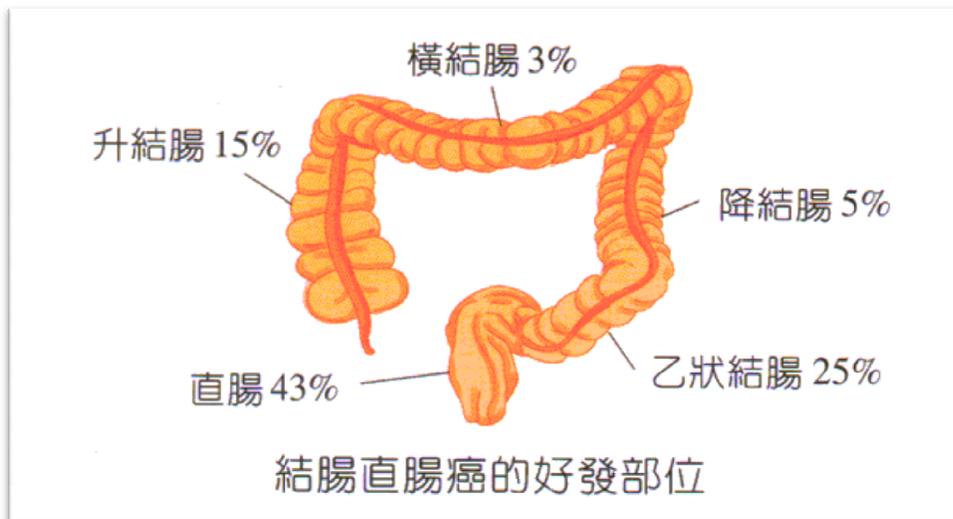
高雄長庚大腸直腸外科李克釗醫師/陳漢祥主任

●概論

根據衛生署統計資料顯示：大腸直腸癌位居民國九十年臺灣地區十大癌症死因的第三位(不管男性或是女性均是僅次於肝癌和肺癌)，而整年度全國死於大腸直腸癌的病患共 3457 人，佔所有癌症死亡人數的 10.48%。

在瞭解大腸直腸癌之前，首先要知道何謂癌症?惡性腫瘤就是癌症。癌細胞不但會侵蝕，破壞鄰近的組織或器官，還會藉著各種方式(包括血液，淋巴循環系統)來轉移，蔓延至身體的其它部位，這就是我們稱之的遠方轉移。即使腫瘤部位在肉眼上都已經切除乾淨，但仍有可能因為手術前已有肉眼不可見的癌細胞在身體內蔓延而發生復發。

大腸的任何部位均可能發生惡性腫瘤，但以直腸部位為最常見，其次為乙狀結腸部位(如下圖)，這兩部位大概佔所有大腸直腸癌發生率的三分之二左右。大腸直腸癌細胞在型態上 95%都是腺癌(adenocarcinoma)，其餘包括類癌，淋巴癌，鱗狀細胞癌等均屬少數而不常見。癌細胞可藉由淋巴循環轉移至鄰近或是遠端的淋巴結，也可以藉血液循環轉移到大腸直腸以外的器官，其中最常轉移的部位就是肝臟，其次為肺臟，骨頭或是腦。



●流行病學

★ 年齡：大腸直腸癌這個疾病尤其容易發生在年長者，最常發生的年齡大概是七十歲左右，但是不過任何的疾病都有可能出現在任何的年齡，只不過大概約只有百分之五的大腸直腸癌的案例是出現在四十歲以下。

★ 性別：根據美國的統計，在 1997 年大概有 67800 位男性和 66800 位女性罹患

大腸直腸癌，在男女比例上是相近的。大腸直腸癌大概是佔所有癌症死亡率的第三位，在男性大概僅次於肺癌和攝護腺癌而在女性則僅次於肺癌和乳癌。

★ 家族史：已經有許多研究證實當一等親內有罹患大腸直腸癌的病史時則本人罹患大腸直腸癌的機會比別人增加好幾倍。

★ 地理分佈：一般而言西方國家有較高的大腸直腸癌發生率，像是丹麥，紐西蘭，英國，美國，匈牙利……等，而一些發生率較低的國家像是印度，埃及，墨西哥，斯里蘭卡……等。而中國人傳統上是屬於發生率比較低的族群，但隨著西風東漸，個人飲食習慣改變，且已經漸漸地和西方的飲食相似，因此在大腸直腸癌的發生率上也漸漸地在提高。一般相信低發生率的族群相對的發生右側大腸癌的機會增加，而高發生率的族群其發生左側大腸癌的比例增加。此外，發現居住在城市的族群相對地比居住在鄉下的族群其發生大腸直腸癌的比例高。曾經有統計顯示居住在美國的日本人比居住在日本的日本人其大腸直腸癌發生率高，這顯示出環境的因素，甚至飲食習慣的改變造成其發生率的增加。

★ 種族和信仰：美國的黑人一度是比白人有較低的大腸直腸癌發生率，但如今發生率也變得差不多，反倒是五年存活率變得比白人明顯地低很多。而美國的印地安人大腸直腸癌發生率就不到白人的一半。至於宗教信仰，像是美國的猶太教徒就有較高的大腸直腸癌發生率而像是摩門教徒就有較低的發生率，其原因大概可歸咎於摩門教的煙酒禁令。

★ 職業：有研究顯示在生產人造纖維工廠的工作者其大腸直腸癌的發生率高過正常人三倍以上，此外像是暴露在石棉，煤煙，石油的工作環境都曾經被報導過有較高的大腸直腸癌發生率。

● 病因學：

★ 大腸息肉—惡性腫瘤因果關係(Polp-Cancer Sequence)：

1926年Dukes提出他的觀察發現大腸直腸癌是從良性的息肉慢慢地演變而來的。因此Jackman & Mayo於1951訂出Polyp-Cancer Sequence這個術語。這個想法與術語雖然經過多年的爭論與挑戰但最後終於被廣泛地接受與認可，也變成今日使用大腸鏡檢來偵測並切除大腸息肉以預防大腸癌發生的一個理論基礎。當然目前也已經發現並不是所有的大腸癌都是循著這個模式而來的，也就是所謂的 *de novo* 起源的大腸直腸癌。

★ 發炎性大腸疾病：

所謂的發炎性大腸疾病包括潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis)和克隆氏症(Crohn's disease)。當病人有潰瘍性大腸炎超過10年，或是自孩童時代就有此疾病則有相對地比較高的機會得大腸直腸癌。曾有研究針對潰瘍性大腸炎的病人加以追蹤統計發現在病人在罹病20年，25年後得到大腸直腸癌的機率分別為5%和13%。而已經有報告指出克隆氏症的病人發生大腸直腸癌的機會是一般普通人的4到20倍。

★ 基因：

◆ 家族史：有許多的家族有較高的大腸直腸癌發生率，像是目前已知的家族性

腺息肉症(familial adenomatous polyposis，簡稱 FAP)，或是遺傳性非息肉性大腸癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer，簡稱 HNPCC)，都證實是一個顯性遺傳的疾病。

◆ 分子生物學：目前已知有多個基因和大腸直腸癌的形成相關，像是位在第 5 對染色體上的 APC 基因，第 12 對染色體上的 K-ras 基因，第 18 對染色體上的 DCC 基因，第 17 對染色體上的 p53 基因。等。因此目前努力的方向就是如何抑制這些基因突變的發生，希望能在惡性腫瘤形成前將它的途徑中止掉。

★ 飲食

飲食因素已知和大腸直腸癌的形成具有相關性的，大致上高脂肪和低纖維飲食是最有相關性。

◆ 脂肪：研究顯示攝取比較多量的脂肪(尤其是動物性脂肪)會有比較高的大腸直腸癌發生率。這可能和促進膽鹽的分泌，造成腸內細菌代謝成腫瘤誘發因子有關。

◆ 纖維：研究顯示高纖維飲食比較不會造成大腸直腸癌的形成。纖維已被證實可做為一個保護因子，因為它可以減少大腸糞便運輸的時間，增加糞便的體積使一些腫瘤誘發因子被帶走，減少這些腫瘤誘發因子與大腸黏腹膜接處的機會，進而減少腫瘤的形成。

◆ 其它像抽煙，喝酒，鈣質攝取不足等，都被證實和大腸直腸癌的形成有相關性。

● 臨床症狀表現

當病人罹患大腸直腸癌可能會以以下 3 種方式之一來表現：1)不明顯的慢性症狀，2)急性腸阻塞，3)腸穿孔合併腹膜炎，其發生率分別為 77%，16%，7%。因此大部分病人是以不明顯的慢性症狀表現，一般都接受常規手術即可，而少數腸阻塞，腸穿孔的病人則需接受緊急開腹手術處理。

大便帶血大概是大腸直腸癌最常見的症狀，但大部分出現此症狀的病人都會誤以為是痔瘡在流血而加以忽略。實際上此症狀並不能輕忽，尤其是中高年齡的族群。根據統計，四十歲以上有痔瘡的病史，出現血便的情形，實際上有 6%是大腸直腸癌，有 14%存在有大腸息肉。這告訴我們任何的不正常出血徵兆都必須加以謹慎處理。一般而言，血便會因為病灶的所在位置不同而有鮮紅，暗紅，暗紫之分。當腫瘤距離肛門口越近則血的顏色呈現越鮮紅，如果腫瘤位於右側大腸甚至盲腸，則血的顏色可能是暗紅，甚至必須做潛血試驗(occult blood test)才能測出。第二個常見的症狀是大便習慣的改變，可能是便秘或是腹瀉。一般而言，患有近端大腸腫瘤的病人比較不會出現有大便習慣改變的情形，而患有遠端的大腸直腸腫瘤的病人比較會有明顯地大便習慣改變的情形，這大概是因為在遠端大腸糞便比較成型且大腸內徑比較窄的關係。當糞便呈現漸近式的變細可能代表腸子的內徑因被腫瘤佔據而變小。

腹痛也是一個滿常見的症狀，不過它通常比較不具特異性，通常可能是以一種比

較模糊，不確定位置的一個疼痛方式來表現，或是因為腫瘤大到引起部分腸阻塞而以腸絞痛(colicky pain)的方式表現，當然這通常會合併一些阻塞症狀包括腹脹，噁心，嘔吐。。。等。此外直腸痛(rectal pain)的情形並不常見，除非腫瘤侵犯到薦骨神經或是坐骨神經。

所謂裡急後重(tenesmus)的感覺就是當病人想解大便時覺得很急而去解後又覺得解不乾淨又想再解，這種裡急後重的症狀一般比較會發生在直腸癌的病人，而體重減輕會發生在腫瘤侵犯比較嚴重的病人，一般也代表著比較不好的預後。

此外一些非特異性的症狀像全身不適，沒有力氣，貧血，偶爾發燒等都有可能出現。若是合併有其他器官的侵犯就會有一些其它的症狀出現，比如若是侵犯到膀胱而形成大腸膀胱瘻，就可能有泌尿道感染，頻尿，氣尿，甚至糞尿的症狀出現。若是侵犯到子宮，陰道的話，可能會出現陰道出血的情況。

●診斷

大腸直腸癌的診斷除了病人的病史外仍必須靠一些的工具。

★ 最簡單的就是靠自己的手指來檢查，也就是所謂的肛門指診(digital rectal examination)，這只能針對下直腸且手指可觸及的病灶來加以檢查。

★ 硬式乙狀結腸鏡(Rigid sigmoidoscope)：一般的長度約二十五公分，因此可檢查至乙狀結腸。因為三分之二左右的大腸直腸癌發生於乙狀結腸和直腸的部位，所以基本上可偵測到不少的病灶。再加上其攜帶方便，門診就可以使用，因此目前為門診常規使用的一個工具。

★ 軟式乙狀結腸鏡(flexible sigmoidoscope)：一般的長度約六十公分，可看到比較近端的大腸，目前使用於健康檢查，可用來做為常規篩選大腸直腸癌的工具。

★ 大腸鏡(colonofibroscope)：總長度約為一百六十公分，一般可用於一些有症狀而懷疑大腸有問題病人的檢查，或是做完軟式乙狀結腸鏡而發現有息肉而必須移除者，再來就是開完刀後病人的追蹤檢查。基本上這個檢查是不太舒服的，有少數病人無法完成整個檢查就須改做大腸鋇劑X光攝影。

★ 大腸鋇劑X光攝影：一般是使用所謂的雙顯影劑(double contrast)，也就是打鋇劑後再打空氣來偵測是否有黏膜表面的病灶。

★ 此外像腹部及骨盆腔電腦斷層攝影，腹部超音波，胸部X光攝影都是用來檢查或追蹤是否有肝臟，肺臟或是其它器官的轉移。

★ 而最常被拿來做為大腸直腸癌追蹤的腫瘤標記 CEA，一般在開刀前都會常規的檢查，其數據只能用來做為一個評估預後的工具和術後用來偵測腫瘤是否復發的工具，並不能做為一個篩選的工具，因為其較不具特異性。

●分期

大腸直腸癌的分期通常要等到手術後才能確定，主要依據癌細胞對腸壁侵犯的程度(腫瘤大小)，有無淋巴結侵犯及有無遠端轉移等三個因素來決定。目前常用的大概有兩套系統。一套是根據 1935 年 Dukes 的分類加以修正後的分期，是依據癌細胞侵犯的程度分為 A，B，C，D 四期，Dukes' A：腫瘤侵犯到黏膜下層。

沒有淋巴結或遠端轉移。

Dukes' B: 腫瘤穿透肌肉層至漿膜層或侵犯到沒有腹膜覆蓋的大腸及直腸周圍組織。沒有淋巴結或遠端器官轉移

Dukes' C: 同 Dukes' B 且合併有淋巴結轉移

Dukes' D: 同 Dukes' A or B 且合併有遠端器官轉移

另一套是根據 1997 年美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)所推薦的分期法，大腸直腸癌可被分為零期到 IV 期。

第零期：即原位癌。腫瘤侷限於上皮細胞層或只侵犯到固有層(lamina propria)。

第 I 期：腫瘤侵犯到黏膜下層或肌肉層。沒有淋巴結或遠端轉移。

第 II A 期：腫瘤穿透肌肉層至漿膜層或侵犯到沒有腹膜覆蓋的大腸及直腸周圍組織。沒有淋巴結或遠端轉移。

第 II B 期：腫瘤直接侵犯到其他器官或結構，並或穿過腹膜臟器層。沒有淋巴結或遠端轉移。(例如：盲腸癌侵犯到乙狀結腸，而非遠端器官轉移)

第 III A 期：不論腫瘤侵犯的程度，有 1~3 顆局部淋巴結轉移，但無遠端轉移。

第 III B 期：不論腫瘤侵犯的程度，有 4 顆或以上的局部淋巴結轉移，但無遠端轉移。

第 IV 期：不論腫瘤侵犯的程度及淋巴結是否轉移，只要出現遠端轉移。

● 治療

治療方式大概是以手術為主，另外輔以化學治療和放射線治療我們將一一詳述如下：

★ 手術：

常規的手術方式依據腫瘤的所在位置而有所不同，大致而言當腫瘤位於右側的大腸(包括盲腸，升結腸，橫結腸右半部時)所施予的手術方式就是所謂的右側大腸切除(Right Hemicolectomy)，相對的位於左側大腸(包括橫結腸左半部，降結腸)的腫瘤則施予左側大腸切除(Left Hemicolectomy)，至於位於乙狀結腸，直腸上半部的腫瘤則施予所謂的經前面高位切除術(High Anterior Resection)，而位於直腸下半部的腫瘤則施予所謂的經前面低位切除術(Low Anterior Resection)或是所謂的經腹部會陰切除術(Abdominoperineal Resection)。手術的原則一般是將腫瘤所在的大腸切除外，並將其所支配的血管，淋巴系統，加以廓清之後再將大腸予以吻合(除了Abdominoperineal resection是施予人工肛門外)。而急診手術，一般會視病人的整體狀況而訂，大致而言病人的整體狀況都不會太好，並不適合做大腸的吻合，一般會施予Hartmann's手術方式，也就是將腫瘤所在的大腸切除後，遠端大腸加以關閉而近端大腸拉出來做人工肛門。

★ 放射治療：

放射治療已經被廣泛地使用於直腸癌的治療，但對於大腸癌的治療則比較少用到，除非腫瘤侵襲到後腹腔而固定才先施予放射治療。其餘大部分都是做為開完刀後的輔助治療。大概以下幾種情況會施予術後放射治療：1)癌細胞已侵犯至淋巴結 2)已知切除腫瘤的界限不明確 3)腫瘤黏住後腹腔，薦骨，或是骨盆腔壁 4)明顯地看到腫瘤侵犯出腸壁。根據統計針對大腸直腸分期 Dukes' B3，C2，C3 的病患施予術後放射治療發現其五年存活率明顯地比未接受放射治療的病患高出許多。

★ 化學治療：

輔助性的化學治療是針對大腸直腸癌術後預防疾病轉移而使用的。而對於無法進行手術切除的大腸直腸癌病患來說，化學治療則是唯一的治療選擇。對於已轉移的大腸直腸癌，若與支持性療法相較，化學治療不但可以延長存活期，並且對於緩減病情惡化及改善生活品質亦有助益。化學治療是週期性地進行，經過一個化學治療療程後會休息一段時間，然後再進入下一個治療週期。抗癌藥物可經由口服或靜脈注射進入血液循環到全身。通常大部分的病患是在醫院門診或家中接受化學治療，但依據給藥方式，選用的藥物及病患的身體狀況，有時候短期的住院是必須的。由於抗癌藥物均具有細胞毒性，在殺死癌細胞的同時也會對我們體內的正常細胞有影響，尤其是生長代謝較快的骨髓，黏膜及表皮細胞，也因此會產生一些副作用的症狀。這些副作用通常隨著累積劑量增加而明顯，隨著治療結束而消失。

一般目前常用的化學治療藥物大概有四種，其中位居第一線且最常使用的就是 5-FU，其使用方式大概可分為低劑量和高劑量的注射方式。所謂的低劑量注射方式是每個月住院打一次，一次打五天，而每天打的劑量比較低，至於高劑量注射方式則是每個星期住院打一次，每次只打一天但是劑量上相對地高很多。一般大致上都需打六到十二次，評估其反應後再視情況決定需不需要打。此外還有像是 Campto，Oxaliplatin 等居二線的化療注射藥物，目前在使用上必須事先向健保局申請才可使用，在使用上這兩種化療注射藥物主要是針對那些曾接受 5-FU 療程治療無效的患者或是晚期性大腸直腸癌。此外還有口服的化療藥物 UFUR 也蠻常使用到。

不管是那一種化療藥物都會出現一些副作用，但是其反應的程度則是因人而異。一般常見的副作用包括噁心，嘔吐，腹瀉，疲倦，白血球和血小板降低，發燒，掉頭髮。。等。若是病人出現毒性等級 3 以上的症狀，則會暫時停止施打化學治療藥物，等到整體狀況好轉後再打。

★ 免疫療法

包括主動免疫和被動免疫的疫苗都已經被廣泛地研究，甚至有部分已進入人體實驗階段。初步來講發現免疫療法對大腸直腸癌有些許的效果，不過目前仍沒有一致的結論證明其對存活率有明顯而重要的改善。