

中文名稱：大腸直腸癌腺腫---腺癌自然病史探討

英文名稱：The natural history of adenoma – carcinoma of colorectal cancer

計畫編號：NSC 88-2314-b-002-196

執行期限：87 年 8 月 1 日至 88 年 7 月 31 日

主持人：翁昭旻 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科

一、中文摘要

本研究目的是利用配對病例對照研究法(Matched case-control study)配合隨機模式來：

1. 估計是否腺腫發生年齡分佈是較腺癌為前；
2. 估計由正常至腺腫、由腺腫至腺癌之轉移率；
3. 利用2來估計腺腫轉變為腺癌之5年及10年之累積發生率；

研究結果發現在正常、腺腫及腺癌三組之平均年齡及標準差分別為51.71歲(16.41)、58.55歲(13.67)及64.09歲(12.16)。腺腫的年發生率及由腺腫轉移到侵入性腺癌之惡性轉移率分別為1.21%(95%信賴區間為1.17%~1.24%)及0.64%(95%信賴區間為0.57%~0.72%)。若按年齡加以分層，則腺腫的年發生率及惡性轉移率均呈U字型。在追蹤一年、五年、十年及十五年之後，由腺腫到侵入性腺癌惡性轉移的累積危險性分別為0.48%、2.37%、4.69%及6.95%。

利用此結果推論10年大腸癌篩檢，對於腺腫轉移至侵入性腺癌，能降低85%的轉移率。

關鍵詞：大腸直腸癌、腺癌、腺腫、自然病史

二、Abstract

A matched case-control study in conjunction with stochastic models is performed.

- 1.to examine whether diagnosis distribution of adenoma age diagnosis for is ahead of colorectal cancer.
- 2.to estimate transition rates from normal, adenoma to colorectal cancer.
- 3.to calculate 5- and 10-year cumulative incidence rate of malignant transformation.

Our results find that mean (S.D) age of normal, adenoma and colorectal cancer were 51.71 (16.64) years, 58.55 (13.67) years and 64.09 (12.16) years, respectively. Annual incidence rate and annual rate of malignant transformation are estimated as 1.21% (95% CI: 1.17~1.24) and 0.64% (95% CI: 0.57%~0.72%), respectively. The estimation of annual incidence of adenoma and annual rate of malignant transformation stratified by age show a U-shape figure. The cumulative risk of malignant transformation from adenoma to invasive adenocarcinoma by annual, five-yearly and ten-yearly are 0.48%, 2.37% and 6.95% respectively.

The results imply that ten-yearly colonoscopy screening for adenoma can reduce approximately 85% invasive adenocarcinoma.

Keywords: Colorectal cancer、Adenoma、Polyp、Nature history

三、計畫緣由與目的

一般認為大腸直腸癌是由其癌症前期病變腺腫(Adenoma)轉變而來[Muto 等人 1975, Winawer 等人 1990, Kozuka 等人 1975]，基於此特性，研究腺腫 - 腺癌之自然病史變得相當重要。若能估計其平均時間則可計算其變成腺癌之累積發生率。Stryker 等人(1987)利用美國 Mayo Clinic 在大量使用大腸內視鏡之前觀察 226 個腺腫其大小大於 10mm 之病人發現其 5 年、10 年及 20 年之累積發生率約為 2.5%、8% 及 24%，其平均追蹤時間約 5 年。在瑞典 Malmo 之研究其平均時間約為 10 年[Welin 等人 1963]，這和 Muto 等人之研究其估計平均時間 10-15 年(最小 5 年)並無太大差異，雖然這些研究所使用之腺腫是未經過大腸內視鏡處置過但因其個案數均太少故其結果之可信度值得質疑。

在建立上述腺腫 - 腺癌之自然病史最好是使用追蹤性研究，然而因為由腺腫變成腺癌所需之時間至少需要10-15年，對於時間成本之考量皆不適宜，因此本研究嘗試以配對病例對照(Matched case-control)研究法針對回溯性追蹤性之世代特定族群(Retrospective cohort)探討上述和自然病史相關之問題，除此由於其自然史由正常腺腫 腺癌牽涉到三階段之過程且一般台灣地區者發現腺腫一般多會加以去除，由腺腫 腺癌自然病史無法觀察，除此之外，過去之研究大部份僅著重在腺腫 腺癌並非由正常 腺腫 腺癌，而且大部份研究之樣本數均太少，若能建立這樣之自然病史有助於提供如何預防腺癌發生之量化證據，例如了解腺腫 腺癌之轉移率，可幫助衛生政策上提供腺腫病人多久需接受檢查，而了解何種因子如何影響其轉變，更能夠真正找出除了具有大腸直腸癌之家族病史外其他高危險群之建立。

本研究目的是利用配對病例對照研究法(Matched case-control study)配合隨機模式來：

- 1.估計是否腺腫發生年齡分佈是較腺癌為前；
- 2.估計由正常至腺腫、由腺腫至腺癌之轉移率；
- 3.利用2來估計腺腫轉變為腺癌之5年及10年之累積發生率。

四、結果與討論

(一)結果

在正常、腺腫及腺癌三組之平均年齡及標準差分別為51.71歲(16.41)、58.55歲(13.67)及64.09歲(12.16)。腺腫的發生率及由腺腫轉移到侵入性腺癌的參數估計可發現，年發生率及惡性轉移率分別為1.21%(95%信賴區間為1.17%~1.24%)及0.64%(95%信賴區間為0.57%~0.72%)。

若按年齡加以分層，則腺腫的年發生率呈U字型。其中以0-9歲為最高(13.45%，95%信賴區間為9.84%~17.06%)；10-19歲降至0.63%(95%信賴區間為0.38%~0.87%)；

20-29歲至70-79歲之年發生率則由0.66%(95%信賴區間為0.50%~0.81%)上升至1.29%(95%信賴區間為1.21%~1.38%)。若以50歲做為分界點，50歲以下年發生率為0.48%(95%信賴區間為0.26%~0.71%)，50歲以上則為0.65%(95%信賴區間為0.57%~0.73%)。

每年的惡性轉移率亦呈現U字型，0-9歲與10-19歲轉移率分別為3.55%(95%信賴區間為0.00%~10.46%)與3.50%(95%信賴區間為0.00%~8.84%)。在20歲之後轉移率由20-29歲的1.93%(95%信賴區間為0.00%~3.94%)，到50-59歲下降為0.44%(95%信賴區間為0.30%~0.59%)。60-69歲及70-79歲又呈現增加的趨勢，轉移率分別為0.68%(95%信賴區間為0.56%~0.80%)及0.83%(95%信賴區間為0.71%~0.96%)。

其追蹤一年、五年、十年及十五年之後，由腺腫到侵入性腺癌惡性轉移的累積危險性分別為0.48%、2.37%、4.69%及6.95%。

(二)討論

對一般族群而言，年齡別惡性轉移率呈U字型，相關研究發現30歲以前惡性轉移危險性的增加和遺傳基因有關，30歲以後轉移危險性隨著年齡的增加而增加則和環境因素有關。本研究之研究結果支持此項證據。

為了檢驗大腸鏡篩檢是否能有效降低侵入性腺癌，因此本研究split-stop方法探討腺癌早期發現之效益。假設10000人隨機分配到兩組，篩檢組為接受10年定期大腸鏡篩檢(10年篩檢期間則是根據美國Preventive Services Tasks Force所建議)，對照組則是不做篩檢。針對篩檢組及對照組利用轉移機率來計算腺腫、臨床前期CRC及臨床期CRC的預測值。結果發現10年大腸癌篩檢，對於腺腫轉移至侵入性腺癌，能降低85%的轉移率。並顯示各侵入性腺癌在年齡層均有效的降低，由於0-9歲較其他各年齡層有更多次數的篩檢，因此有最大的篩檢效果。

本研究利用適合度檢定(goodness of fit test)來檢驗模式是否適合。在一般族群中，整體而言均達到顯著差異，年齡分層後則無顯著差異。表示在估計參數時需考慮年齡的變異。

Winawer SJ, St. John J, Bond J et al. Risk and screening of average risk individuals for colorectal cancer. WHO Bull 1990; 68(4): 505-513.

五、計畫成果自評

- (一) 本研究最大研究限制在於使用醫學中心資料可能會造成和一般民眾特性不同之選擇性偏差，不過由於所選擇病人為健檢病人，可能差異不致影響太大。
- (二) 由於腺腫大小和組織特徵並未收集，因此無法再根據這些特徵探討惡性腫瘤轉變之危險性，在未來之研究應將其列入考慮。

六、參考文獻

Kozuda S, Nogaki M, Ozeki T et al. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine. II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mycosal polyps. Dis Colon Rectum 1975; 18: 494-500.

Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975; 36: 2251-2270.

Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, and MacCarty RL. Natural History of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987; 93: 1009-13.

US Preventive Service Task Force. Guide to clinical preventive services. Baltimore: William & Wilkins, 1996, pp: 89-103.

Welin S, Youker J, Spratt JS, et al. The rates And patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study (Malmo technique). AJR 1963;90:673-87.