

新北市立聯合醫院

大腸直腸癌診療指引

壹、前言

絕大多數（約 95% 以上）的大腸直腸癌為腺癌(Adenocarcinoma)，組織學上是由癌變的腺細胞(dysplastic glandular cells)形成形態、排列、大小不一的腺體，病理上常依細胞分化的程度、排列、及腺體形成的程度分為分化良好、中等及不良癌。(well-,moderately-,poorly-differentiated)。大腸直腸癌細胞常會分泌或多或少的粘液，有時細胞內粘液將細胞核擠到邊緣而形成戒指細胞(signet ring cell)，所謂的 Signet ring cell carcinoma，Scirrhus carcinoma 都是預後較不良的大腸直腸癌。

大腸直腸癌的預後與癌組織侵犯及散佈的程度很有關係，國際上分類依各國學者共識採用 UICC(Union Internationale Contre Cancer)之 TNM 分期系統，T(tumor)為原發腫瘤，N(Nodes)為淋巴腺轉移，M(Metastasis)為遠處轉移，與大腸直腸癌預後最有關係的為侵犯及轉移之期別(staging)，其他如組織分化(differentiation)、有無血管、淋巴管、神經週圍侵犯(vascular, lymphatic, perineural invasion)、邊緣發炎反應、粘液多寡、戒指細胞出現、癌瘤位置、發病年齡、癌組織染色體套數(ploidy)亦被提及，但均不如 Staging 重要。

貳、大腸直腸癌 TNM 系統的定義

一、原發性腫瘤 [T]

Tx：無法評估的原發性腫瘤

T0：無原發腫瘤存在的證據

Tis：原位癌：上皮細胞層內或只侵犯到固有層 (lamina propria)

T1：腫瘤侵犯到黏膜下層

T2：腫瘤侵犯到肌肉層

T3：腫瘤侵犯穿透肌肉層至漿膜層，或無腹膜覆蓋之大腸及直腸周圍組織

T4：腫瘤直接侵犯至其他器官或結構，以及/或穿過腹膜的臟器層 (visceral peritoneum)*

T4a:腫瘤穿透臟壁腹膜的表面

T4b:腫瘤直接侵犯或黏附到其他器官或構造

備註：

(一)Tis 包括癌細胞局限於腺體的基底層或固有層而未透肌肉性黏膜層 (Muscularis mucosae) 至黏膜下層。

(二)T4 中所指之直接侵犯包括藉著漿膜而侵犯至其他段落的大腸

直腸，例如盲腸癌侵犯至乙狀結腸。

二、淋巴結 [N]

Nx：局部淋巴結無法評估

N0：無局部淋巴結之轉移

N1：有 1 至 3 顆局部淋巴結轉移

N1a: 1 顆

N1b: 2~3 顆

N1c: 腫瘤沉積在漿膜下層(subserosa), 腸系膜, 或沒有腹膜覆蓋的大腸周圍或直腸周圍組織(pericolic/perirectal tissue), 而沒有區域淋巴轉移

N2：有 4 個以上之局部淋巴結轉移

N2a: 4~6 顆

N2b: ≥ 7 顆

三、遠處轉移[M]

Mx：未做評估

M0：無遠處轉移

M1：有遠處轉移

M1a: 侷限在一個器官/部位(例如, 肝, 肺, 卵巢, 非區域淋巴)

M1b: 一個以上的器官/部位或腹膜

M1c: 腹膜轉移及有或沒有其他器官轉移

參、AJCC /UICC 大腸直腸癌的分期

(依據 TMN) (AJCC 美國聯合癌症委員會/UICC 國際聯合癌症委員會)

第零期： Tis N0 M0

第一期： T1-2 N0 M0

第二期： T3-4 N0 M0

第三期： Tis-4 N1-2 M0

第四期： Tis-4 N0-2 M1

Stage	TNM Classification	Five-year survivals(%)
I	T1-2,N0,M0	>90%
IIA	T3,N0,M0	60%-85%
IIB	T4,N0,M0	>60%-85%
IIIA	T1-2,N1,M0	
IIIB	T3-4,N1,M0	>25.65%
IIIC	T(any),N2,M0	
IV	T(any),N(any),M1	5-7%

肆、大腸直腸癌的治療原則

- 一、大腸直腸癌之治療以手術為主，並以放射療法及化學藥物治療作為大腸直腸癌之輔助治療或緩解治療。
- 二、約有百分之三十的病例診斷時已有遠處轉移或局部嚴重侵犯而無法作根治性手術切除。對於這一類病患，一般仍認為要採積極的原則治療。
- 三、癌瘤遠處轉移如為單一器官，仍可切除轉移性癌，大腸直腸癌最常轉移到肝臟，如為單一的轉移癌，可在切除腸癌的時同一併切除轉移病灶，而切除後五年存活率介於 20-50% 之間。單獨轉移到肺的約佔已轉移癌病例 10 % 以下，且多見於直腸癌。大腸直腸癌如只轉移到肺且為單個或單葉一般仍主張手術切除，其預後比原發性肺癌切除之預後好。

伍、本院使用的大腸直腸癌化療藥物及處方

一、Chemotherapy drugs:

5-FU/LV, oxaliplatin , irinotecan, UFUR, capecitabine(Xeloda), cetuximab(Erbitux), Avastin

二、Regimen:

FOLFOX4 (5-FU+LV, oxaliplatin) , FOLFIRI(5-FU+LV, irinotecan) CapeOX(oxaliplatin, xeloda)(Oxaliplatin: 85mg/m², Irinotecan: 150mg/m²)

5-FU (5-Fluorouracil)在體內可被代謝為 FDUMP(Fluoro deoxyuridine monophosphate)而與 Thymidylate Synthetase(TS)結合並抑制 TS 之作用，使 dUMP(deoxyuridine monophosphate) 轉變為 dTMP(Deoxy thymidine monophosphate)而無法合成 DNA，對正在分裂的細胞造成傷害，另外 5-FU 之代謝物 FUTP(fluorouridine triphosphate)可與 RNA 結合而抑制其功能。同時注射化療調整劑(chemomodulating agent) 例如 leucovorin,可提高 5-FU 之效果。Leucovorin 是一種合成的 reduced folate，在體內可轉化為 methylene tetrahydrofolate 而與 FdUMP，TS 結成隱定的複合物。此可加強 5-FU 之效果。

Irinotecan(CPT-11)是一種半合成的 Topoisomerase I 抑制劑(Topo-isomerase I 可與 DNA 結合，暫時使一 DNA strand 斷裂解套使得 DNA 可以複製、轉錄)。CPT-11 之作用使 Topoisomerase I 功能失調。主要副作用為骨髓抑制及嚴重下痢。

Oxaliplatin 是 platinum 的同類物，5-FU+Folonic acid+Oxaliplatin 的 48hrs 輸注，對之前 5-FU+Folonic acid 治療失敗的病人，尚有 50% 的反應率。在副作用方面要注意末梢神經病變。

UFT 是 Tegafur 與 Uracil 以一比四之分子數量比之混合物，對轉移性大腸直腸癌具有相當之療效。Tegafur 在腫瘤組織內可以經水解或氧化等過程轉變成 5-FU，由於 Uracil 與 5-FU 在分子結構上的相似性，Uracil 在體內可以抑制使 5-FU 分解代謝之酵素的活性，從而抑制 5-FU 在肝中分解代謝的速率，並延長 5-FU 抗癌作用的時間。口服 UFT 的副作用主要在腸胃道方面，偶有腹瀉及口腔黏膜發炎等症狀。

所謂的「標靶治療」，是利用癌細胞中某些正常細胞缺乏的特殊構造，鎖定這些目標，用專一性的藥物攻擊，來達到攻擊並阻斷腫瘤生長的目的，例如：切斷生長訊息、阻止新血管生成或是雙管齊下，來達到治療效果。通常這些治療的毒性，不會像過去的細胞毒性治療法一樣高，因此病人能進行較長時間的治療，目前可使用的藥物有：Bevacizumab (Avastin 癌思停) 和 Cetuximab (Erbix 爾必得舒)。

癌細胞會有一血管新生的特性，其目的在於向宿主吸收養份，並可透過新生的血管轉移至其他部位。目前已經知道癌細胞的血管新生牽涉到多種細胞激素的分泌，其中血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, 簡稱 VEGF)為最主要的調控因子。研究發現 VEGF 在多種腫瘤，如腦瘤、肺癌、乳癌、結直腸癌及泌尿道腫瘤等均有過度表現的現象。若能有效抑制癌細胞的血管新生，應可壓制癌細胞的生長，並減少轉移的現象。癌思停(Avastin)它是利用基因工程的方式做成的對抗 VEGF 的單株抗體。它可以有效的降低病人血中 VEGF 的濃度，以抑制多種癌細胞的生長，而且和化學治療合用有加乘效果。

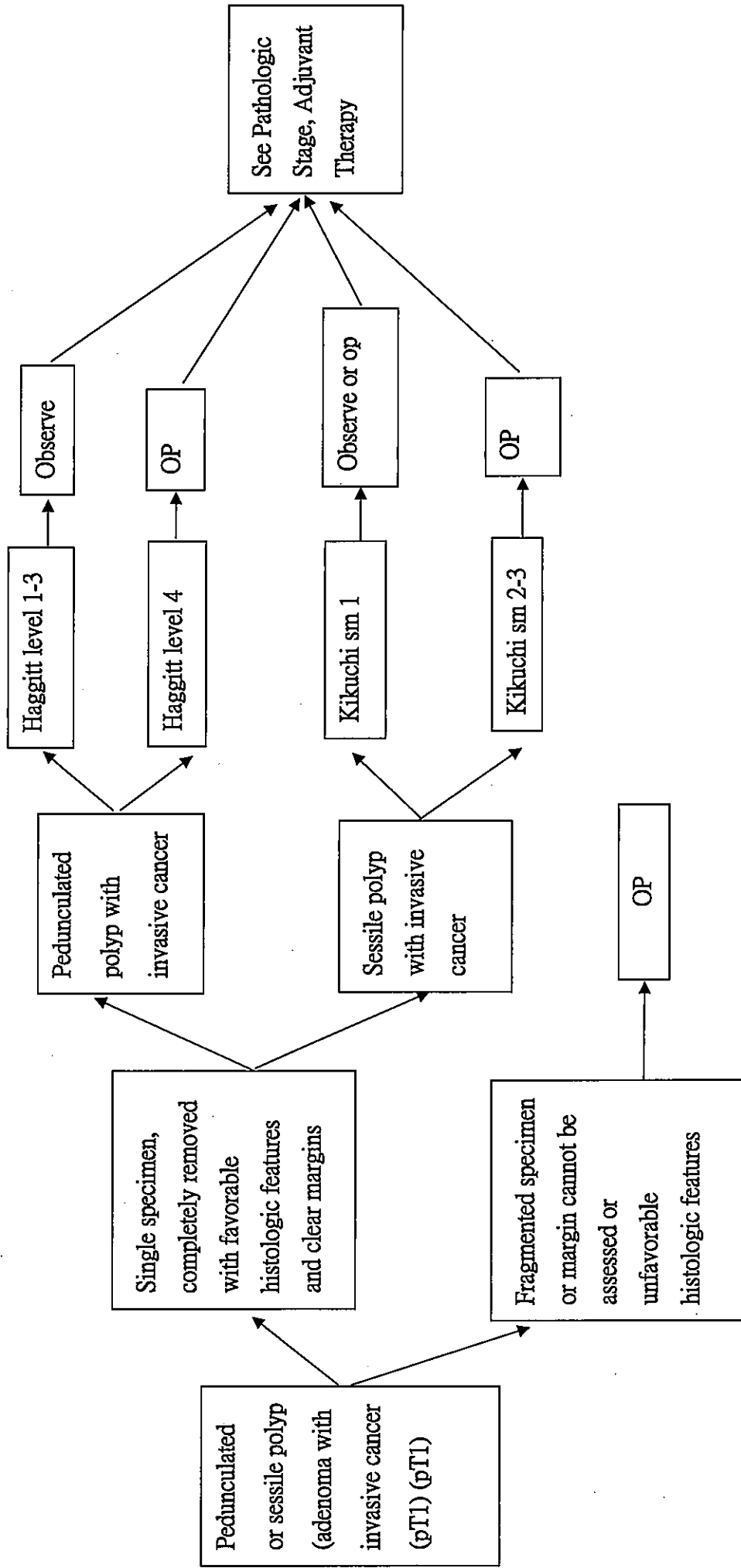
上皮生長因子(epithelial growth factor)是一種位於細胞膜表面的蛋白質，屬於酪胺酸激酶 (receptor tyrosine kinase) 家族的一員，可以將細胞外導致癌細胞生長、繁殖、以及抗凋亡的訊號傳遞到細胞內。因為大腸癌細胞會製造上皮生長因子來刺激癌細胞生長，而爾必得舒 (Cetuximab) 是一種單株抗體，可以專一性地阻斷 EGFR，進而抑制大腸癌細胞的生長，並增強大腸癌細胞對化學治療藥物的敏感性。

陸、直腸癌的放射線治療

放射線治療在直腸癌之使用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，及姑息治療。放射治療配合化學藥物治療，可增進直腸癌患者之局部控制率、存活率。直腸癌手術後放射線治療之目的在消除手術所無法去除之病灶進而減少復發率。文獻顯示在穿透腸壁但沒有淋巴腺轉移和有淋巴腺轉移的直腸癌，手術後化學治療加上骨盆腔放射線治療可使五年的疾病不復發比例由 37% 提高到 59%，對於局部控制率及存活率都有很大的幫助。

大腸癌治療指引

Colon and Rectum Malignant polyp (pT1)

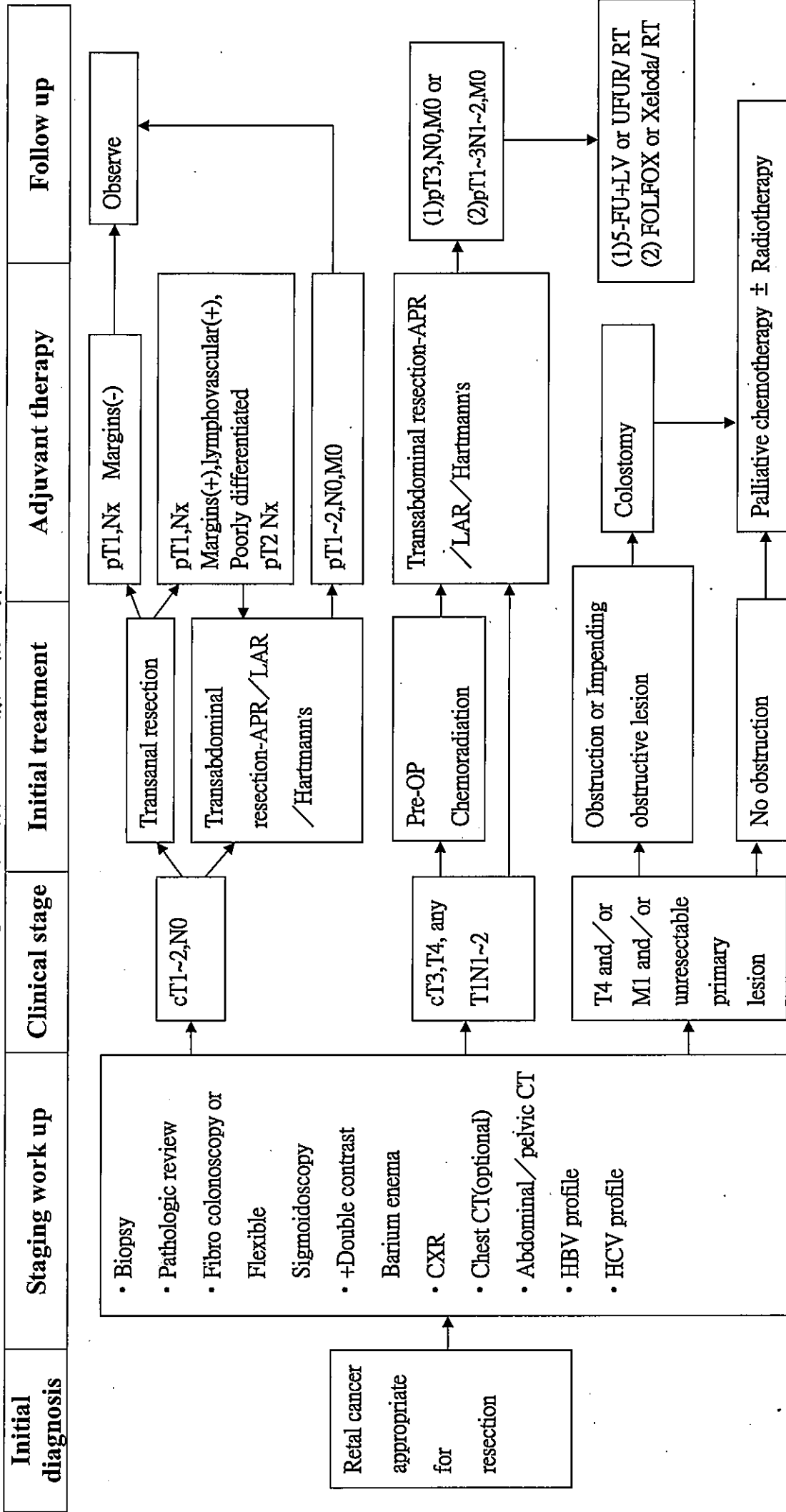


OP: Colectomy with en bloc removal of regional lymph nodes;

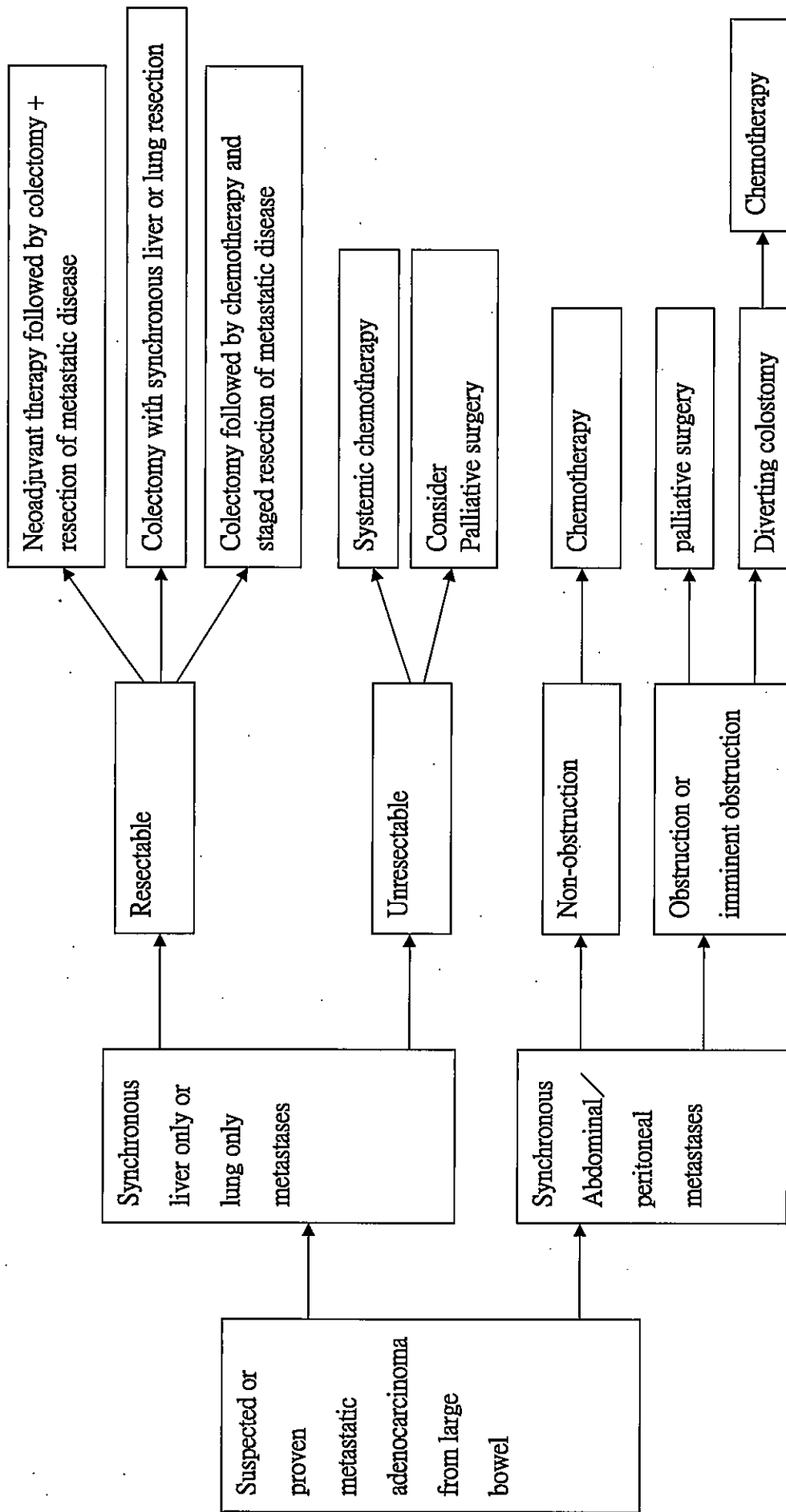
大腸癌治療指引

Clinical presentation	work up	Finding	Surgery	Pathologic stage	Adjuvant therapy	Surveillance
Colon cancer Appropriate for resection	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsy • Pathologic review • Colonoscopy • LGI (optional) • CBC, platelet • Chemistry profile • CEA • Abdominal/pelvic CT • CxR • Chest CT(optional) • HBV profile • HCV profile 	Resectable	<p>Colectomy with en bloc</p> <p>Removal of regional nodes</p>	<p>Tis: T1,N0,M0 T2,N0,M0</p> <p>T3,N0,M0 (no high risk features)</p>	<p style="text-align: center;">None</p> <p style="text-align: center;">Consider—5-FU/ leucovorin or UFUR</p>	<p>-History and physical every 3-6 mo for 2y, then every 6 mo for a total of 5y</p> <p>-----</p> <p>-CEA every 3-6 mo for 2y, then every 6 mo for a total 5y</p> <p>-CXR/abdominal/pelvic CT maybe considered annually x3</p> <p>-----</p> <p>-Colonoscopy in 1y except if no preoperative colonoscopy due to obstructing lesion, colonoscopy in 3-6 mo</p> <p>* if abnormal, repeat in 1y</p> <p>* if advanced adenoma, repeat in 3y then every 5y</p> <p>- PET(optional)</p>
			<p>T3,N0,M0 at high risk for systemic recurrence (grade 3~4, lymphatic/vascular invasion, bowel obstruction, <12 lymph node examined) or T4,N0,M0; or T3 with localized perforation or close, indeterminate or positive margins</p>		<p style="text-align: center;">5-FU/leucovorin</p>	
			<p>T1-3,N1-2,M0 or T4,N1-2,M0</p>		<p style="text-align: center;">5-FU/leucovorin/oxaliplatin or Capecitabine</p>	

直腸癌治療指引



轉移性大腸直腸癌



柒、參考資料

1. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 as a Molecular Biomarker for Metastatic Colorectal Cancer.
JAMA Oncol. 2017 Oct 19. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3323.
2. The impact of young age on the prognosis for colorectal cancer: a population-based study in Taiwan.
Jpn J Clin Oncol. 2017 Nov 1;47(11):1010-1018
3. Cancer Facts and Figures 2013. 2014.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Accessed January 15,
4. National Colorectal Cancer Roundtable. 2014. <http://nccrt.org>. Accessed January 16,
Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 63: 11–30.
5. Zhang J, Lv L, Ye Y, Jiang K, Shen Z, et al. (2013) Comparison of metastatic lymph node ratio staging system with the 7th AJCC system for colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 139: 1947–1953.
6. Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J (2011) Do young patients with colorectal cancer have a poorer prognosis than old patients? J Surg Res 167: 231–236.
7. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer. 2011;105:58–64.
8. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, et al. (2010) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer 116: 544–573.
9. Goodwin RA, Asmis TR (2009) Overview of systemic therapy for colorectal cancer. Clin Colon Rectal Surg 22: 251–256.
10. 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. Ann Oncol. 2008;19:1720–1726.
11. Sung JJ, Lau JY, Young GP, Sano Y, Chiu HM, et al. (2008) Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. Gut 57: 1166–1176.
12. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA (2007) Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon

cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 99: 433–441.

13. Yoshino T, Boku N, Onozawa Y, et al. Efficacy and safety of an irinotecan plus bolus 5-fluorouracil and L-leucovorin regimen for metastatic colorectal cancer in Japanese patients: experience in a single institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:686–691.

14. Popat S, Hubner R, Houlston RS (2005) Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 23: 609–618.

15. Role of Adjuvant Chemotherapy in ypT0-2N0 Patients Treated with Preoperative Chemoradiation Therapy and Radical Resection for Rectal Cancer Park, In Ja; Kim, Dae Yong; Kim, Hee Cheol; Kim, Nam Kyu; Kim, Hyeong-Rok; *International journal of radiation oncology, biology, physics* (July 1, 2015): 540-547

16. Time to adjuvant chemotherapy and survival outcomes among patients with stage 2 to 3 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation Gresham, Gillian; Cheung, Winson Y; Speers, Caroline; Woods, Ryan; Kennecke, Hagen; *Clinical colorectal cancer* (March 2015): 41-45.