

中西醫合併大腸癌治療的存活分析

Survival Analysis of Combined Traditional Chinese and Western Medicine Therapy for Colorectal Cancer

¹ 高明源, ² 葉明憲, ² 葉家舟, ³ 謝進見, ⁴ 邱宏彬, ⁴ 吳梅君, ¹ 林迺衛

¹Ming-Yuan Kao, ²Ming-Hsien Yeh, ²Chia-Chou Yeh,

³Jin-Jian Hsieh, ⁴Hung-Pin Chiu, ⁴Mei-Chun Wu, ¹Nai-Wei Lin

¹ 國立中正大學 資訊工程學系

gkm85663@gmail.com, naiwei@cs.ccu.edu.tw

² 財團法人佛教慈濟綜合醫院 大林分院中醫部

yehlinlo@gmail.com, dm070601@tzuchi.com.tw

³ 國立中正大學 數學系

jinjian.hsieh@gmail.com

⁴ 南華大學 資訊管理學系

hpchiu@mail.nhu.edu.tw, mcwu@nhu.edu.tw

摘要

本研究探討大腸癌病患接受中西醫合併治療是否能延長其存活時間。首先從台北與大林慈濟醫院取得 2003 年至 2016 年的癌症登記資料庫與中醫門診紀錄資料庫，接著透過卡方檢定、Cox 比例風險模型等分析方法探討相關因子在不同就診方式(純西醫/中西醫)對大腸癌病患存活情形的影響。研究結果顯示中西醫合併治療能幫助大腸癌患者延長其存活時間。

關鍵字：大腸癌、存活分析、癌症登記資料庫

一、緒論

根據衛生福利部近年來公布的國人死因統計資料，惡性腫瘤(癌症)的死亡率一直位居最高位，其中大腸癌更為癌症前三大死因之一[1]，對於國人的健康影響甚鉅。

多年來大部分國民就醫主要以西醫為主，但近期因人們的價值觀與思維有所轉變，對於生活水準的要求提高及個人健康意識的覺醒，使得國民在就診方式的選擇有了改變。當國民在選擇就醫的方式時，不只以單一治療為主，西醫為主、中醫為輔的方式也逐漸被大眾所接受[2]。

近年來存活分析已經成為評估不同治療方式對於癌症病患影響的主要方法[3][4][5][6]。本研究透過存活分析探討在兩種不同的就診方式：未使用中藥的純西醫、配合中藥輔助治療的中西醫，對於病患的存活情形是否有影響。

二、相關文獻探討

本團隊先前的研究結果指出大林慈濟醫院乳癌與大腸癌病患在純西醫、中西醫這兩種不同的就診方式治療下，存活率有達到顯著差異[5][6]。

三、研究設計

1. 整體研究流程

本研究的整體流程如圖 1 所示。首先對於中西醫合併治療在癌症的研究現況進行文獻探討，蒐集並了解相關資訊後對整體研究架構進行設計。

接著透過人體試驗委員會合法取得台北與大林兩家慈濟醫院的癌症登記資料庫與中醫門診紀錄資料庫；之後將資料庫進行前置處理，排除一些資訊不完整的病患並擷取所需資料，將經過篩選的資料整理後藉由 R 語言進行存活分析以取得結果。

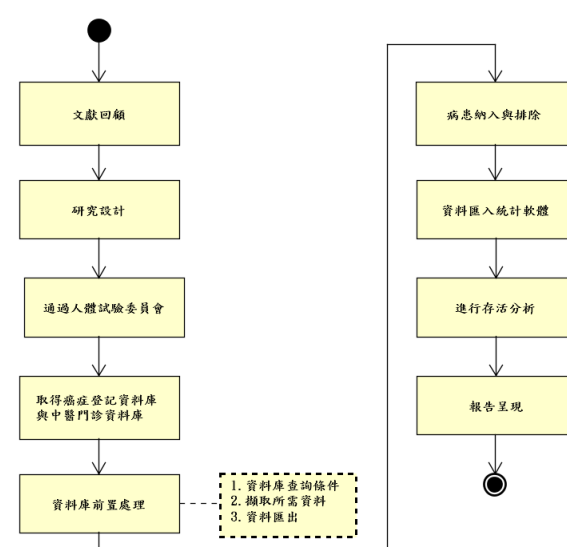


圖 1 研究流程圖

2. 原始資料集

本研究的大腸癌病患相關資料集由大林慈濟醫院中醫師所提供，其中包含台北與大林兩家慈濟醫院從 2003 年至 2016 年的西醫癌症登記資料、中醫門診紀錄、中醫開藥明細、病患住院資料。

(1) 西醫癌症登記資料庫

在本研究中，根據衛生福利部國民健康署 106 年修訂版台灣癌症登記摘錄手冊的標準，設計相關資料欄位，其中包括：病歷號、性別、診斷年齡、最初診斷日、最後聯絡日、原發部位、臨床 T、臨床 N、臨床 M、病理 T、病理 N、病理 M、病理期別組合、首次手術日期、放射治療開始日期、化學治療開始日期、生存狀態、死亡原因等[7]。

(2) 中醫門診紀錄資料庫

此資料集記錄病患至台北或大林慈濟醫院中醫部就診的資料。資料內容包括以下欄位：個人基本資料、就醫日期、病患自我述說病況、醫師對於病患述說病況的回饋、中醫用藥、治療方式以及癌症 ICD-9 編碼。

(3) 中醫開藥明細

此資料集是由上述中醫門診紀錄資料之延伸，資料集內容記錄醫師在診療時，開藥給病患的藥品詳細紀錄。本研究採用此資料集內病患的看診日、病歷號、藥品的使用天數、劑量及頻率，來探討大腸癌病患結合中醫用藥治療以及用藥天數長短對於其存活率的影響。

(4) 病患住院資料

此資料集記錄病患住院後的情況。本研究篩選該資料集所記錄的共病症內容，將資料集內有共病症的病患，透過查爾森共病症指標(Charlson comorbidity index, CCI)的分數規則[8]進行權重分數分組(如表 1 所示)，再透過存活分析探討病患是否因共病症而對其存活情形產生影響。

表 1 查爾森共病症指標(CCI)

共病症權重分數	疾病情況
0	該病患無以下疾病
1	心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭、周邊血管性疾病、腦血管疾病、失智症、慢性肺部疾病、風濕病、消化性潰瘍、輕微肝臟疾病、糖尿病
2	伴隨慢性併發症的糖尿病、半身麻痺或下半身麻痺、腎臟疾病、惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤
3	中度至重度肝臟疾病
6	轉移性腫瘤、後天性免疫不全症候群

3. 資料集前置處理流程

本研究利用上述所提及之資料集，進行有關存活分析議題的研究，但在資料集內容的部分，並非全員都為本研究探討的對象，所以必須先將資料內容做前置處理，取出適合用於本研究之樣本。資料集前置處理流程如圖 2 所示。

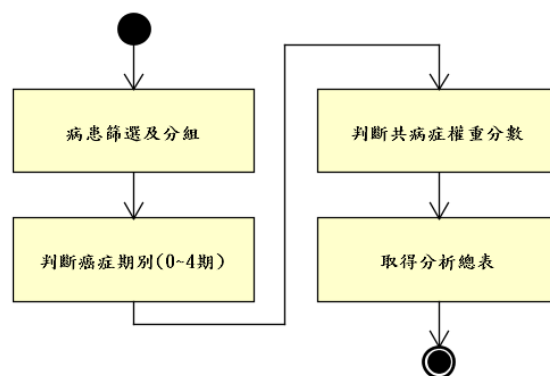


圖 2 資料集前置處理流程圖

(1) 病患篩選及分組

由於本研究想探討中醫治療對於大腸癌病患存活率的影響，所以藉由以下三個步驟篩選出大腸癌病患並將其分為純西醫、中西醫兩組。

步驟 1. 篩選資料集內大腸癌病患資料

透過醫院所提供的癌症登記資料庫與中醫門診紀錄資料庫取出大腸癌病患的資料。篩選標準採用國際疾病分類標準 ICD-O-3 西醫原發部位代碼[9]以及 ICD-9-CM 中醫診斷代碼[10]，詳細的代碼與其對應的中文名稱如表 2 與表 3 所示。接著將篩選結果分別儲存在西醫癌症登記大腸癌病患資料表與中醫門診紀錄大腸癌病患資料表中。最後將兩個資料表進行交集，即可取得有進行中醫及西醫治療的中西醫組大腸癌病患資料。

表 2 ICD-O-3 西醫原發部位編碼表

代碼	原發部位中文名稱
C180	盲腸惡性腫瘤
C181	闌尾惡性腫瘤
C182	升結腸惡性腫瘤
C183	右曲結腸惡性腫瘤
C184	橫結腸惡性腫瘤
C185	結腸脾(彎)曲部惡性腫瘤
C186	降結腸惡性腫瘤
C187	乙狀結腸惡性腫瘤
C188	大腸重疊部位之惡性腫瘤
C189	結腸惡性腫瘤
C199	直腸乙狀結腸連接處惡性腫瘤
C209	直腸惡性腫瘤
C210	肛門惡性腫瘤
C211	肛管惡性腫瘤
C212	泄殖腔帶惡性腫瘤
C218	直腸、肛門及肛(門)管重疊部位之惡性腫瘤

表 3 ICD-9-CM 中醫診斷代碼表

代碼	診斷代碼中文名稱
153.0	右曲結腸惡性腫瘤
153.1	橫結腸惡性腫瘤
153.2	降結腸惡性腫瘤
153.3	乙狀結腸惡性腫瘤
153.4	盲腸惡性腫瘤
153.5	闌尾惡性腫瘤
153.6	升結腸惡性腫瘤
153.7	左曲結腸惡性腫瘤
153.8	大腸其他特定部位之惡性腫瘤
153.9	結腸惡性腫瘤
154.0	直腸乙狀結腸連接部惡性腫瘤
154.1	直腸惡性腫瘤
154.2	肛管惡性腫瘤
154.3	肛門惡性腫瘤
154.8	直腸，直腸乙狀結腸連接處及肛門之惡性腫瘤

步驟 2. 計算中西醫組病患的最長用藥天數

透過中西醫組大腸癌病患資料與中醫開藥明細兩組資料，找出每一位中西醫組病患的最長用藥天數。首先根據中西醫組病患的病歷號以及其癌症最初診斷日，找出中醫開藥明細的紀錄中，日期在該病患的最初診斷日之後的資料並儲存為最大用藥天數表，接著再根據此表判斷每位病患當次的就醫日與前一次就醫日的日期間隔是否超過 42 天，若超過 42 天則連續碼欄位數值加 1，再將判斷完的病患資料儲存至連續用藥天數表如表 4。

最後把儲存在連續用藥天數表內，相同的病歷號與連續碼歸類為一組，然後把各組用藥天數加總後取得每一位病患在各組連續碼的連續用藥天數如表 5，接著從每一位病患各組連續碼中，取出連續用藥天數的最大值為該病患的最長用藥天數。

表 4 連續用藥天數表

病歷號	就醫日	用藥天數	連續碼
1	2012-11-27	14	1
1	2012-12-26	14	1
1	2013-02-18	14	2
1	2013-05-02	14	3
1	2013-05-20	14	3
1	2013-06-04	14	3
1	2013-06-18	14	3
1	2013-07-03	14	3
2	2010-12-18	7	1

表 5 透過連續碼計算最長用藥天數

病歷號	連續碼	連續用藥天數
1	1	28
1	2	14
1	3	70
2	1	7

步驟 3. 透過用藥暴露天數分組

與醫生討論後，決定將病患使用中藥的時間分為幾個區間，探討中醫用藥天數的長短與病患存活率之間的影響。最終決定將此階段的中西醫組病患，根據其最長用藥天數分為：最長用藥天數低於 30 天、30-89 天、90-179 天、180 天以上。對於最長用藥天數低於 30 天的病患，因其未達中醫用藥暴露天數的最低標準，所以將這組病患規類為純西醫組並匯入純西醫組的資料表內。其餘的資料則歸類為中西醫組。

(2) 判斷癌症期別(0~4期)

癌症期別是判斷癌症相關疾病嚴重程度的依據，同時也可幫助判斷預後情形以及決定當前最適合病人的治療方式。在本研究中，分期方式以美國癌症聯合委員會(AJCC)所訂定的規則[11]如表 6 來進行癌症期別的分期。

表 6 AJCC 期別分期規則表

期別	T	N	M
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

(3) 判斷共病症權重分數

共病症意指病患同時罹患兩種或以上的疾病，這些疾病在病理上通常不相關，但是卻有可能成為影響病患死亡或醫療資源使用的因子之一。所以本研究也考慮共病症這項因子是否會對大腸癌病患的存活率造成影響。透過資料庫內的病患資料，將純西醫組、中西醫組的病患經由查爾森共病症指標以及其對應的 ICD-9-CM 編碼如表 7，判斷每位病患的共病症權重分數。

表 7 查爾森共病症權重分數與 ICD-9-CM 對照表

權重分數	診斷類別	ICD-9-CM
1	心肌梗塞	410-410.9、412*
	鬱血性心衰竭	428-428.9
	周邊血管疾病	441、441.9*、443.9*、785.4*、V43.4*、38.48p

	腦血管疾病	430-438*
	失智症	290.*
	慢性肺部疾病	490-496*、500-505*、506.4*
	風濕病	710.0*、710.1*、710.4*、714-714.2*、714.81*、725*
	消化道潰瘍	531-534.9、531.4-531.7、532.4-532.7、533.4-533.7、534.4-534.7
	輕度肝臟疾病	571.2*、571.5*、571.6*、571.4-571.49*
	糖尿病	250-250.3*、250.7*
2	伴隨慢性併發症的糖尿病	250.4-250.6*
	半身麻痺或下半身麻痺	342-342.9*、344.1*
	腎臟疾病	582.*、583.0-583.7*、585*、586*、588.*
	惡性腫瘤（包含白血病及淋巴瘤）	140-172.9、174-195.8、200-208.9
3	中度或重度肝臟疾病	572.2-572.8*、456.0-456.21*
6	轉移性腫瘤	196-199.1
	後天免疫缺乏症候群	042-044.9

四、病患納入與排除

1. 納入準則

- (1) 癌症登記資料庫ICD-O-3代碼為C180至C218之大腸癌病患。
- (2) 中醫門診資料庫ICD-9-CM代碼為153至154.8之大腸癌病患。

2. 排除準則

若病患資料符合以下其中一項則將該筆資料排除於研究樣本之外。

- (1) **重複資料**: 由於部分病患罹患多個癌症，所以可能會有多筆資料，在此以資料內容最完整的為優先納入。
- (2) **生存狀態NULL**: 因該欄位為NULL無法判斷該病患存活與否，所以需要排除。
- (3) **死亡原因代碼為7777、7798、NULL**: 代表該病患非死於癌症。
- (4) **期別為0或不明**: 期別0期屬於原位癌與醫生討論過後只保留侵襲癌的病患；而期別不明因無法判斷該病患的期別，所以不納入研究樣本。
- (5) **追蹤時間低於三個月**: 符合(1)病患的最後聯絡日期減去最初診斷日期低於三個月；或(2)病患的死亡日期減去最初診斷日期低於三個月。因追蹤時間未達一定時間長度，所以將其進行排除。

根據上述所提及的納入與排除準則，篩選出大腸癌病患研究樣本共 2064 人，並將資料分為兩組，分別為純西醫組 1777 人、中西醫組 287 人。詳細流程與資料筆數如圖 3 所示。

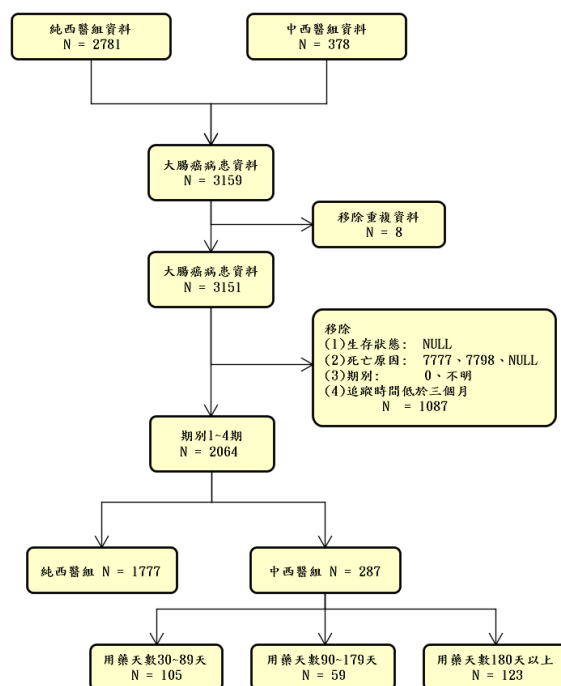


圖 3 病患納入與排除流程圖

五、資料分析方法

本研究以 R 語言進行資料分析，使用的分析方法如下所示：

1. 卡方檢定 (Chi-square Test)

為了檢驗大腸癌病患的就診方式與其他變項的關聯性，以卡方檢定分析在年齡、期別等研究變項之分布情形是否存在差異。若其分析結果達到顯著則表示兩變項之間存在差異；不顯著則表示兩變項之間不存在差異。

2. 等比例風險假設 (Proportional hazard assumption, PH assumption)

等比例風險假設的定義為：針對某一危險因子而言，其風險比(Hazard Ratio)不會受時間影響而有所改變。

由於本研究進一步探討病患除了就診方式外，是否會因為其它因子干擾而影響其存活率，所以必須把所有可能影響病患存活情形的因子放入 Cox 模型進行檢驗。

在各個因子放入 Cox 模型之前，必須先進行等比例風險假設的檢驗。若該因子滿足此檢定方法則可以直接放入 Cox 模型，否則需將該因子加入分層變數(stratified variable)後放入 Cox 模型或進行 Cox regression with time-depended covariates；本研究選擇以前者的方式處理未通過等比例風險假設的因子。

檢驗等比例風險假設的方法共有三種，分別為圖形法、goodness-of-fit (GOF)、time-dependent variables，本研究採用 GOF 法來檢驗等比例風險假設。

3. Cox比例風險模型(Cox Proportional Hazard Model)

Cox 比例風險模型由 David Cox 於 1972 年所提出 [12] 此模型又簡稱為 Cox model 或是 proportional hazard model。當存活資料中存在共變數 (covariates)(或稱為解釋變數 (explanatory variables)、風險因子(risk factors)) 時，就可以藉由 Cox 模型來推估這些共變數對存活時間的影響，也可用來預測特定時間的存活機會。

本研究中影響病患存活率的共變數有年齡、性別等多個因子，如果只單一比較這些變數與存活率的關係，可能會得到較偏頗的結果，所以必須藉由 Cox 模型同時考慮多個變數對於存活率的影響。

六、研究結果

1. 研究變項說明

(1) 依變項:

- 追蹤年數:即病患的「最後聯絡日期」減去「最初診斷日期」
- 生存狀態(死亡、存活)

(2) 自變項:

- 就診方式(純西醫、中西醫)
- 期別(1~4期)
- 年齡(45歲以下、46-65歲、66歲以上)
- 性別(男性、女性)
- 地域(非都市化、都市化)
- 遠短轉移(無、有)
- 手術、化療、放療(無、有)
- 共病症1、2、6分(無、有)

註: 本研究樣本無共病症 3 分

2. 資料分析結果

(1) 卡方檢定

本研究藉由卡方檢定分析大腸癌病患的就診方式與其基本特性有無差異，若其分析結果有顯著差異則代表行、列兩變項有關聯；若無顯著差異則代表行、列無關聯，即兩變項相互獨立。

- **有顯著差異** (P-value < 0.05):
期別、年齡、遠端轉移、手術、化療、放療、共病症6分
- **無顯著差異** (P-value ≥ 0.05):
性別、地域、共病症1分、共病症2分

詳細資訊如表 8 所示:

表 8 不同就診方式與各研究變項之相關性

	純西醫		中西醫		P-value
	個數	%	個數	%	
病患總數	1777	86.1	287	13.9	
期別					0.001**
第一期	475	26.7	59	20.6	
第二期	402	22.6	71	24.7	
第三期	558	31.4	118	41.1	
第四期	342	19.2	39	13.6	
年齡					0.001**
≤45	129	7.3	13	4.5	
46-65	736	41.4	151	52.6	
≥66	912	51.3	123	42.9	
性別					0.304
男	910	51.2	137	47.7	
女	867	48.8	150	52.3	
地域					0.125
非都市化	888	50	158	55.1	
都市化	889	50	129	44.8	
遠端轉移					0.027*
無	1435	80.8	248	86.4	
有	342	19.2	39	13.6	
手術					0.001**
無	236	13.3	17	5.9	
有	1541	86.7	270	94.1	
化療					0.000***
無	741	41.7	62	21.6	
有	1036	58.3	225	78.4	
放療					0.000***
無	1448	81.5	205	71.4	
有	329	18.5	82	28.6	
共病症 1 分					0.239
無	906	51.0	135	47.0	
有	871	49.0	152	53.0	
共病症 2 分					0.118
無	1215	68.4	210	73.2	
有	562	31.6	77	26.8	
共病症 6 分					0.027*
無	1435	80.8	248	86.4	
有	342	19.2	39	13.6	

註: ***: P < 0.001, **: P < 0.01, *: P < 0.05

(2) 等比例風險假設(Proportional hazards assumption, PH assumption)

- **不滿足等比例風險假設** (P-value < 0.05):
期別、放療
- **滿足等比例風險假設** (P-value ≥ 0.05):
就診方式、年齡、性別、地域、手術、化療、共病症1分、共病症2分

詳細資訊如表 9 所示:

表 9 各研究變項之等比例風險假設分析結果

	P-value
就診方式	0.144
期別	0.000***
年齡	0.465
性別	0.392
地域	0.759
手術	0.411
化療	0.101
放療	0.016*
共病症 1 分	0.088
共病症 2 分	0.057

註：***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

(3) Cox比例風險模型 (Cox Proportional Hazard Model)

首先將所有滿足等比例風險假設的變項放入 Cox 模型，以及將不滿足等比例風險假設的變項加入分層變數後放入 Cox 模型，最後再考慮各個變項兩兩之間的交互作用(interaction)並放入 Cox 模型。

根據以上步驟從產出的模型中，持續刪除沒達到顯著($P\text{-value} \geq 0.05$)的交互作用項，重複此步驟，直到最後的模型剩下的交互作用項都是顯著的為止。若達到顯著的交互作用項包括虛擬變數(dummy variables)，則該變數的其它虛擬變數與該因子的交互作用項即使未達到顯著也須納入模型中考慮，此模型即為我們修正後具交互作用的分層 Cox 模型(stratified Cox model)。最終的模型如表 10 所示，其分析結果如表 11 所示。

表 10 經過持續修正後的分層 Cox 模型

變數名稱	
依變項	生存狀態、追蹤年數
主項目	就診方式、 年齡區間 0、年齡區間 1、 性別、地域、手術、化療、 共病症 1 分、共病症 2 分
分層變數	期別 3、期別 4、放療
交互作用項	化療 x 年齡區間 0、 化療 x 年齡區間 1、 化療 x 放療

註：年齡區間0: 45歲以下，年齡區間1: 46-65歲

表 11 分層 Cox 模型分析結果

	exp(coef)	P-value
就診方式	0.454	0.000***
年齡區間 0	0.474	0.057
年齡區間 1	0.320	0.000***
性別	0.961	0.654
地域	1.134	0.161
手術	0.298	0.000***
化療	0.610	0.000***
共病症 1 分	1.208	0.044*
共病症 2 分	1.492	0.000***
化療 x 年齡區間 0	1.518	0.343
化療 x 年齡區間 1	2.028	0.001**
化療 x 放療	0.395	0.006**

註：***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

從分析結果(表 11)得知我們所關心的變項: 就診方式，在「其它因子調整到相同水平」的前提下，其 P-value 達到顯著，且風險比值為 0.454，亦即中西醫組病患相對於純西醫組病患減少約 54.6%的死亡風險。

藉由修正後的分層 Cox 模型繪製純西醫組與中西醫組病患的生存曲線(如圖 4 所示)，可以觀察出中西醫組病患的存活情形較佳。

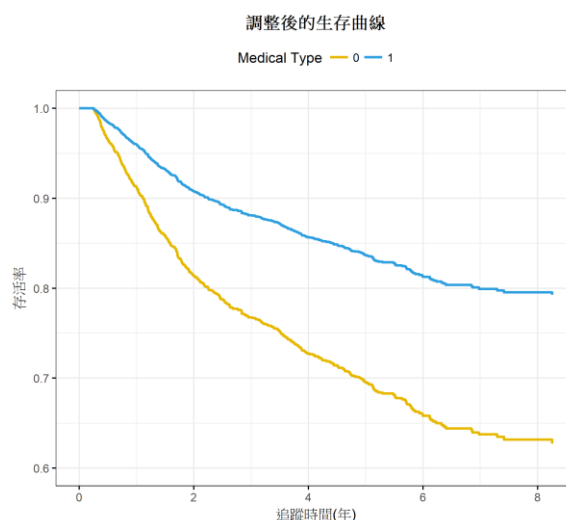


圖 4 經修正後不同就診方式的生存曲線
(註：0: 純西醫組，1: 中西醫組)

七、結論

從本篇論文的研究結果得知，在控制研究資料中的風險因子並考慮交互作用後，有使用中藥配合治療的中西醫組患者死亡風險低於純西醫組患者並達到顯著，亦即中西醫合併治療確實可提升大腸癌病患的存活率。

參考文獻

- [1] "衛生福利部國民健康署，國人死因統計" 取自於 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1776-113.html>。
- [2] 李芝嫻，"背痛病人使用中西醫情形之比較-以中部某地區醫院為例"，碩士論文，亞洲大學健康管理研究所，2016。
- [3] Y. T. Kuo, H. H. Liao, J. H. Chiang, M. Y. Wu, B. C. Chen, C. M. Chang, ... & H. R. Yen, "Complementary Chinese Herbal Medicine Therapy Improves Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Taiwan: A Nationwide Population-Based Cohort Study," *Integrative cancer therapies*, vol. 17, no. 2, pp. 1-12, 2017.
- [4] T. M. Li, Y. H. Yu, F. J. Tsai, C. F. Cheng, Y. C. Wu, T. J. Ho, ... & S. M. Huang, "Characteristics of Chinese herbal medicine usage and its effect on survival of lung cancer patients in Taiwan," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 213, pp. 92-100, 2018.

- [5] 廖國凱, "運用癌症登記資料庫進行西醫與中醫用藥之存活分析—以大腸癌為例", 碩士論文, 南華大學資訊管理學系, 2016。
- [6] 黃獻文, "以癌症登記資料庫探討中醫輔助療法對乳癌病患存活之影響", 碩士論文, 南華大學資訊管理學系, 2016。
- [7] "衛生福利部國民健康署 100 年版台灣癌症登記摘錄手冊-106 年修訂版" 取自於 http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Longform%20Manual_Official%20version_20171204_W.pdf。
- [8] M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie, "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation," *Journal of Chronic Diseases*. vol. 40, no. 5, pp. 373-383, 1987.
- [9] "衛生福利部國民健康署-癌症部位 ICD 編碼對照表" 取自於 <https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx?itemNo=cr.h.10&helperNo=ICD>。
- [10] R. A. Deyo, D. C. Cherkin, M. A. Ciol, "Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases," *Journal of clinical epidemiology*, vol. 45, no. 6, pp. 613-619, 1992.
- [11] "AJCC 7th Ed Cancer Staging Manual" 取自於 <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>。
- [12] D. R. Cox, "Regression Models and Life-Tables," *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. vol. 34, no. 2, pp. 187-220, 1972.