

## 一、中文摘要

本研究旨在探討老年人非小細胞肺癌第四期個案存活情況，應用 2011 年至 2014 年登錄於南部某醫學中心「癌症登記資料庫」資料，發現研究對象共 333 人。以 PASW 18.0 版作為資料工具，進行卡方檢定、Cox 迴歸、及 Kaplan-Meier 統計分析。結果發現性別、抽菸行為、日常體能狀態、組織型態、肋膜積水、治療方法則與選擇緩和照顧有相關。Cox 迴歸多變量分析中，在整體日常體能狀態及日常體能狀態 2 分、3 分及 4 分、整體治療方法、只有接受標靶治療、接受二項以上治療、有接受緩和照護，與肺癌存活天數有顯著差異。針對日常體能狀態 0-2 分個案臨床特徵進行分析，發現肋膜積水、治療方法，和有無接受緩和照護皆有顯著差異。將日常體能狀態 0-2 分個案治療方法分為只有接受標靶治療、只有接受化學治療、以及接受二項以上治療等三組進行比較，發現在診斷年齡分組和接受的治療方法有顯著差異。運用 Kaplan-Meier 存活率曲線分析發現，只有接受標靶治療中位數存活時間為 713 天；只有接受化學治療為 436 天；接受二項以上治療為 449 天。對數等級檢定 Log Rank (Mantel-Cox) 整體比較卡方統計量為 3.407，顯著性為 0.182，三組之間無顯著差異。希望本研究結果可以作為醫療人員提供給個案選擇治療方法，以及癌症診療團隊規劃治療計劃的一個參考依據。

## 二、英文摘要

The aim of this study was to investigate the factors that influence the survival of stage IV non-small cell lung cancer of elderly patients. I analyzed the cancer registry database of a medical center of south Taiwan for patients aged above 65 years old and diagnosed with non-small-cell lung cancer in 2011 to 2014. A total of 333 patients were identified. Data was analyzed by PASW version 18.0 for chi-square test, Kaplan-Meier, and Cox regression analysis. The results indicated that gender, smoking behavior, performance status, pathology type, and pleural effusion were associated with the selection of palliative care. Cox regression multivariate analysis demonstrated that Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 2, 3 and 4, the overall treatment, targeted therapy alone, receiving more than two anti-cancer treatment, and receiving palliative care had significant effect on survival. For ECOG performance status 0-2 group, presence of pleural effusion and option of anti-cancer treatment had significant effect on receiving palliative care. Age difference also has significant effect on anti-cancer treatment option for this group. Kaplan-Meier survival curve analysis demonstrated that the median survival of target therapy alone group was 713 days, chemotherapy alone was 436 days, and both treatment was 449 days. Log Rank (Mantel-Cox) test demonstrated that the overall chi-square statistic was 3.407 and significance was 0.182. There was no significant difference among the three groups. We hope the results of this study can be used as a reference for option of treatment for elderly non-small-cell lung cancer patients.

影響高齡癌症病人存活因素分析

研究成果報告

家庭醫學部主任 陳如意

## (一) 研究主旨：

檢視老年人非小細胞肺癌第四期個案對於治療選擇的差異、成效和存活情形，以及有無緩和照護相對於存活時間的影響。

## (二) 問題起緣、背景、範圍與現況

台灣已在 1993 年達「高齡化社會」，預估 2017 年老年人口比例超過 14%，為「高齡社會」；2025 年老年人口比例超過 20%，則為「超高齡社會」(台灣癌症防治網，2015)。到 2056 年時就可能增加至 37.5%，甚至迅速成為全球最老的國家(財團法人國家政策研究基金會，2012)。美國的研究顯示，癌症的發生與年紀相關，在未來的 20 年中，新的癌症診斷人數將會增加，預計到 2030 年，65 歲以上的個案占所有癌症個案的 70%(台灣癌症防治網，2015)。

2014 年國人十大死因死亡率以惡性腫瘤居首位，2014 年 65 歲以上死亡人數占 69.8%，較 2013 年增 0.7%，較 2004 年增 3.8%，呈現逐年遞增趨勢；死亡者平均年齡為 71.8 歲，較 2013 年增加 0.4 歲，死亡年齡中位數為 76 歲，與 2013 年相同。2014 年十大癌症順位如依死亡率排序第一位為氣管、支氣管和肺癌，死亡率為每十萬人口 39.2 人(衛生福利部，2015)。

肺癌種類分為小細胞及非小細胞肺癌，因非小細胞肺癌占所有肺癌 85%-90%，非常多數且與小細胞肺癌治療方法不同，預後也不同(American Cancer Society, 2016; 陳、洪、陳，2010)，本研究為求屬性一致，選擇非小細胞肺癌為研究對象。臨床上常見老年人非小細胞肺癌第四期的個案及家屬會考慮年紀大，身體無法承受積極的治療，又加上第四期治療效果差，所以常面臨選擇治療方法的抉擇。

目前無文獻探討罹患老年人非小細胞肺癌第四期存活分析，非小細胞肺癌多數為老年人且發現時多數是第四期，醫療人員對老人治療需特別細心整體性的評估，醫師也要由治療者的角色轉為關懷及醫療資訊提供者，在告知病情及治療計畫時都需要有學理根據才能轉化成為行動的重要醫療照顧手段(劉樹泉、江維鏞，2005)。

所以本研究依臨床所需分析某醫學中心癌症登記資料庫個案資料與相關病歷記

錄，探討老年肺癌第四期個案對於治療選擇的差異、成效、存活情形以及安寧療護的影響，希望結果分析可作為個案選擇治療方法，以及癌症診療團隊規劃治療計劃的參考依據。

### (三) 研究設計、過程與方法：

#### 1. 基本理論與範圍

非小細胞肺癌致死率很高的主要原因是大部分個案發現時已經是晚期，以致於無法有效的積極治療以提高存活率，以目前的醫療以及藥物並無法有效的治療，因此所有的治療皆是以緩和(palliative)病人症狀及維持病人的生活品質(quality of life)為目標(AJCC, 2016;陳等人，2010)。

在西元 1990 年代晚期肺癌的治療仍是以緩和治療以及支持性療法為主，一直到 2004 年研究發表，首次證實使用 cisplatin 化學藥物合併支持性療法，對晚期肺癌個案的存活率比只使用支持性療法（包括接受放射治療）有統計上顯著的進步（Spiro et al., 2004），中位數存活率增加了九個星期，這樣的結果讓腫瘤科醫師改變，開始接受化學治療可以對晚期肺癌的個案有幫助的觀念。

有一位研究者擷取國衛院健保資料庫 2003 年至 2010 年的資料，以 1,964 人使用單一化學治療為研究，其中男性共 1,419 人，占 67 %、女性共 545 人，占 33 %，年齡層分布以 60-79 歲占最多人數。將化學治療藥物處方分成三組，介紹使用以下藥物學名 gemcitabine 有 1,253 人，vinorelbine 有 336 人，docetaxel 有 375 人。結論為使用 vinorelbine 的治療這組存活期 31.4 週較高。

安寧療護是台灣癌症末期個案的一種主要的照顧模式，原專科醫師轉介至安寧療護的個案往往病況差且生命期有限，以及代表即將面臨死亡，而且往往會被延遲轉介至安寧照顧，也因此增加了安寧療護醫師選擇治療計畫的困難度。過去文獻指出，被轉介至安寧療護的個案，平均存活天數是 13 天。針對癌症個案轉介至安寧病房，中位數存活天數為 17 天，因此影響個案存活期(殷、邱、黃，2010;高等人，2011)。

Temel et al. (2010)針對肺癌轉移早期緩和醫療介入的研究中指出，接受早期緩和醫

療介入有更好的生活品質(98.0 % vs.91.5 %;  $p = 0.03$ );抑鬱症狀較少 (16 % vs.38 % ,  $p=0.01$ ) ;臨死前(end of life)的護理較佳 (33 % vs.54 % ,  $p= 0.05$ ) , 中位生存期較長 (11.6 個月 vs. 8.9 個月 ,  $p = 0.02$ )。

## 2. 運用資料之範圍

資料選取登錄於某醫學中心「癌症登記資料庫」的資料，為求研究對象一致性，選擇 2010 年 1 月至 2014 年 12 月，皆為腫瘤分期版本第七版資料，但因 2010 年 ECOG 及標靶治療皆未登錄資料庫，故無法取用。故申請 2011 年 1 月至 2014 年 12 月止(共 4 年)並以資料庫範圍去審閱病歷資料，將肺癌個案之資料篩出，瞭解其治療過程與成效，逐一進行內容分析。

## 3. 實驗收集資料之程序

為使資料收集順利，先徵得醫院主管單位同意，經過 IRB 審查通過後，取得人體試驗計劃同意函編號:VGHKS15-CT11-07。向癌症防治中心提出癌症登記資料庫申請辦法，透過醫院電腦整合資訊系統癌症診療的「癌症登記資料庫」彙整出資料。調出研究對象資料後，以 Excel 軟體進行年度別合併，各項變項予以註解及譯碼。配合病歷資料查詢，了解治療過程與成效。

為顧及個案隱私在進行資料分析前，進行個案資料去連結且僅供本研究使用。資料取得之檔案使用密碼管理，其餘規定皆依照人體試驗委員會之研究倫理辦法處理。

驗證資料萃取正確性為病歷資料初步萃取完成後，癌症登記資料庫依據標準作業文件內部審查 10 %，外部審查 5 %，經過驗證本研究資料正確率達 99 %以上，資料庫之資料為正確登錄之內容。

## 4. 分析進度及每一階段預期完成之項目

2016 年 2 月 3 日取得「癌症登記資料庫」彙整之資料，於 2016 年 12 月 31 日前完成卡方檢定、Cox 迴歸統計分析、Kaplan-Meier 存活率分析。

### (四) 研究進度及每一階段預期完成之項目

1. 研究母群體為利用南部某醫學中心「癌症登記資料庫」中，申請 2011-2014 年肺癌個案。

2. 選出非小細胞肺癌 $\geq 65$ 歲第四期新診斷個案，全部取用不做抽樣。
3. 排除不符合及個案數少無法統計分析之樣本，日常體能狀態評估(ECOG)資料沒有評估、不適用、資料不詳及細胞學分類有疑問者。

## (五) 研究發現及效果

### 1. 研究對象基本特性

2011 到 2014 年肺癌個案共 1220 人，年齡最小 16 歲，年齡最大 99 歲，其中包括非小細胞肺癌個案共 1,090 人占總個案數的 89.3%，小細胞肺癌個案共 95 人占 7.8%，其他個案共 35 人占 2.9%。年齡最小 22 歲，年齡最大 99 歲，非小細胞肺癌資料庫選出 2011 到 2014 年 $\geq 65$ 歲個案共 611 人，占 56.06%。個案基本資料如下表：

表 1 個案基本資料表

N=333

變項	個案數	百分比
診斷年度		
2011 年	68	20.4
2012 年	85	25.5
2013 年	81	24.3
2014 年	99	29.8
性別		
男	199	59.8
女	134	40.2
診斷年齡分組		
65-74 歲	146	43.9
75-84 歲	134	40.2
$\geq 85$ 歲	53	15.9
抽菸行為		
無	188	56.5
有	145	43.5
日常體能狀態評估(ECOG)		
ECOG 0 分	52	15.6
ECOG 1 分	161	48.4
ECOG 2 分	48	14.4
ECOG 3 分	37	11.1

## 2. 研究對象臨床特徵分析

從非小細胞肺癌新診斷 $\geq 65$  歲選出第四期個案共有 333 人，分為未接受緩和照護 178 人及有接受緩和照護 155 人。個案臨床特徵分類如下表：

表 2 個案臨床特徵一覽表

N=333

變項	個案數(%)			p 值
	未接受緩和照護	有接受緩和照護		
個案數	178	155		
性別	男	95 (53.4)	104 (67.1)	0.011*
	女	83 (46.6)	51 (32.9)	
診斷年齡分組	65-74 歲	88 (49.4)	58 (37.4)	0.063
	75-84 歲	67 (37.7)	67 (43.2)	
	85-99 歲	23 (12.9)	30 (19.4)	
抽菸行為	無	111 (62.4)	77 (49.7)	0.020*
	有	67 (37.6)	78 (50.3)	
日常體能狀態	0	39 (21.9)	13 (8.4)	<0.001***
	1	101 (56.7)	60 (38.7)	
	2	23 (12.9)	25 (16.1)	
	3	9 (5.1)	28 (18.1)	
	4	6 (3.4)	29 (18.7)	
組織型態	鱗狀上皮細胞癌	18 (10.1)	23 (14.9)	0.015*
	腺癌	155 (87.1)	118 (76.1)	
	無法分類	5 (2.8)	14 (9.0)	
肋膜積水	無	109 (61.2)	75 (48.4)	0.019*
	有	69 (38.8)	80 (51.6)	
治療方法	無	4 (2.2)	46 (29.7)	<0.001***
	只有接受標靶治療	73 (41.0)	25 (16.1)	
	只有接受化學治療	51 (28.7)	6 (3.9)	
	只有接受放射治療	1 (0.6)	16 (10.3)	
	接受二項以上治療	49 (27.5)	62 (40.0)	

\* $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ . \*\*\* $p < 0.001$ .

### 3. 研究對象 Cox 迴歸單變量(Crude)分析

從非小細胞肺癌 $\geq 65$ 歲選出第四期個案 333 人，利用存活分析 Cox 迴歸統計方法，依個案存活天數、存活狀態與各變項間做單變量的存活分析，觀察顯著水準及危險比

HR=hazard ratio，結果詳如下表：

表 3 個案 Cox 迴歸單變量分析

N=333

變項	單變量(Crude)			
	HR	95% CI for HR	p 值	
性別				
	男			
	女	0.614	0.472- 0.798	<0.001***
診斷年齡分組			<0.001***	
	65-74 歲			
	75-84 歲	1.339	1.012- 1.773	0.041*
	85-99 歲	2.262	1.588- 3.221	<0.001***
抽菸行為	無			
	有	1.889	1.462- 2.440	<0.001***
日常體能狀態			<0.001***	
	0			
	1	1.201	0.803- 1.797	0.372
	2	3.329	2.083- 5.321	<0.001***
	3	4.347	2.637- 7.167	<0.001***
	4	8.584	5.168-14.257	<0.001***
組織型態			0.002**	
	鱗狀上皮細胞癌			
	腺癌	0.603	0.414- 0.877	0.008**
	無法分類	1.185	0.656- 2.141	0.573
肋膜積水	無			
	有	1.310	1.017- 1.688	0.036*
治療方法			<0.001***	
	無			
	只有接受標靶治療	0.162	0.109- 0.242	<0.001***
	只有接受化學治療	0.186	0.119- 0.289	<0.001***
	只有接受放射治療	0.890	0.503- 1.575	0.689
	接受二項以上治療	0.190	0.130- 0.278	<0.001***
接受緩和照護	無			
	有	2.863	2.199- 3.727	<0.001***

\* $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ . \*\*\* $p < 0.001$ . HR=hazard ratio 危險比  
 CI=confidence interval 信賴區間

#### 4. 研究對象 Cox 迴歸多變量(Ajusted)分析

進一步以存活分析 Cox 迴歸統計方法，針對單變量分析有顯著差異的變項再進行多變量存活分析，觀察顯著水準及危險比 HR=hazard ratio，結果如下表：

表 4 個案 Cox 迴歸多變量分析 N=333

變項	多變量(Crude)		
	HR	95% CI for HR	p 值
性別			
男			
女	0.828	0.568-1.208	0.327
診斷年齡分組			0.294
65-74 歲			
75-84 歲	0.731	0.435-1.229	0.238
85-99 歲	0.805	0.318-2.038	0.647
抽菸行為			
無			
有	1.280	0.888-1.845	0.186
日常體能狀態			<0.001***
0			
1	1.300	0.852-1.984	0.223
2	3.629	2.208-5.964	<0.001***
3	2.591	1.481-4.533	0.001***
4	5.616	3.174-9.935	<0.001***
組織型態			0.082
鱗狀上皮細胞癌			
腺癌	0.890	0.576-1.376	0.601
無法分類	1.659	0.889-3.096	0.112
肋膜積水			
無			
有	1.116	0.848-1.470	0.433
治療方法			0.045*
無			
只有接受標靶治療	0.505	0.306-0.834	0.008**
只有接受化學治療	0.597	0.343-1.040	0.069
只有接受放射治療	0.945	0.505-1.766	0.858
接受二項以上治療	0.513	0.310-0.847	0.009**

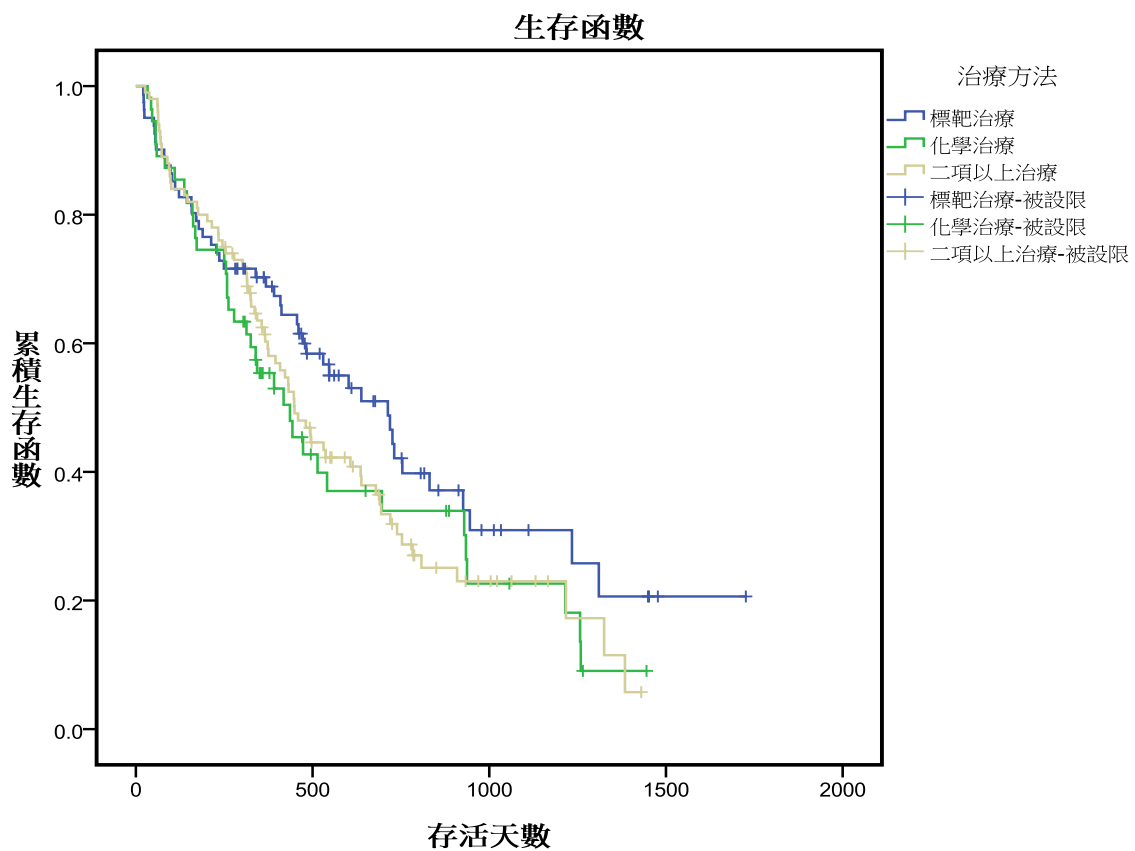
接受緩和照護	無			
	有	2.429	1.731-3.407	<0.001

\* $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ . \*\*\* $p < 0.001$ . HR=hazard ratio 危險比  
 CI=confidence interval 信賴區間

### 5. Kaplan-Meier 存活率曲線分析

運用 Kaplan-Meier 存活率曲線統計分析各種治療方法的存活期，結果如下圖：

圖 1 治療方法與存活天數



### (六) 討論

從非小細胞肺癌  $\geq 65$  歲選出第四期個案 333 人，以個案有無接受緩和照顧為依變項，兩組相比較結果發現與性別、抽菸行為、日常體能狀態、組織型態、肋膜積水、治療方法皆與選擇緩和照顧有顯著差異(表 2)。

利用存活分析 Cox 迴歸統計方法，依個案存活天數與各變項間做單變量(Crude)存活

分析，觀察顯著水準及危險比，結果與性別-女性、診斷年齡分組、75-84 歲、85-99 歲、有抽菸行為、整體日常體能狀態，日常體能狀態 2 分、3 分、4 分、整體組織型態、組織型態腺癌、有肋膜積水、治療方法、只有接受標靶治療、只有接受化學治療、接受二項以上治療、有接受緩和照護皆與肺癌存活率有顯著差異(表 3)。

針對單變量分析有顯著差異的變項進行多變量存活分析，觀察顯著水準及危險比，結果多變量(Ajusted)顯著水準整體日常體能狀態及日常體能狀態 2 分、日常體能狀態 3 分、日常體能狀態 4 分、整體治療方法、只有接受標靶治療、接受二項以上治療、有接受緩和照護，與肺癌存活率有顯著差異(表 4)。

用存活率曲線統計分析方法，統計出只有接受標靶治療這組中位數存活時間為 713 天(23.77 個月)，95 %信賴區間 508.625-917.375 天(16.95-30.58 個月)，一年存活率 70.3 %，二年存活率 46.6 %;只有接受化學治療這組中位數存活時間為 436 天(14.53 個月)，95 %信賴區間 292.235-579.765 天(9.74-19.33 個月)，一年存活率 55.4 %，二年存活率 33.9 %;接受二項以上治療這組中位數存活時間為 449 天(14.97 個月)，95 %信賴區間 370.727-527.273 天(12.36-17.58 個月)，一年存活率 62.5 %，二年存活率 31.9 %。對數等級檢定 Log Rank (Mantel-Cox)整體比較統計量為 3.407，治療方法三組之間的顯著性為 0.182，大於顯著水準 0.05，在存活率上無顯著差異。(圖 1)

#### (七) 結論及建議

與年輕人比較，老年人肺癌合併其他共病的發生率較高，年齡本身若再加上第四期可能會影響癌症治療的決策，治療指引提及晚期可以考慮支持療法，文獻上很少提到六十五歲第四期個案治療的存活分析，全球朝向高齡化社會，非小細胞肺癌在中年人及老年人的年齡仍會遇到，根據我們的結果日常體能狀態 0-2 分的分析，診斷年齡分組與接受的治療方法有顯著差異，統計出只有接受標靶治療這組中位數存活時間為 713 天(23.77 個月)，只有接受化學治療這組中位數存活時間為 436 天(14.53 個月)，接受二項以上治療這組中位數存活時間為 449 天(14.97 個月)，對數等級檢定 Log Rank (Mantel-Cox)整體比較統計量為 3.407，顯著性為 0.182，三組之間無顯著差異。雖然統

計上沒有達到有意義差別，但老年人非小細胞肺癌第四期個案臨床可以選擇接受標靶治療及推動早期轉介緩和醫療，讓個案有較長的生存期及更好的生活品質。

老化成為老年個案退化的標籤，對老人治療需細心整體性的評估，醫師也要由治療者的角色轉為醫療資訊提供者，這些都是要根據學理轉化成為行動的重要醫療照顧手段(劉、江，2005)。醫療人員可以藉由統計的分析結果作為個案選擇治療方法，以及癌症診療團隊規劃治療計劃的參考依據，尤其是將日常體能狀態(ECOG)參考值列入治療計劃指引及醫師開立醫囑的提醒畫面。