

口腔癌復發因素探討-以南部某醫學中心為例

Exploring Factors Associated with Oral Cancer Recurrence: A Case Study of a Medical Center in Southern Taiwan

連春紅¹

私立崑山科技大學 房地產開發與管理系 教授

chlien@mail.ksu.edu.tw

李政峯²

國立高雄科技大學 企業管理系 特聘教授

jfllee@nkust.edu.tw

李季樺³

國立高雄科技大學 企業管理系碩士在職專班 研究生

j111257105@nkust.edu.tw

摘 要

癌症是國人十大死因的第一位，以蟬聯國人死因第一名 41 年，所以癌症的嚴重性可想而知。對於癌症治療的成效，最看重的就是癌症存活率與復發率，本研究利用癌症登記資料庫，探討造成復發的相關因子，並以男性死亡排行第四位，癌症死因第六位之口腔癌為例進行分析。本研究利用邏輯斯迴歸與卡方檢定來探討，影響癌症復發率的相關因子，這些相關因子由癌症登記資料庫所登錄之欄位撈取，並透過專家問卷的方式，經由臨床主治醫師的認定，針對臨床認定是復發因子的欄位特別進行分析。研究結果的驗證，可合併共同判斷得到相關結論，因本篇研究限制，可能結果與臨床既定印象不太相符合，可將結果回饋給臨床主治醫師，經由臨床主治醫師的輔助討論，希望可以發現改善的部分與應注意的項目，進而提升醫療服務品質，對口腔癌病人達到更好的治癒率，提供病人擁有更好的生活品質。

關鍵詞：癌症、口腔癌、復發、邏輯斯迴歸、卡方檢定。

Keyword: Cancer, Oral Cancer, Recurrence, Logistic Regression, Chi-Squared Test

1. 緒論

1.1 研究背景

癌症，俗稱惡性腫瘤，基因突變是癌症發生的一個主要機制，這些突變可能導致細胞喪失對生長的正常調節，是一種異常細胞不受控制的增生分裂，造成器官組織病變而引發各種症狀之不適，導致最後的器官功能喪失，更嚴重者會轉移到身體的其他遠距離器官，危及生命。依每年度國民健康署之公告死因分析，癌症為國人的十大死因之首，在 2023 年最新統計之 2022 年國人死因，癌症已蟬聯 41 年的榜首，佔 2022 年總死亡人數的 24.9%，可見癌症之嚴重性。

死因別	死亡人數 (人)		死亡率 (每十萬人口)		標準化死亡率 (每十萬人口)	
	總數	年增率 (%)	總數	年增率 (%)	總數	年增率 (%)
所有死亡原因	208,438	13.2	893.8	13.9	443.9	9.5
1. 癌症	51,927	0.5	222.7	1.2	116.0	-1.8
2. 心臟疾病(高血壓性 疾病除外)	23,668	8.3	101.5	9.0	47.8	4.8
3. 嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19)	14,667	1,536.9	62.9	1,547.4	28.6	1,365.5
4. 肺炎	14,320	5.7	61.4	6.4	26.3	3.8
5. 腦血管疾病	12,416	1.9	53.2	2.6	25.1	-0.3
6. 糖尿病	12,289	7.3	52.7	8.0	24.7	3.7
7. 高血壓性疾病	8,720	10.6	37.4	11.3	16.3	7.2
8. 事故傷害	6,953	2.6	29.8	3.3	20.0	0.2
9. 慢性下呼吸道疾病	6,494	4.1	27.8	4.8	11.8	1.6
10. 肝炎、腎病症候群 及腎病變	5,813	6.3	24.9	6.9	11.3	3.5

圖 1-1 111 年國人十大死因(資料來源：衛生福利部-統計處)

癌症發生的原因是多面向的，包含：遺傳因素、環境因素、生活不良行為、病毒感染等。這些原因在 1979 年，行政院衛生署準備建立癌症防治工作，並發布行政命令：醫院病床有 50 床以上者需要建置癌症登記系統，並規定醫院需申報新診斷的癌症個案之相關資料，如基本公衛之流行病學的資料、癌症個案之診斷、癌症之各項治療，延伸到現今還有針對特定癌別，登錄特定癌症發生因子。自 1996 年起，由衛生署委託「癌症登記中心」進行癌症資料的收集，建立長期且完整正確的癌症資料庫，提供主管機關、國內外學術機構、醫院研究參考，促進癌症防治的進步，提升國人的健康為首要任務。

癌症防治法於 2003 年 5 月 21 日公布，癌症防治法之第十一條「為建立癌症防治相關資料庫，癌症防治醫療機構應向中央主管機關所委託之學術研究機構，提報新發生之癌症個案與期別等相關診斷及治療資料。」。依此法於各全國醫院進行登錄資料之領有考試認證執照人員，統稱為癌症登記師。並於 2022 年行政院公告各主管機關核發之認可之證照下，將癌症登記技術人員認證載明在衛福部國健署之核發證照。

癌症復發 (Cancer Recurrence) 是指在治療完成後，原本被認為已經被控制或消除的癌症細胞重新出現或重新增長。換言之，病人在治療後一段時間內發現相同或相似的癌症病情再度出現，但癌症登記師需台灣癌症登記中心 (TCDB) 所公告之公文進行編碼，參考依據為美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute, NCI) 的監測、流行病學和結果 (SEER) 中的實體腫瘤規則 (Solid Tumor Rules) 來進行編碼，確定此癌症是否屬於復發、疾病進展、甚至應該歸類為新發癌症。

癌症復發可能發生在原本發生的部位，也可能新發在身體其他組織器官。復發可能是局部的，僅限於原來的診斷部位，也可能是轉移性的。癌症復發的原因可能是由於殘留的癌細胞未能被完全清除，或是原來的治療未能有效消除所有癌症細胞。癌症復發可能需要進行進一步的治療，這可能包括手術、放射線治療、化學治療、標靶治療、免疫療法、賀爾蒙治療等。然而，癌症復發的治療難度可能會比初次治療更大，因為復發的癌症細胞可能對治療產生抵抗，或者具有不同的特性。所以預防復發也是治療的一個重要目標，通常需要病人遵循醫生的建議，保持健康的生活方式，並進行定期的追蹤檢查。若病人確實配合醫療人員，密切追蹤，達到及早發現復發跡象，就能採取適當的治療，提高存活率。也為此，關切癌症復發率在臨床上是重要的議題。

1.2 研究動機

本文以國人十大死因之口腔癌為主，由國民健康署公告統計處死因統計結果，2022 年口腔癌為男性排名第四位死亡率之癌症，癌症死因排名第六位。口腔癌防治理應該最容易被診斷也最容易看到治療成效，但國人的排斥就醫，遠離菸、酒、檳榔，都不容易解決的，只能加強國人對口腔癌的清楚認識，宣導癌前病變，致力口腔癌篩檢：

美國國家生物技術資訊中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 分析，約有 20% 口腔癌個案在診斷治療後，依然會出現復發的狀況；Boysen et al. (1992) 提出 76% 的口腔癌個案在治療後前兩年會復發，Sasaki et al. (2011) 也提及口腔癌會有 86% 的復發率在第一年會發生。即使如此，在治療後的積極追蹤狀況下，Zatterstrom et al. (2014) 依然會有 78% 的口腔癌個案復發，所以復發在口腔癌是發生率非常高的癌別。

在臨床上，癌症復發後的治療方式就是再次手術，或者再次進行放射線治療、化學治療，等於提升風險，降低生活品質，增加死亡率。在生活品質的部分對於口腔癌是十分重要，因為口腔癌主要治療為手術，手術後的後遺症可能會造成流口水、嘴巴無法緊閉、無法開口吃東西，真的會大大影響病人情緒，甚至可能造成外觀上的極大改變，病人無法接受而結束生命等，故如何降低復發率，避免病人心理的二次衝擊是非常重要的。

再者，台灣既有的文獻皆是探討口腔癌治療與基因或分子的相關性，較少有文獻使用資料庫的資料來研究口腔癌復發機率，也無研究探究癌症登記欄位與口腔癌復發之相關性探討，本論文擬補足這方面的缺口。在此列舉幾篇文獻，如陳珮吟等 (2021) 研究相關萃取物藥物之抑制分子機制對於口腔癌治療的影響；林孟瑾等 (2016) 研究調控細胞培養進而抑制腫瘤生長等文獻，皆與細胞、基因分子相關。詹日全等 (2007) 提出治療方面與復發率、存活率相關之文章，裡面探討了相關腫瘤位置，治療方式與手術邊緣，重建等。

時至今日，口腔癌的復發機率是否仍然如先前研究所示，具有相同或類似的因素，值得進一步探究。故本論文動機由來，希望從癌症登記資料庫中，透過經國家考試認證的癌症登記師，所登錄之資料庫進行比對分析，找出所登錄之欄位與癌症復發關聯性，進而找出最相關的因素，有效預防與降低復發率，甚至可以降低死亡率的方式。

當然在臨床上，病人的狀況並不是固定可控制的，若能從數據分析面向，找出最相關的因子，並與臨床醫師討論，找出最符合病人、對病人對適當的治療計畫與提供相關衛教，達到提高存活率與降低復發率的目的。

1.3 研究目的

口腔癌的發生率在台灣人來說，致癌因子為國人熟知的三害：抽菸、喝酒、吃檳榔，葛應欽(1995)研究指出，同時有抽菸、喝酒、吃檳榔的人比平常人罹患口腔癌的危險機率为 123 倍，只抽菸與喝酒的人也比平常人罹患口腔癌的危險機率高 89 倍，可見菸、酒、檳榔為致癌因子之嚴重性。

由於復發率的資料為二元變數(binary variable)，不可使用一般的迴歸分析，且因癌症登記資料庫的變數多為類別變數，如菸、酒、檳榔使用狀況，淋巴結外侵犯，淋巴轉移狀態等，所以本論文擬使用邏輯斯迴歸模型(Logistic Regression Model)與卡方檢定來討論復發率與資料庫中的登記資料之間的關聯性，從中找到關鍵的變數，以做為臨床醫療之參考。邏輯斯迴歸在既有的醫學文獻上已有相關應用，如 Wang et al. (2012) 研究使用邏輯斯迴歸模型，找出口腔癌復發之的因子為抽菸習慣與病人年紀有關，年紀較大、抽菸習慣嚴重的病人，復發率較高，有達 35.5%。Kowalski et al. (1999) 利用邏輯斯迴歸模型研究找出，若腫瘤長的位置超過中線，淋巴轉移至對側等，都會影響口腔癌的復發，所以手術中對側淋巴的廓清也可以有效的預防復發。

基於上述之文獻可知，癌症的復發與癌症登記資料庫上的收錄欄位，數據相關，因癌症登記作業為當年度，需登錄前一年度新診斷之癌症個案，故本研究屬於回溯性之病歷回顧，並利用高醫癌症中心-癌症登記資料庫，撈取口腔癌資料，再搭配邏輯斯迴歸模型方法，來探討癌症病人復發率與癌症登錄之 115 個欄位關聯性，期望以資料庫探討實際上影響南部口腔癌復發率之因素，並回饋給臨床單位，適時的調整治療或衛教方式，此為本論文的主要研究目的。

1.4 研究步驟與流程

本篇論文將由下列步驟，進行相關數據之研究，找出癌症登記資料庫與復發率之關聯性：

第一步驟：進行專家調查，針對衛福部-國健署公告癌症登記長表摘錄手冊的 115 個欄位，諮詢本院負責治療口腔癌之各科醫師，包含耳鼻喉科醫師、口腔顎面外科醫師、血液腫瘤科醫師，進行選擇影響復發相關之欄位勾選。希望透過專家的問卷勾選，找出臨床照護醫師認知中，與復發最相關之欄位，以便執行進一步的統計分析。

第二步驟：由高醫-癌症中心-癌症登記資料庫撈取口腔癌病人欄位資料，撈取區間：2011-2021 年個案，因目前國民健康署個案存活率只回饋到 2018 年，故 2019-2021 個案，撈取出為復發個案則為比對使用。資料經由去辨識，並符合高醫-人體試驗審查委員會之規定申請資料原則。

第三步驟：整理癌症登記個案資料，隨機抽樣，並進行關聯性比對，比對臨床各科別主治醫師，覺得可能影響復發之欄位，並與實際已登錄復發率、死亡率進行卡方檢定與邏輯斯迴歸分析。

結果分析：針對比對結果，進行數據分析，經由數據分析以後，再進行個案實務的分析，並回饋給臨床主治醫師，期望可以探討出針對病人，有效降低復發率之關鍵因素。



圖 1-2 研究流程圖

2. 文獻探討

2.1 口腔癌與治療

究竟什麼是癌症呢?National cancer institute(NCI)解釋,細胞不規則的生長並擴散到身體其他部位的一種疾病,正常的人體會有很自然的細胞淘汰,也就是所稱的細胞分裂,當細胞老化或受損死亡,將會有新的細胞取代。

但在異常的細胞或者受損的細胞分裂下,可能繁殖生長出與原先不同的細胞,造成結塊,也就是俗稱的腫瘤,在未組織確診前,腫瘤有可能為良性,僅做基本處理即可,但一定需要做處理,不然也可能會有轉化成惡性的狀況;腫瘤也有可能為惡性,也就是癌症,不同位置、部位、器官的癌症都有其特別的治療準則。

在台灣癌症治療準則,通常以 National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Guidelines 為主,經由財團法人國家衛生研究院癌症研究所—臺灣癌症臨床研究合作組織 Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG)中的癌症診療品質認證作業計畫規定,基準 2.1 癌症防治醫療機構應依據實證醫學並經由院內共識制訂常見癌別之診療指引,且據此制定治療計畫書執行後續臨床診療,故每間醫院每年皆需要針對自己的癌症類別,修訂屬於自家醫院的治療指引準則。由於本篇針對口腔癌進行研究與探討,故以下皆以口腔癌為探討研究。口腔癌的判定都是以病理報告確診,由切片或者手術判定,最主要的惡性病理組織型態為鱗狀上皮細胞。當然在型態上也會有分級分化的差別,分為分化差、分化中度、分化佳,以分化程度而言越差者,則手術後的預後也會較差。在口腔癌原發部位的部分,主要好發在上下內外唇、舌、上下牙齦、口底部、硬顎、頰黏膜、白齒後三角區,其中以舌側癌與頰黏膜癌為主,可能原因為台灣的菸、酒、檳榔盛行,造成的黏膜組織刺激、破損、潰瘍導致細胞病變,除積極面對自我病灶的病人外,一些病人的不適感不足,也因為外觀導致面容極大的變化,排斥至醫院治療,久而久之則到醫院診斷時已是非常嚴重的癌症狀態。

在癌症治療前,最重要的是癌症的分期,口腔癌的分期基本上是以原發腫瘤的大小 T,頸部淋巴結是否轉移 N,遠端是否有轉移 M,由三項組合去判斷分期組合。The American Joint Committee on Cancer (AJCC)推出的第八版分期準則,是目前全世界大部分癌症所使用之依據,台灣的口腔癌也使用 AJCC 8th 進行分期,(Zanoni, Patel, & Shah,2019)提到,第八版的口腔癌分期主要透過合併腫瘤深度與腫瘤大小進而判斷原發腫瘤 T 的部分,淋巴轉移 N 的部分也納入了是否有淋巴結外侵犯進行判斷,由這些改變可以更有系統性的對癌症治療後預測。

治療上由戴世光與張學逸(2002)醫師提出,口腔癌手術切除加做頸部淋巴廓清是提倡的治療方式,但手術與否,跟以下原因皆有相關,故在手術前都會評估下列狀況,是否可以手術:1.口腔癌的腫瘤大小,在梁錦榮與陳大為(2000)研究發現,因腫瘤過大影響無法開刀,導致只能接受化學治療與放射治療,大多數病人皆預後不太理想,故腫瘤大小為影響是否開刀之因素。2.陳淑卿(2007)病人術後是否會影響到生活品質,對與生活經驗的探討,李雅婷(2012)癌症病人術後可能影響到就業狀況,身體功能等也是即為重要的因素。3.家中的家屬支持狀況,確實也會影響手術與否,關昀珮等(2011)提到社會支持的介入會改善減緩焦慮,詹佳芸(2021)除了家庭支持外,民間非醫療單位的介入也可以有效改善支持壓力。4.病人心理,在陳淑卿與林佳靜(2008)提到口腔癌病人術前針對手術的焦慮憂慮,手術後的容貌改變,傷口照護等都會有影響。

故在手術前進行評估,確認癌症狀態可以手術後,臨床醫師將會預約看診並詳細確認病人心理狀況,家庭支援,術後傷口照護與容貌可能會有極大的變化等狀況,待病人與家屬確認,即可手術。口腔癌在手術後,臨床醫師會經由病理報告所描述之腫瘤侵犯狀況,再做術後的治療確認,是否要在術後再額外接受治療,如(Huang & Sullivan, 2013)研究手術後再額外加入化學治療或放射治療,皆是特別有效用的。

在現今治療技術暴風式成長的年代,各種新技術的治療層出不窮,有些針對頭頸癌的新治療,Chan et al. (2015)提出免疫治療與標靶治療,對口腔癌與頭頸癌皆為有效的研究證據,甚至目前還有各家醫院的臨床醫師參與的人體試驗計畫,持續針對符合收案條件的病人,推薦病人接受人體試驗,期望在未來可以發展出如乳癌般,針對性的基因治療,達到更有效用、更精準的控制口腔癌病情。。

2.2 口腔癌的復發

癌症的復發是癌症治療上的一個最需要預防的方式,在癌症病人經歷了一段完整的治療以後,通常醫師都會視病理報告上的資訊再給予適當的補充治療,以達預防復發的目的。

什麼復發呢?一般在癌症病人完整治療以後，癌症的狀況消失，不論是在病理組織上的確認，影像報告上的認定，都是經過一段無病的存活期後，再次被診斷出癌症。

當然在復發的定義上，台灣以 The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)所公告之 Solid Tumor Rules 去做為判斷依據，若依照 Solid Tumor Rules 去判斷屬於多發性癌別者，即不應歸類在復發。但排除非多發性癌症，病理確診為相同組織型態，即可分類出屬於癌症復發的狀態，共可分為三大類：1.發生在原發部位相同的癌症，屬於局部復發，2.在原發部位附近，接近原發部位而確診的癌症，屬於區域復發，3.發生在遠端身體的部位，屬於遠端復發。以上皆屬於復發。

故在不同的復發狀態下，醫師也是會給予不同的治療方式，在口腔癌針對局部復發者，若無淋巴轉移與遠端轉移，基本上給予再次手術即可。區域復發，針對被侵襲的地方手術外，也會評估有無淋巴轉移與遠端轉移，若無轉移，也會考慮給予病人化學治療或者放射治療。遠端轉移的復發，則會考慮病人狀況，針對遠端轉移的部位，給予緩和性的化學治療或放射治療，減緩遠端部位的影響。

早在 2010 年所刊登在 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery，經由 Scott et al. (2010)研究的復發後的補救治療可得知，口腔癌首次治療前的癌症期別判斷，與治療後可能復發狀況有相關，晚期的口腔癌治療預後的存活率甚至因為可能復發的影響，剩下 35%-45%。當年的手術為防止癌症復發，都會大範圍切除腫瘤與鄰近組織與器官，因治療的進步，現今改以切除小範圍腫瘤與周邊組織，經由危險因子的評估，給予輔助性的放射線治療或者化學治療，期望可以改善因口腔癌手術影響到病人生活品質。

2.3 癌症登記

甚麼是癌症登記，簡單來說，一個癌症病人的整個治療過程都屬於癌症登記所需要登錄的：1.包含了一開始，病人進入醫療院所看診，醫師開始懷疑病人為癌症，使用了很多疑似的字眼，只要符合申報規則都需要視為最初診斷日。2.懷疑病人為癌症之後，所需要做的檢查，包含抽血相關的檢驗，影像相關的檢查，這些也都需要做判斷，並登錄醫師依檢驗檢查所判定的癌症臨床分期。3.當臨床分期判定以後，後續開始安排治療規劃，依照各家醫院的癌症治療準則，與病人和家屬進行良好的溝通、解釋病情以後，說明該如何治療，可能需要透過手術、化學治療、放射治療、賀爾蒙治療或類固醇治療、免疫藥物治療、骨髓或幹細胞移植或內分泌處置、標靶藥物治療、甚至可能病人狀況很差者或病人不願治療者，提供緩和治療。4.當治療結束以後，醫師依然會追蹤病人的狀況，癌症是否已經被治癒?癌症是否又復發?這些也都是癌症登記所需要登錄之欄位。5.當資料登錄後，每季需上傳至台灣癌症登記中心(TCDB)，進而提供國家每年度的癌症新發個案分析，如癌症時鐘、存活率等…。

因 2003 年所通過之癌症防治法，第十一條所規定「為建立癌症防治相關資料庫，癌症防治醫療機構應向中央主管機關所委託之學術研究機構，提報新發生之癌症個案與期別等相關診斷及治療資料。」故全台灣醫院皆以此法再進行申報癌症新發個案資料。由 1979 年衛生署行政命令，要求 50 床以上醫療院所所開始登錄的 20 欄位，2007 年的 95 欄位，2011 年的 114 欄位，2018 年的 115 欄位，至今 2023 年所使用 2018 年持續修改的 115 欄位進行癌症個案的資料登錄。

2.4 邏輯斯迴歸

邏輯斯迴歸是線性迴歸中的延伸分析應用，主要探討的是依變數為類別變數，尤其適合在分成兩類的變數，是或否、有或無、非 1 則 0，在自變數的部分，邏輯斯迴歸則是沒有限制，可以是類別變數也可以是連續變數。

(Tolles & Meurer, 2016)提出一篇邏輯斯迴歸文章，此篇文章探討，使用邏輯斯迴歸，將病人特徵與結果進行討論。邏輯斯迴歸是用來預測或尋找事件相關或影響事件的資訊、特徵來估計事件發生的機率。邏輯斯迴歸可以顯示正在評估的各種因素中，與哪一個因素的關聯性最強，並找出潛在影響程度的衡量標準。它還具有「調整」混雜因素的能力，包含其他預測變數和結果相關的因素，因此對預測變數的影響測量不會因其他因素的影響而被誤判。

Simon et al. (2020) 在 Journal of Clinical Epidemiology 發表了一篇，這幾年來全球都在研究的機器學習，用邏輯斯迴歸來探討與機器學習下的預測臨床慢性疾病的文章，此篇探到的慢性病包含：心血管疾病、慢性腎臟病、糖尿病、高血壓，研究結果顯示，邏輯斯迴歸預測出來的準確性並不低於機器學習所預測出來的結果，探究因為文章所預測臨床致病因子相對單純，所以很適合邏輯斯迴歸，與本研究預測因子相同，皆屬於較單純的致病因子。

曾文博、周惠點、邓虹(2022)發表了一篇使用邏輯斯迴歸探討急性心肌梗塞的死亡個案原因分析，也非常適合使用類別變數來做分析，其中針對了無效的溝通、因病歷書寫不當造成誤判嚴重程度、甚至是影響到病人的醫療相關行為誤判，導致病情加重，造成病人死亡，此篇論文是由司法鑑定相關單位進行探討，回顧病人病歷找到原因，也是邏輯斯迴歸較近一篇文章在醫學上的應用。

3. 研究方法

本研究資料來源為高雄醫學大學附設中和紀念醫院癌症中心之癌症登記資料庫自 2011 年至 2021 年，由癌症登記資料庫中資料共 115 欄位中，挑選經由專家調查後可影響因變數-復發之欄位(如診斷年齡、原發部位、臨床分級分化、腫瘤大小、神經侵犯、淋巴管及血管侵犯、整併分期、原發部位手術切緣距離、抽菸、吃檳榔、喝酒、病理報告中的腫瘤深度等…關鍵性的因素)總樣本資料共有 4066 筆。因分析資料需經由可分析分類，故排除資料不詳者共 974 筆，經由初步統計分析，其結果無法實證，進行再次隨機抽取自母體樣本 300 筆資料，復發個案與無復發個案約佔 2:3 進行邏輯斯迴歸分析與卡方檢定。

3.1 資料來源與研究樣本篩選：

- 一、資料來源：資料來源高雄醫學大學附設中和紀念醫院癌症中心癌症登記資料庫。
- 二、研究樣本：本研究對象為癌症登記資料庫內 2011 年至 2021 年口腔癌個案。
- 三、樣本選取與篩選欄位：1.因樣本數多，又因癌症登記手冊有改版過(於 2017 年、2019 年、2023 年皆有更新)，怕有誤差，故使用隨機抽樣的方式撈取個案數。2.經隨機抽樣後的個案數，將資料欄位回顧病歷資料後，將欄位補正補齊後，去辨識(符合高醫-人體試驗審查委員會之規定申請資料原則)。3.經由臨床主治醫師專家問卷的方式，由主治醫師勾選會嚴重影響復發狀態的癌症登記欄位，並統計結果後，留下 80% 醫師所選取之欄位。
- 4.統整後，即為本篇研究之樣本，用以後續分析使用

高雄醫學大學附設中和紀念醫院
Kaohsiung Medical University Chang-Ho Memorial Hospital
人體試驗審查委員會
Institutional Review Board

807 高雄市三民區自由一路 100 號
No.100, Tzuyu 1st Road Kaohsiung 807, Taiwan
TEL: 886-7-3121101 ext.6646, 886-7-3133525
FAX: 886-7-3221466

人體研究新案同意證明書

計畫中文名稱：口腔癌復發機率之相關因素分析
計畫主持人：李季輝
共同及協同主持人：NA
研究人員：NA
機構名稱：高雄醫學大學附設中和紀念醫院
經費來源：自籌
IRB 編號：KMUHIRB-E(I)-20240145
核准日期：2024/03/22
計畫執行期間：2024/03/22 - 2024/12/31
本同意書有效期限：2025/03/21
計畫書：第 1 版，2024/02/08
*免除受試者書面同意

未預期事件或藥品嚴重不良反應通報、後續定期追蹤之程序及應注意事項，請參閱背面。

高雄醫學大學附設中和紀念醫院
第一人體試驗審查委員會
主任委員 顏學偉

2024 年 03 月 22 日

Approval of Clinical Trial/Research

Protocol Title: Analysis of Factors Related to Oral Cancer Recurrence Probability
Principal Investigator(s): Chi-Hua Li
Co-Investigator(s): N/A
Researchers: N/A
Institution: Kaohsiung Medical University Chang-Ho Memorial Hospital
Source of Funding: Self-financing
IRB Number: KMUHIRB-E(I)-20240145
Approval date: 2024/03/22
Duration of Approval: 2024/03/22 - 2024/12/31
An interim report: 2025/03/21
Protocol: Version 1, 2024/02/08
*Waiver of subject informed consent.

See the back of this page for the procedures for reporting unanticipated problems, adverse reactions, or interim, and other important notes.

Hsueh-Wei Yen
Chairwoman
Institutional Review Board I
Kaohsiung Medical University
Chung-Ho Memorial Hospital

圖 3-1 人體試驗同意證明

3.2 研究變數之定義

一、應變數

依據癌症登記資料設定應變數為二類：無復發個案，值為「0」；有復發個案，變數值為「1」，為單類別資料。

二、自變數

本研究所選定之自變數經專家問卷後的選取變數，分成三大類：

- (一) 疾病特徵：因口腔癌病人最主要治療為手術，故將原發部位、腫瘤大小、神經侵犯、淋巴血管侵犯、整併分期、手術切緣距離、腫瘤深度分類為疾病特徵。
- (二) 治療方式：口腔癌個案是否有手術，手術後是否會依特定因子再加做化學治療或者放射治療，甚至為化學治療加放射治療，此分類為治療方式。
- (三) 致病因子的探討：經長期研究，菸、酒、檳榔為致病高危險因子，用以探討實際上對個案的復發是否產生影響，葛應欽等(1995)高醫教授提出相關研究，若個案同時有菸、酒、檳榔的習慣，較不菸、酒、檳榔者，有 123 倍機率得到口腔癌，故菸、酒、檳榔為主要致病因子進行探討。

疾病特徵：

1. 原發部位：研究個案為口腔癌，因口腔癌發生部位繁多，變數為多類別資料，故將原發部位設定為子分項共六項給予編碼；定義如下：Lip 變數值為「1_1」；Tongue 變數值為「1_2」；Gum 變數值為「1_3」；Mouth floor 變數值為「1_4」；Palate 變數值為「1_5」；Buccal 變數值為「1_6」。
2. 腫瘤大小：主要計算癌症個案腫瘤大小，此變數為連續資料；以癌症登記資料為例，其自變數定義如下：依照個案實際大小 2.3cm 變數值為「23」；0.9cm 變數值為「9」；5.5cm 變數值為「55」以此類推……。
3. 神經侵犯：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別資料，故依資料給予編碼；其自變數定義如下：無神經侵犯，變數值為「0」；有神經侵犯，變數值為「1」；排除：病歷檢體不足以判讀，變數值為「7」者，病歷記載不詳，變數值為「9」。
4. 淋巴血管侵犯：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別資料，故依資料給予編碼；其自變數定義如下：無淋巴血管侵犯，變數值為「0」；有淋巴血管侵犯，變數值為「1」；排除：病歷檢體不足以判讀，變數值為「7」，病歷記載不詳，變數值為「9」。
5. 整併分期：癌症分期在癌症個案是非常重要的判斷依據，嚴重的癌症期別很容易造成病人死亡，故本篇研究整理使用分期為整併分期，整併分期的定義為：有手術個案，判斷其是否有術前治療，若有依臨床分期判定為整併分期，若無術前治療，則以手術後的病理分期為整併分期；此變數為連續資料，其自變數定義如下：整併分期 stage I，變數值為「1」；整併分期 stage II，變數值為「2」；整併分期 stage III，變數值為「3」；整併分期 stage IV，變數值為「4」。
6. 原發部位手術切緣距離：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，以癌症登記資料庫資料為例，為連續資料，其自變數定義如下：排除較特異的編碼有四項，病理報告描述手術切緣有非侵襲癌，變數值為「991」，Very close，未描述切緣距離，變數值為「987」，未手術個案或病理報告註明無法評估切緣距離，變數值為切緣為「988」，癌症個案經再次切除，無距離，變數值為「990」；保留，切緣為陽性，變數值為「0」；其餘依距離編碼，2.3cm 變數值為「230」；0.9cm 變數值為「90」，以此類推……。
7. 病理報告中的腫瘤深度：主要計算口腔癌個案手術後，腫瘤的深度；以癌症登記資料庫資料為例，為連續資料，其自變數定義如下：排除較特異的編碼有四項，若個案資料不詳，變數值為「999」，腫瘤報告屬於原位癌，變數值為「987」，癌症個案經再次切除，無深度可以測量，變數值為「997」，未手術個案或手術前已治療，變數值為切緣為「998」；其餘依編碼，2.3cm 變數值為「230」；0.9cm 變數值為「90」，以此類推……。

治療方式

1. 手術：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別變數，故依資料給予編碼；其自變數定義如下：無手術，變數值為「0」；有手術，變數值為「1」。

2. 放射線治療：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別變數，故依資料給予編碼；其自變數定義如下：無放射線治療，變數值為「0」；有放射線治療，變數值為「1」。
3. 化學治療：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別變數，故依資料給予編碼；其自變數定義如下：無化學治療，變數值為「0」；有化學治療，變數值為「1」。

致病因子

1. 每日抽菸數量：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為連續資料，故依資料給予編碼；其變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「99」；每日抽菸數量，若無抽菸，變數值為「0」；有抽菸者，每日一包，即為 20 支，變數值為「20」以此類推……。
2. 抽菸年：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為連續資料，故依資料給予編碼；其變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「99」；若無抽菸，變數值為「0」；有抽菸者，菸齡 5 年，變數值為「5」以此類推……。
3. 每日吃檳榔數量：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為連續資料，故依資料給予編碼；其變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「99」；每日檳榔數量，若無檳榔，變數值為「0」；有吃檳榔者，每日 20 顆，變數值為「20」以此類推……。
4. 檳榔年：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為連續資料，故依資料給予編碼；其變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「99」；若無吃檳榔，變數值為「0」；有吃檳榔者，檳榔使用 5 年，變數值為「5」以此類推……。
5. 每日喝酒狀況：此為臨床醫師判定會嚴重影響復發狀態的因子，為單類別資料，故依資料給予編碼；其變數定義如下：排除個案資料不詳，變數值為「9」；若無喝酒，變數值為「0」；有喝酒，變數值為「1」。

三、控制變數

將設定基本流行病學資料為控制變數，不影響癌症個案資料之探討。

- (一) 性別：本研究在性別方面定義如下：性別男，變數值為「1」，性別女，變數值為「2」。
- (二) 年齡：主要計算癌症個案發生年齡；以癌症登記資料庫資料為例，其自變數定義如下：依照個案實際年齡 0 歲變數值為「0」；10 歲變數值為「10」；30 歲變數值為「30」以此類推……。
- (三) 身高：主要計算癌症個案身高；以癌症登記資料庫資料為例，其自變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「999」；依照個案實際身高 175.4cm，變數值為「175」；154.8cm，變數值為「155」以此類推……。
- (四) 體重：主要計算癌症個案體重；以癌症登記資料庫資料為例，其自變數定義如下：若個案資料不詳，變數值為「999」；依照個案實際體重 75.3kg，變數值為「75」；103.6kg，變數值為「104」以此類推……。

3.3 邏輯斯迴歸介紹：

傳統 OLS 迴歸模型要求應變數須為連續變數，當應變數為不連續或二元(binary)變數時，迴歸模型即不適用，例如：應變數表示有買或無購買，其對應的值為 1 與 0 時，改用邏輯斯迴歸(Logistic Regression)。以下簡單介紹相關內容。

假設有一個觀測不到的潛在變數(latent variable) y_t^* (此為農民的違約意圖)，此變數和解釋變數 x_t' 具有下列線性迴歸模型，

$$y_t^* = x_t' \beta + \mu_t \quad (1)$$

此處，解釋變數 x_t 共有 k 個，代表與違約意圖有關之所有變數，實際個數須待計畫執行時方能認定， μ_t 為隨機干擾項，具一個未知的分配。雖然潛在變數觀測不到，但當它發生就會被觀察的到，例如，違約意圖雖然觀察不到，但違約行為可被觀察到，因此，當意圖變成行為時，違約事件發生，其值為 1，反之則為 0。因此，我們假設潛在變數 y_t^* (違約意圖)與可觀測變數 y_t (違約行為)具有以下關係，

$$y_t = \begin{cases} 1 & \text{當 } y_t^* > 0 \\ 0 & \text{當 } y_t^* \leq 0 \end{cases} \quad (2)$$

為進一步了解購買行為發生的機率 $\Pr(y_t = 1)$ 與解釋變數的關係，令

$$\begin{aligned} \Pr(y_t = 1) &= \Pr(y_t^* > 0) = \Pr(x_t' \beta + \varepsilon_t > 0) \\ &= \Pr(\varepsilon_t > -x_t' \beta) = \Pr(\varepsilon_t < x_t' \beta) \\ &= F(x_t' \beta) \end{aligned} \quad (3)$$

此處， $F(\cdot)$ 為 μ_t 之累積機率分配。若假設 $F(\cdot)$ 標準常態分配，則此模型稱為 Probit 模型，假設 $F(\cdot)$ 為 logistic 分配，此模型則稱為 logistic model，在此假設服從 logistic 分配，將違約機率寫成下式(有兩種型式)

$$\begin{aligned} \Pr(y_t = 1) &= \frac{1}{1 + e^{-x_t' \beta}} \\ \text{或} &= \frac{e^{x_t' \beta}}{1 + e^{x_t' \beta}} \end{aligned} \quad (4)$$

且不違約機率為(有兩種型式)，

$$\begin{aligned} \Pr(y_t = 0) &= 1 - \Pr(y_t = 1) \\ &= \frac{e^{-x_t' \beta}}{1 + e^{-x_t' \beta}} \\ \text{或} &= \frac{1}{1 + e^{x_t' \beta}} \end{aligned} \quad (5)$$

又，違約行為期望值為，

$$\begin{aligned} E(y_t) &= 1 \cdot \Pr(y_t = 1) + 0 \cdot \Pr(y_t = 0) \\ &= \Pr(y_t = 1) \end{aligned} \quad (6)$$

因此，可導出 logistic 模型如下，

$$\begin{aligned} y_t &= E(y_t) + u_t = \Pr(y_t = 1) + u_t \\ &= \frac{e^{x_t' \beta}}{1 + e^{x_t' \beta}} + u_t \end{aligned} \quad (7)$$

(7)式為非線性模型，估計較為不易。因此，文獻上常見的另一種線性模型的設定，此模型是從勝算比(odds)的方式來設定，所謂勝算比為成功機率($\Pr(y_t = 1)$)除以失敗機率($1 - \Pr(y_t = 1)$)，如下

$$\frac{\Pr(y_t = 1)}{1 - \Pr(y_t = 1)} = \frac{e^{x_t' \beta}}{1 + e^{x_t' \beta}} \cdot \frac{1}{1 + e^{x_t' \beta}} = e^{x_t' \beta} \quad (8)$$

若對(8)式等號兩邊取 ln，再加上誤差項，即可得到下列線性模型

$$\ln \left(\frac{\Pr(y_t = 1)}{1 - \Pr(y_t = 1)} \right) = x_t' \beta + u_t \quad (9)$$

為估計(7)或(9)式的參數 β ，可使用最大概似法為之，得到估計式 $\hat{\beta}$ ，再代入(4)與(5)式可以計算出違約的機率與失敗的機率。此外，也可使用 t 或 F 或 Wald 或 LR 統計量，針對個別參數進行檢定。

3.4 卡方檢定介紹:

本研究使用卡方檢定，檢定一個變項的次數分配與另依變項的次數分配改變時，是否會影響到彼此，其中統計之虛無假說為預測兩變項互不影響，互為不相關，各自為獨立事件。

檢定假設：

$$\begin{cases} H_0 : \text{兩個變數之間彼此獨立 (無關聯性)} \\ H_1 : \text{兩個變數之間彼此不獨立 (有關聯性)} \end{cases}$$

檢定統計量：

$$X^2 = \sum_{a=1}^c \sum_{b=1}^d \frac{(O_{ab} - \hat{E}_{ab})^2}{\hat{E}_{ab}}, \text{ 自由度 } K=(c-1)(d-1)$$

O_{ab} = 第 a 列第 b 行的觀察值

\hat{E}_{ab} = 第 a 列第 b 行的估計期望值

以本篇研究而言，用來應用為檢定各變數間與復發特徵是否獨立，如：性別與復發是否有相關，使男女性分為數字 1、2，兩種屬性之類別變數，復發為 0、1，兩種屬性之變數，以列聯表的次數來進行比較，如下表 3-1 為本研究之性別與復發狀態交叉分析表。交叉分析又因使用次數相比或使用百分比相比，故又名百分比檢定，進而探討彼此之間的關聯性。

	性別		總和
	男	女	
無復發	149(49.7%)	38(12.7%)	187(62.3%)
有復發	107(35.7%)	6(2.0%)	113(37.7%)
總和	256(85.3%)	44(14.7%)	300(100.0%)

表 3-1 性別與復發狀態交叉分析表

4. 實證結果

本研究資料來源為高醫之癌症登記資料庫自 2011 年至 2021 年，最初母體樣本為 4066 筆，因分析資料需經由可分析分類，故排除各項欄位資料不詳者共筆，經由初步統計分析，其結果無法實證。進行再次隨機抽取自母體樣本資料，以是否復發為基準，進行抽取 300 筆資料，由復發與無復發各佔最後分析資料之 2:3，進行邏輯斯迴歸分析與卡方檢定。

4.1 臨床專家問卷

針對癌症登記 115 個欄位，邀請治療口腔癌之臨床主治醫師，包含耳鼻喉科主治醫師、口腔外科主治醫師、血液腫瘤科主治醫師、放射腫瘤科主治醫師，進行勾選與復發相關之欄位分析

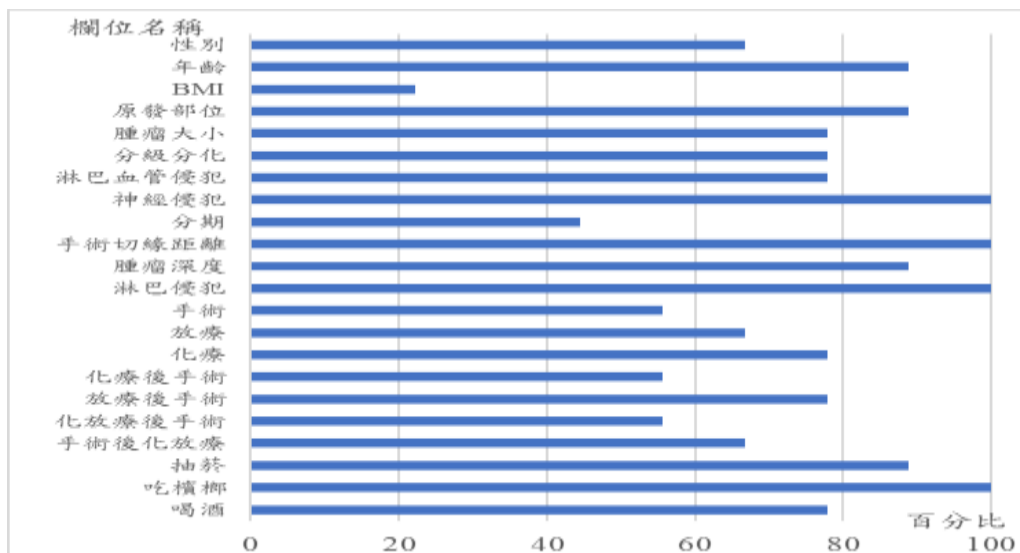


圖 4-1 臨床主治醫師勾選復發相關欄位比例

4.2 敘述性統計流行病學資料

針對 300 筆可分析資料進行敘述性統計，流行病學資料如：性別、年齡、身高、體重分析，統計結果如下。

一、性別比

分析資料中，共有 256 位男性，44 位女性，男女性比約 17.2:1 與最全國口腔癌個案數相比 11.5:1，本資料男性比例高於全國，如下所示。

表 4-1 男女性次數表

性別	男	女	總數
變數	1	2	
次數分配表	256	44	300
百分比	85.3	14.7	100

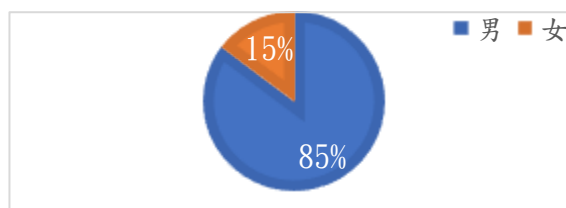


圖 4-1 男女性分布圖

二、年齡比

分析資料中，依國民健康署-台灣癌症登記年報分類，共分為 8 個級距，以 60-69 歲個案數 99 筆最多，佔了 33.0%；其次為 50-59 歲 77 筆個案數，佔了 25.7%，可見口腔癌主要發生在中年的年齡層；可特別注意的，29 歲以下個案有 3 筆，可見口腔癌也有年輕化趨勢。依全國口腔癌個案年齡分布，本資料個案年齡最多與次多，剛好與全國年齡分布個案數最多與次多相反，如下所示

表 4-1 年齡分布表

年齡分組	次數分配表	有效百分比	累積百分比	全國比例
1(29 歲以下)	3	1.0	1.0	0.3
2(30-39 歲)	6	2.0	3.0	3.6
3(40-49 歲)	54	18.0	21.0	17.4
4(50-59 歲)	77	25.7	46.7	31.9
5(60-69 歲)	99	33.0	79.7	29.9
6(70-79 歲)	47	15.7	95.3	11.9
7(80-99 歲)	14	4.7	100.0	5.0
總計	300	100.0		100.0

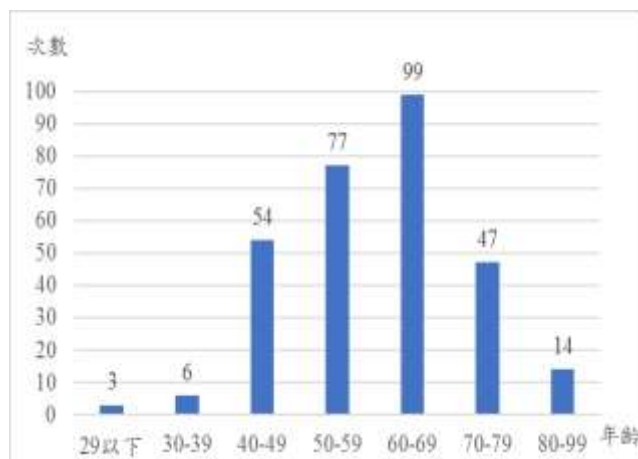


圖 4-2 年齡分布圖

三、身高與體重(BMI)

分析資料中，依國民健康署定義之成人身體質量指數(Body Mass Index, BMI)來分析資料，依肥胖定義分為 6 組，體重過輕<18.5 定義為 1，健康體位介於 18.5 與<24 定義為 2，過重：24<=BMI<27 定義為 3；輕度肥胖：27 <= BMI < 30 定義為 4；中度肥胖：30 <= BMI < 35 定義為 5；重度肥胖：BMI >= 35 定義為 6，共分為 6 個級距，以健康體位個案數 107 筆最多，佔了 35.7%；其次為過重 97 筆個案數，佔了 32.3%，如下所示。

表 4-2 BMI 分布表

BMI 分組	次數分配表	有效百分比	累積百分比
1	19	6.3	6.3
2	107	35.7	42.0
3	97	32.3	74.3
4	44	14.7	89.0
5	29	9.7	98.7
6	4	1.3	100.0
總計	300	100.0	

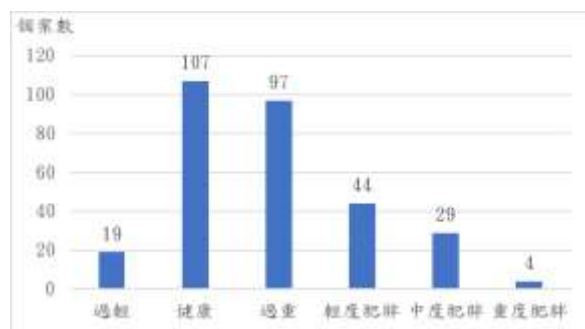


圖 4-3 BMI 分布圖

4.3 卡方檢定

本研究針對 300 筆可分析資料進行卡方獨立性檢定，針對：流行病學資料如：性別、年齡、BMI；疾病特徵如：原發部位、腫瘤大小、神經侵犯、淋巴血管侵犯、整併分期、原發部位手術切緣距離、腫瘤深度；治療方式：只有手術、手術後放射治療、手術後化學治療、手術後放射治療+化學治療；致病因子：菸、酒、檳榔，個研究變數檢測與復發狀態得獨立性，即兩者間是否存在特殊關聯，是否互為獨立，並將分析結果分別整理說明如下。

表 4-4 卡方獨立性檢定整理表

	Pearson 卡方	自由度	P 值	Phi 值	Cramer's V 值
年齡	3.876 ^a	7	.794	.114	.114
BMI	6.382 ^a	5	.271	.146	.146
原發部位	28.212 ^a	5	.000***	.307	.307
淋巴血管侵犯	5.352 ^a	1	.021*	.134	.134
神經侵犯	11.315 ^a	1	.001**	.194	.194
整併分期	10.431 ^a	3	.015*	.186	.186
腫瘤大小	80.920 ^a	64	.075	.519	.519
切緣距離	21.188 ^a	13	.069	.266	.266
腫瘤深度	43.911 ^a	41	.349	.383	.383
只有手術	.423 ^a	1	.561	.038	.038
手術後放療	6.408 ^a	1	.011*	-.146	.146
手術後化療	1.857 ^a	1	.173	.079	.079
手術後化放療	4.477 ^a	1	.034*	.122	.122
每日菸數量	88.537 ^a	14	.000***	.543	.543
抽菸年	112.761 ^a	12	.000***	.613	.613
每日檳榔量	166.584 ^a	15	.000***	.745	.745
檳榔年	107.820 ^a	16	.000***	.600	.600
喝酒	23.573 ^a	1	.000***	.280	.280

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

依表 4-4 個變數間與復發之卡方檢定，可看出，原發部位、淋巴血管侵犯、神經侵犯、整併分期、手術後放療、手術後化放療、每日菸數量、抽菸年、每日檳榔量、檳榔年、喝酒，這些變數在卡方檢定下都顯是顯著，即代表這些變數都與復發是極具關聯的，與臨床主治醫師調查癌症登記欄位相同。

4.4 邏輯斯迴歸

本研究針對利用 Logistic 迴歸方法，將可分析之 300 份資料，依資料特性分成四類，進行邏輯斯迴歸分析，預測準確率，並評估造成復發因素的重要性。

- 一、 流行病學類如：性別、年齡、身高與體重(BMI)；
- 二、 疾病特徵類如：癌症原發部位、癌症腫瘤大小、病理神經侵犯、病理淋巴血管侵犯、整併分期、原發部位手術切緣距離、腫瘤深度；
- 三、 治療方式類：只有手術、手術後放射治療、手術後化學治療、手術後放射治療+化學治療
- 四、 致病因子類：菸、酒、檳榔等使用習慣

4.4.1 流行病學類

以資料特性分為 4 組，流行病學資料如年齡、性別、身高、體重，故將資料整理，年齡以 2 種方式代表，1 種為實際資料連續變數，1 種為依國民健康署-台灣癌症登記年報年齡分組，共分為 8 組級距；身高與體重在醫療上較無法分別分析，故將期轉換為國民健康署定義之成人身體質量指數(Body Mass Index, BMI)來分析資料，並將其分為 2 種資料，1 種為轉換為 BMI 的實際資料連續變數，1 種為國民健康署定義之成人依肥胖定義分為 6 組，並使用二元邏輯斯迴歸模型進行預測，如下表 4-5 所示，復發邏輯斯迴歸在預測有無復發的狀況下，整體的正確率有 65.0%((168+27)/300)，相對而言屬較高的正確率。細分析數據，實際無復發的觀察值(187 筆)中，被模型正確預測的為 168 筆個案，正確率為 89.8%(168/187)；而實際有復發的觀察值(113 筆)，被模型正確預測的為 27 筆個案，正確率為 23.9%(27/113)，兩者的平均正確預測率為 65.0%，代表模型在預測復發上，有較高的正確率。

表 4-5 流行病學類-復發分類表

觀察值		復發預測值		正確百分比
		無復發	有復發	
有無復發	無復發	168	19	89.8
	有復發	86	27	23.9
整體百分比				65.0

a. 分割值為.500

Nagelkerke R 平方 0.125 根據結果顯示，整個模型對於復發的可能性的解釋比例為 12.5%。這意味著模型中包含的變數僅能解釋復發可能性的一小部分變異性。這可能是因為模型中的解釋變數包括連續變數和類別變數，其解釋力有限。

如下表 4-6 所示，根據 Wald 檢定，性別對於復發的影響是顯著的 (p 值 0.001)。係數為 1.616，表示性別對於復發的影響是正向的，且性別為女性時，復發的勝算比是男性的 5.034 倍。然而，由於男女個案數的差異 (男性與女性比例為 11.5:1)，可能導致資料分析上的誤差。

表 4-63 流行病學類-方程式中的變數

	B	S.E.	Wald	自由度	顯著性	Exp(B)
性別(1)	1.616	0.474	11.616	1.000	0.001	5.034
診斷年齡	0.065	0.047	1.972	1.000	0.160	1.067
年齡分組			4.864	7.000	0.677	
年齡分組(1)	23.526	40191.306	0.000	1.000	1.000	16496087869.044
年齡分組(2)	21.685	40191.306	0.000	1.000	1.000	2617499459.033
年齡分組(3)	22.557	40191.306	0.000	1.000	1.000	6258806472.082

表 4-64 流行病學類-方程式中的變數(續)

	B	S.E.	Wald	自由度	顯著性	Exp(B)
年齡分組(4)	21.500	40191.306	0.000	1.000	1.000	2174996040.946
年齡分組(5)	21.248	40191.306	0.000	1.000	1.000	1690826297.834
年齡分組(6)	20.502	40191.306	0.000	1.000	1.000	801428999.529
年齡分組(7)	19.786	40191.306	0.000	1.000	1.000	391675764.313
BMI	0.059	0.107	0.311	1.000	0.577	1.061
BMI 分組			4.621	5.000	0.464	
BMI 分組(1)	21.363	19977.371	0.000	1.000	0.999	1896111686.172
BMI 分組(2)	22.040	19977.371	0.000	1.000	0.999	3730238861.735
BMI 分組(3)	21.369	19977.371	0.000	1.000	0.999	1907110544.516
BMI 分組(4)	21.655	19977.371	0.000	1.000	0.999	2537922835.230
BMI 分組(5)	21.257	19977.371	0.000	1.000	0.999	1705887833.570
常數	-50.335	44882.036	0.000	1.000	0.999	0.000

4.4.2 疾病特徵類

以資料特性分為 4 組，疾病特徵資料如原發部位、腫瘤大小、淋巴血管侵犯、神經侵犯、整併分期、手術切緣距離、腫瘤深度。故將資料整理，原發部位以 2 種方式代表，1 種為直接定義 6 項類別變數，1 種為切成 6 份代表各自原發部位之類別變數；整併分期，以 2 種方式代表，1 種為直接定義 4 項類別變數，1 種為切成 4 份代表各自分期之類別變數；使用二元邏輯斯迴歸模型進行預測，如下表 4-7 所示，復發邏輯斯迴歸在預測有無復發的狀況下，整體的正確率有 70.0%((160+50)/300)，相對而言屬較高的正確率。細分析數據，實際無復發的觀察值(187 筆)中，被模型正確預測的為 160 筆個案，正確率為 85.6%(160/187)；而實際有復發的觀察值(113 筆)，被模型正確預測的為 50 筆個案，正確率為 44.2%(50/113)，兩者的平均正確預測率為 70.0%，代表模型在預測復發上，有較高的正確率。

表 4-7 疾病特徵類-復發分類表

觀察值		復發預測值		正確百分比
		無復發	有復發	
有無復發	無復發	160	27	85.6
	有復發	63	50	44.2
整體百分比				70.0

a. 分割值為.500

Nagelkerke R 平方 0.208 根據此結果，整體模型僅能解釋復發可能性約 20.8%，這一解釋比例相對較低。可能原因是模型中包含了連續變數和類別變數，導致解釋能力的限制。

如下表 4-8 所示，原發部位對於復發的影響是顯著的，其結果在統計上顯示異於零，這意味著它對復發的解釋力是顯著的，細看其餘數為-1.768、-2.014、-1.718、-2.819，Wald 檢定值為 10.292、21.581、14.517、9.514，進一步計算勝算比(exp(-1.768))為 0.171，(exp(-2.014))為 0.133，(exp(-1.718))為 0.179，(exp(-2.819))為 0.06 表示原發部位 1-4，其勝算比為不同原發的倍率，臨床實際狀況下因為個案數的關係，可能造成資料分析誤差。神經侵犯對於

復發的影響是顯著的，根據統計分析，係數異於零，這表示神經侵犯對於復發的解釋力是顯著的，進一步計算勝算比則顯示，有神經侵犯的情況下，復發的勝算比無神經侵犯的情況下低約 0.463 倍，顯示神經侵犯可能會增加復發的風險。

表 4-8 疾病特徵類-方程式中的變數

	B	S.E.	Wald	自由度	顯著性	Exp(B)
整併分期			3.279	3	0.351	
整併分期(1)	-0.511	0.480	1.132	1	0.287	0.600
整併分期(2)	0.149	0.483	0.096	1	0.757	1.161
整併分期(3)	0.253	0.471	0.288	1	0.592	1.288
腫瘤大小	-0.004	0.012	0.130	1	0.718	0.996
原發部位			24.830	5	0.000	
原發部位(1)	-1.768	0.551	10.292	1	0.001	0.171
原發部位(2)	-2.014	0.434	21.581	1	0.000	0.133
原發部位(3)	-1.718	0.451	14.517	1	0.000	0.179
原發部位(4)	-2.819	0.914	9.514	1	0.002	0.060
原發部位(5)	-1.382	0.753	3.367	1	0.067	0.251
神經侵犯(1)	-0.770	0.326	5.569	1	0.018	0.463
淋巴血管侵犯(1)	-0.271	0.413	0.429	1	0.513	0.763
原發部位手術切緣距離	-0.008	0.006	1.908	1	0.167	0.992
DOI	0.001	0.002	0.305	1	0.581	1.001
常數	2.230	0.742	9.027	1	0.003	9.300

4.4.3 治療方式類

以資料特性分為 4 組，治療方式因口腔癌目前依 NCCN Guidelines，分為手術治療、放射治療、化學治療，故將資料整理，並依照治療指引分為，只有手術、手術後放射治療、手術後化學治療、手術後放射治療加化學治療，並使用二元邏輯斯迴歸模型進行預測，如下表 4-9 所示，復發邏輯斯迴歸在預測有無復發的狀況下，整體的正確率有 63.7%((183+8)/300)，相對而言屬較高的正確率。細分析數據，實際無復發的觀察值(187 筆)中，被模型正確預測的為 183 筆個案，正確率為 97.9%(183/187)；而實際有復發的觀察值(113 筆)，被模型正確預測的為 8 筆個案，正確率為 7.1%(8/113)，兩者的平均正確預測率為 63.7%，代表模型在預測復發上，有較高的正確率。

表 4-9 治療方式類-復發分類表

觀察值		復發預測值		正確百分比
		無復發	有復發	
有無復發	無復發	183	4	97.9
	有復發	105	8	7.1
整體百分比				63.7

a. 分割值為.500

Nagelkerke R 平方 0.041 顯示整個模型對於復發的解釋能力較低，僅為 4.1%。這可能是因為樣本數不足或是部分解釋變數為類別變數所致。

如下表 4-10 所示，各項治療的情況下對於復發的影響顯著性皆超過顯著水準 0.05，表示治療的 4 種情況下無顯著的解釋力，在臨床上應考慮其他因子搭配進行判斷，才有辦法對復發進行預測與預防。

以臨床經驗與診療指引來探討，手術後加做放射治療、手術後加做化學治療應為分期 4 者，有骨轉移或者皮膚侵犯、甚至為淋巴血管侵犯、神經侵犯者皆需要手術後加做放射治療或化學治療來預防復發。手術後加做放射治療與化學治療者，會針對手術時有淋巴轉移的個案，甚至是結外淋巴侵犯之個案特別需要加做，這些個案的復發機率在臨床上也較高，故在手術後會再加做放射治療與化學治療來預防。

表 4-105 治療方式類-方程式中的變數

	B	S.E.	Wald	自由度	顯著性	Exp(B)
手術後放療(1)	0.458	0.295	2.411	1	0.121	1.581
手術後化療(1)	-0.163	0.339	0.231	1	0.631	0.850
手術後化放療(1)	-1.066	0.655	2.645	1	0.104	0.344
常數	0.398	0.828	0.231	1	0.631	1.489

4.4.4 致病因子類

以資料特性分為 4 組，制病因子資料，分為每日抽菸數量、抽菸幾年、每日檳榔數量、檳榔使用幾年、喝酒狀況，故將資料整理，並使用二元邏輯斯迴歸模型進行預測，如下表 4-11 所示，復發邏輯斯迴歸在預測有無復發的狀況下，整體的正確率有 78.0%((169+65)/300)，相對而言屬較高的正確率。細分析數據，實際無復發的觀察值(187 筆)中，被模型正確預測的為 169 筆個案，正確率為 90.4%(169/187)；而實際有復發的觀察值(113 筆)，被模型正確預測的為 65 筆個案，正確率為 57.5%(65/113)，兩者的平均正確預測率為 78.0%，代表模型在預測復發上，有較高的正確率。

表 4-11 致病因子類-復發分類表

觀察值		復發預測值		正確百分比
		無復發	有復發	
有無復發	無復發	169	18	90.4
	有復發	48	65	57.5
整體百分比				78.0

a. 分割值為.500

Nagelkerke R 平方 0.416 顯示整個模型對於復發的解釋能力相當高，達到了 41.6%。可以相信預測值的準確性。

如下表 4-12 所示，每日有抽菸的使用對復發的影響其顯著性 <0.05 ，表示它對復發的解釋力是顯著的，影響係數為 0.034，Wald 檢定值為 18.904，勝算比(exp(0.034))為 1.034，表示每日抽菸其勝算比為不抽菸的 1.034 倍，顯示抽菸會提高復發的機率。每日吃檳榔的使用對於復發的影響其顯著性 <0.05 ，表示它對復發的解釋力是顯著的，其影響係數為 0.022，Wald 檢定值為 21.394，勝算比(exp(0.022))為 1.023，表示每日吃檳榔其勝算比為不吃檳榔的 1.023 倍，顯示檳榔使用會提高復發的機率。吃檳榔之年限對於復發的影響其顯著性 <0.05 ，表示它對復發的解釋力是顯著的，其係數為-0.073，Wald 檢定值為 13.634，勝算比(exp(-0.073))為 0.929，臨床上經驗使用檳榔也是會與復發有相關性。喝酒的使用對於復發的影響係數其顯著性 <0.05 ，表示它對復發的解釋力是顯著的，其影響係數為-0.641，Wald 檢定值為 3.912，勝算比(exp(-0.641))為 0.527，表示喝酒與復發的機率有相關。

表 4-126 致病因子類-方程式中的變數

	B	S.E.	Wald	自由度	顯著性	Exp(B)
每日菸	0.034	0.008	18.904	1	0.000	1.034
抽菸幾年	-0.015	0.014	1.081	1	0.298	0.986
每日檳榔	0.022	0.005	21.394	1	0.000	1.023
檳榔幾年	-0.073	0.020	13.634	1	0.000	0.929
喝酒(1)	-0.641	0.324	3.912	1	0.048	0.527
常數	-0.902	0.315	8.220	1	0.004	0.406

5. 結論與建議

近年來癌症儼然成為了一種文明病，高發生率也造成大家探討之主因，但在醫療技術的進步之下，癌症是否確診後就會死亡，已不是唯一結局。再各種藥物、技術、健康食品的研發下，各種癌症之武器應運而生，但即使各種武器推陳出新的情況下，個人的生活習慣也需要改變，戒除高致病因子之風險，養成良好規律習慣，不間斷的回診追蹤，與必要的健康檢查都是極為重要。

5.1 結論與結果分析

在癌症治療後之成效探討，首重於存活率與復發率，當然存活率議題已由各大臨床團隊討論許久，反之復發率的探討較為少數，本篇研究以南部某醫學中心癌症登記資料庫中口腔癌為分析個案，因口腔癌極為常見復發之癌別為主要探討應變數，結合台灣癌症登記資料庫欄位，由臨床醫師勾選認定重要之欄位，視為變數，進行相關比對分析，由資料庫中撈取 2011 至 2021 十一年資料，總計 4066 筆，依個案分類排除非本院治療無法分析個案，排除各項欄位資料不詳者共 974 筆，經由初步統計分析，其結果無法實證。進行再次隨機抽取自母體樣本資料，以是否復發為基準，進行抽取 300 筆資料，由復發與無復發各佔最後分析資料之 2:3，進行邏輯斯迴歸分析與卡方檢定。依據研究結果推論以下論述：

一、實驗樣本描述性統計流行病學資料：

本實驗樣本隨機抽樣共計 300 筆資料

- (一) 性別：男性佔了 85.3%，女性佔了 14.7%，與最新全國癌症登記年報相比本研究資料男性比率較高。
- (二) 年齡：60-69 歲佔了 33.0% 最多，50-59 歲佔了 25.7% 次之，與最新全國癌症登記年報相比剛好最多與次多相反。
- (三) 身高與體重：以 BMI 來計算個案，並以國民健康署定義之 BMI 來分析，本研究個案最多分布在健康體位佔了 35.7%，其次為過重佔了 32.3%。

二、以卡方檢定論述：

- (一) 流行病學資料如：性別在卡方檢定的結論來說與復發具有關聯性的，由本研究資料推論，男性比女性口腔癌病人更容易復發，與臨床端經驗而言符合。年齡與身高體重(BMI)，這兩變數由本研究而言，與復發並無相關性。
- (二) 疾病特徵如：原發部位在卡方檢定的結論，因口腔癌原發共有六個不同部位，故各別設定一變數代表進行檢定，在本研究資料結論原發部位為舌 Tongue 與頰 Buccal 為顯著影響，代表說這兩個原發部位與整體原發部位是與復發具有關聯性，與臨床端常見之復發位置相符合。淋巴血管侵犯與神經侵犯經由卡方檢定，也驗證為具有關聯性，與臨床端常認定為復發之高風險符合。整併分期共分為四期，也各別設定一變數代表進行檢定，Stage I 對於復發是有關連性的，與臨床端實務經驗而言，似乎有些偏誤，故筆者對此檢定存疑，擬應以其他醫院癌症登記資料庫進行驗證。腫瘤大小、原發部位手術切緣距離、腫瘤深

度此三欄位為連續變數，故使用卡方檢定為無意義，其結果而言也無相關性。

- (三) 治療方式：依本研究資料分為只有手術、手術後放射治療、手術後化學治療、手術後放射治療+化學治療，四項變數，各別給予變數設定後進行檢定，其結果與臨床端大略相符合，為手術後放射治療與手術後化學治療+放射治療相比其他變數更與復發有關聯性。
- (四) 致病因子：菸、酒、檳榔等使用習慣，在本研究分析資料中與復發皆有極為顯著之相關性，與臨床經驗、政府政策推廣相符合，可見菸、酒、檳榔之危害性與致癌性甚大，需嚴格戒除致病因子。

三、以邏輯斯迴歸論述：

- (一) 流行病學資料：由邏輯斯迴歸預測，唯有性別為 <0.05 達顯著，表示性別女，其勝算比為不增加的 5.034 倍，表示女性的增加，會造成復發的勝算，但實際狀況下因為個案數的關係，本資料男女性別為 11.5:1，可能造成資料分析誤差，故此結果與臨床經驗而言不符合。
- (二) 疾病特徵：由邏輯斯迴歸預測，原發部位 <0.05 達顯著，表示不同原發部位對於復發有著顯著影響。神經侵犯 <0.05 達顯著，表示神經侵犯，也對復發有著顯著影響。此疾病特徵之邏輯斯迴歸預測，與臨床端並非完全相符合，擬應搭配其他因子與上述卡方檢定進行判斷。
- (三) 治療方式：由邏輯斯迴歸預測，各項治療的情況下對於復發的影響顯著性皆超過顯著水準 0.05，表示治療的 4 種情況下無顯著的解釋力，在臨床上應考慮其他因子搭配進行判斷，才有辦法對復發進行預測與預防
- (四) 致病因子：每日菸 <0.05 達顯著，勝算比($\exp(0.034)$)為 1.034，表示每日菸，其勝算比為不抽菸的 1.034 倍，表示抽菸會提高復發的機率。每日檳榔 <0.05 達顯著，勝算比($\exp(0.022)$)為 1.023，表示每日檳榔，其勝算比為不吃檳榔的 1.023 倍，表示檳榔使用會提高復發的機率。檳榔使用年限 <0.05 達顯著，臨床上經驗使用檳榔也是會與復發有相關性。喝酒 <0.05 達顯著，表示喝酒與復發的機率有相關。

5.2 研究限制

本研究因只有南部某醫學中心之癌症登記資料庫數據，無法代表全國癌症個案，故在可能與癌症發生率、復發率相關之因子上，如：各地區風俗民情、飲食習慣、生活環境、就醫習慣、醫療資源分配等...與癌症發生可能相關因子，但未使用到全國癌症登記資料庫資料，無法實際的進行驗證。也因大環境因子如空氣污染、水質汙染、飲食影響等...太多可能與致癌因子相關之可分析原因，無法在本研究進行大規模收集數據與驗證，可能會造成資料偏差，也為本研究限制之所在

5.3 後續研究建議

本研究使用之資料不足以代替全國數據，故建議後續研究者可使用全台灣癌症登記資料庫資料，可由衛生福利部衛生福利資料科學中心受理申請，並依衛生福利部國民健康署資料提供及使用作業要點申請資料。

- 一、由全國數據，可明確的找出相關地域性的癌症發生率區別，可從較大範圍的縣市別、鄉鎮別等去分析相關發生率與復發率之研究。也可從醫療資源、飲食習慣分析，是否因地域性影響到癌症別的發生率；甚至可能由更大的資料庫分析，如水質、土壤、空氣等自然環境影響是否會有癌症發生率、復發率上的差異。
- 二、變數設定上，除了癌症登記欄位以外，建議可以另外申請健保資料庫，撈取近年來很重視之基因檢測相關資料，甚至進一步可得到用藥資訊，可分析使用不同藥物，如化學治療用藥、免疫治療用藥、標靶治療用藥，與復發率之間的關係。

參考文獻

中文文獻與資料來源

1. 台灣癌症登記中心(TCDB)
2. 李雅婷 (2012)。頭頸部癌症術後存活者身體功能、症狀嚴重度與就業現況相關性之探討〔碩士論文，國立臺灣大學〕。華藝線上圖書館。
3. 財團法人國家衛生研究院癌症研究所－臺灣癌症臨床研究合作組織 Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG)
4. 陳淑卿、林佳靜 (2008)。影響口腔癌病人手術後心理困擾之因素。馬偕護理雜誌，2(1)，16-26。
5. 曾文博, 周惠點, 邓虹. 基于 Logistic 回归分析探讨医疗损害因素对原因力判定的影响[J]. 中国司法鉴定, 2022, 121(2): 46-50
6. 衛生福利部-統計處
7. 戴世光、張學逸 (2002)。口腔癌手術治療的結果分析。中華民國耳鼻喉科醫學雜誌，37(5)，342-346。
8. 闕昫珮、張東杰、林秀峰、游靜宜、鄭夙芬、康仲然、陳一豪 (2011)。口腔癌病患社會支持、憂鬱焦慮之探討與社會支持介入之影響。台灣耳鼻喉頭頸外科雜誌，46(6)，329-339。

英文文獻與資料來源

1. KKW Chan, AM Glenn, JC Weldon, S Furness, HV Worthington, H Wakeford, Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: Targeted therapy and immunotherapy, Cochr Database System Rev (2015), 10.1002/14651858.CD010341.pub2 Issue 12. Art.No.: CD010341. DOI
2. National cancer institute(NCI)
3. National Center for Biotechnology Information, NCBI
4. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Guidelines
5. Scott Sklenicka, Stuart Gardiner, Eric J. Dierks, Bryce E. Potter, R. Bryan Bell, Survival Analysis and Risk Factors for Recurrence in Oral Squamous Cell Carcinoma: Does Surgical Salvage Affect Outcome?, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 68, Issue 6, 2010, Pages 1270-1275, ISSN 0278-2391
6. SH Huang, B. O'Sullivan, Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy, Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 18 (2) (2013), pp. e233-e240
7. Simon Nusinovici, Yih Chung Tham, Marco Yu Chak Yan, Daniel Shu Wei Ting, Jialiang Li, Charumathi Sabanayagam, Tien Yin Wong, Ching-Yu Cheng, Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases, Journal of Clinical Epidemiology, Volume 122, 2020, Pages 56-69, ISSN 0895-4356, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.03.002>.
8. The American Joint Committee on Cancer (AJCC)
9. Tolles J, Meurer WJ. Logistic Regression: Relating Patient Characteristics to Outcomes. JAMA. 2016;316(5):533-534. doi:10.1001/jama.2016.7653
10. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. Curr Oncol Rep. 2019 Apr 17;21(6):52. doi: 10.1007/s11912-019-0799-x. PMID: 30997577; PMCID: PMC6528815.