



國立臺灣大學醫學院護理學研究所

碩士論文

School of Nursing

College of Medicine

National Taiwan University

Master's Thesis

大腸直腸癌高齡病人術後發生吻合處滲漏之危險因子

探討：回溯性配對病歷對照研究

Risk Factors for Anastomotic Leakage in Elderly Patients

After Colorectal Surgery: Retrospective Matched

Case-control Study

吳政廷

Wu, Cheng-Tien

指導教授：蕭妃秀 教授

Advisor: Fei-Hsiu Hsiao Professor

中華民國 114 年 8 月

August, 2025

誌謝



首先，衷心感謝蕭妃秀教授的悉心指導與鼓勵。因為家庭因素，研究計畫已然進行兩年半，老師的循循善誘、耐心與包容，使我倍感溫暖；從文獻探討、研究方向、建立觀念架構、統計模型的設計，以迄本文之撰寫，更對初稿逐字斧正，才使得本論文得以順利完成。此外，承蒙口試老師梁金銅教授、張晉豪博士許多寶貴的建議與指正，謹致以最深的謝意。

感謝國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院醫學研究部提供的（研究設計、統計方法或其他）諮詢服務，讓我少繞了許多遠路，在資料蒐集、編碼、整理和統計分析上得以事半功倍。

謝謝一路相伴的研究所同學們，有你們的陪伴，這趟漫長的旅程才不顯得孤單；其中特別感謝雅雯學姊，在好幾個關鍵時刻神救援，有學姊的幫忙才讓我有畢業的可能。

最後，要對我的太太與父母致上十二萬分的謝意。年過 35 歲要完成學業，本身就是一件充滿挑戰的事，更何況同時有份全職工作，和兩位年幼的小孩需要照顧。尤其於論文完成前的最後階段，焚膏繼晷、日以繼夜地埋首於螢幕前，若不是太太的全力支持與付出，還有父母的強力後援，我也沒辦法完成這看似不可能的任務。家人的陪伴、加油打氣和孩子們臉上的笑容，是我一步步完成學業的最大動力。打從心底，由衷感謝。

吳政廷 謹識

臺灣大學護理所

民國一百一十四年七月

中文摘要



研究背景：吻合處滲漏（Anastomotic leakage, AL）是大腸直腸癌手術後常見且嚴重的併發症，特別是在高齡病人中，發生後可能導致感染、延長住院、再手術，甚至死亡，對病人預後與醫療資源皆構成重大挑戰。

研究目的：本研究旨在探討大腸直腸癌高齡病人術後發生吻合處滲漏之現況和危險因子，以提供臨床照護及風險評估之依據。

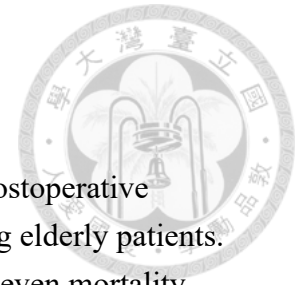
研究方法：本研究採回溯性配對病歷對照研究設計，分析 2018 年至 2022 年間於臺大醫院大腸直腸外科接受手術治療之 65 歲以上大腸直腸癌病人病歷資料，依吻合處是否發生滲漏區分為病例組（n=26）與對照組（n=440），並採 1:4 頻率配對（條件為性別、年齡層、術式）控制在影響因子。研究資料包含病人基本資料、臨床變項與術後狀況，進行單變項及多變項條件式邏輯迴歸分析，並以 ROC 曲線檢視模型預測能力。

研究結果：本研究納入共 466 位個案，吻合處滲漏發生率為 5.6%，再分成配對後病例組（n=24）和配對後對照組（n=96）。多變項條件式邏輯迴歸分析結果顯示，嚼食檳榔（OR=6.04, $p=0.031$ ）、傳統開腹手術（OR=6.10, $p=0.008$ ）、輸血（OR=3.54, $p=0.028$ ）及術後腸阻塞（aOR=4.18, $p=0.045$ ）為吻合處滲漏之顯著危險因子。ROC 曲線分析顯示模型具良好區辨能力（AUC=0.767, $p<0.001$ ）。

結論與建議：本研究結果顯示，除了手術相關的因素外，高齡大腸直腸癌病人若有嚼食檳榔，發生吻合處滲漏的風險顯著增加，建議臨床可針對高風險族群（如檳榔使用者、需輸血或有術後腸阻塞傾向者）加強評估與術後照護，並思考是否能採用微創手術以降低併發症發生率。

關鍵字：吻合處滲漏、高齡、大腸直腸癌、危險因子、病例對照研究

英文摘要(Abstract)



Background: Anastomotic leakage (AL) is a common and severe postoperative complication following colorectal cancer surgery, particularly among elderly patients. AL may lead to infection, prolonged hospitalization, reoperation, or even mortality, posing significant challenges to clinical outcomes and healthcare resources.

Purpose: This study aimed to identify the risk factors associated with anastomotic leakage in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery, to support clinical risk assessment and patient care strategies.

Methods: A retrospective case-control study was conducted using medical records of patients aged ≥ 65 years who underwent colorectal cancer surgery between 2018 and 2022 at the colorectal surgery department of National Taiwan University Hospital. Patients were categorized into the case group (with AL, $n=26$) and the control group (without AL, $n=440$). Frequency matching (1:4) was performed based on sex, age group, and surgical approach. Conditional univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify potential risk factors, and the predictive performance of the model was evaluated using ROC curve analysis.

Results: A total of 466 patients were included in this study, with an anastomotic leakage (AL) incidence of 5.6%. After frequency matching, 24 patients were assigned to the case group and 96 to the control group. Conditional multivariate logistic regression analysis identified areca nut chewing ($OR = 6.04$, $p = 0.031$), open surgery ($OR = 6.10$, $p = 0.008$), blood transfusion ($OR = 3.54$, $p = 0.028$), and postoperative ileus ($OR = 4.18$, $p = 0.045$) as significant risk factors for AL. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated good discriminatory ability of the model ($AUC = 0.767$, $p < 0.001$).

Conclusions: Elderly colorectal cancer patients with specific clinical characteristics—such as areca nut chewing, intraoperative transfusion, or postoperative ileus—are at higher risk of anastomotic leakage. Clinical practitioners should consider enhanced perioperative assessment and postoperative care for high-risk groups, and where feasible, favor minimally invasive surgical approaches to reduce the likelihood of complications.

Keywords: Anastomotic leakage, elderly, colorectal cancer, risk factors, case-control study

目次



誌謝	i
中文摘要	ii
英文摘要(Abstract)	iii
第一章 前言	1
第一節 研究背景以及重要性	1
第二節 研究目的	3
第二章 文獻回顧	3
第一節 大腸直腸癌的篩檢、診斷、分期以及治療	3
大腸直腸癌的篩檢與診斷	3
大腸直腸癌的分期	5
大腸直腸癌的治療	5
第二節 腸道吻合處滲漏合併症	9
第三節 腸道吻合處滲漏合併症之危險因子	12
人口學	13
健康狀況	13
癌症相關因子	16
手術相關因子	17
第三章 研究方法	20
第一節 研究設計	20
第二節 研究架構	20
第三節 研究場所及對象	23
第四節 納入及排除條件	24
納入條件	24

排除條件	24
第五節 研究工具	24
第六節 統計分析	27
第七節 研究倫理考量	27
第四章 研究結果	28
第一節 配對人口學和吻合處滲漏現況	28
第二節 影響吻合處滲漏的相關因子	29
第三節 影響吻合處滲漏的主要危險因子	33
迴歸模型之 ROC 與 AUC	35
第五章 討論	37
第一節 高齡病人吻合處滲漏現況	37
第二節 影響吻合處滲漏的主要危險因子探討	38
嚼食檳榔	39
手術進行方式	40
輸血	40
術後腸阻塞	40
與其他文獻比較	41
第三節 研究限制	42
第六章 結論與建議	44
第一節 結論	44
第二節 臨床應用與建議	44
第七章 參考資料	45



表次

表 1：AJCC 2017 年第 8 版大腸直腸癌 TNM 分期.....	6
表 2：ISREC 定義 AL 各等級之臨床表徵.....	9
表 3-1：人口學和健康狀況變項操作型定義.....	25
表 3-2：癌症與手術相關變項操作型定義.....	26
表 4-1：人口學和健康狀況變項初步統計檢定結果.....	30
表 4-2：癌症相關因素變項初步統計檢定結果.....	31
表 4-3：手術相關因素變項初步統計檢定結果.....	33
表 5：手術相關變項 VIF 分析.....	34
表 6：AL 顯著危險因子條件式邏輯迴歸分析.....	36

圖次

圖 1：研究架構圖.....	22
圖 2：資料處理與配對流程圖.....	28
圖 3：迴歸模型之 ROC 曲線圖.....	35





第一章 前言

第一節 研究背景以及重要性

大腸直腸癌(colorectal cancer, CRC)是全球發生率最高的癌症之一。根據統計,2022 年全球新增約 192 萬名病患,佔所有癌症的 9.6%,發生率排名第三,僅次於肺癌(12.4%)與乳癌(11.6%);死亡人數約 90 萬人,佔癌症死亡總數的 9.3%,為全球第二大致死癌症,僅次於肺癌(18.7%)。分性別而言,CRC 在男性為第三大常見癌症(9.8%),次於肺癌(15.0%)與攝護腺癌(14.1%),年齡標準化發生率為每十萬人中 22.0 人次;女性則為第二位(9.3%),僅次於乳癌(23.8%),年齡標準化發生率為每十萬人中 15.2 人次 (Bray et al., 2024)。

根據全球疾病負擔研究(Global Burden of Disease Study) 2021 年資料指出,全球 65 歲及以上的成年人罹患大腸直腸癌之負擔在過去三十年間顯著上升;新診斷病例數從 1990 年的 53.56 萬人增至 2021 年的 136.23 萬人,死亡人數亦從 35.94 萬人增至 72.47 萬人 (Lv et al., 2025),可見高齡病人仍為大腸直腸癌之主要受影響族群之一。

在臺灣,初次診斷為大腸直腸及肛門惡性腫瘤的人數從 2010 年的 14,413 人上升至 2022 年的 17,643 人,佔所有惡性腫瘤新發病例的 13.8%,死亡率亦居全癌症的第三位。根據臺灣癌症登記中心(2022)資料顯示,大腸直腸癌病患的一至五年相對存活率分別為 84.9%、76.4%、70.8%、66.9% 和 64.3%。分性別觀察,大腸癌在男性癌症發生率中排名第一,在女性則為第三;死亡率則無論性別皆排名第三。男性的年齡標準化發生率為每十萬人口 49.8 人次,年齡中位數為 66 歲;女性為 33.5 人次,中位年齡則為 68 歲。65 歲以上年長者共計 9,931 人,約佔總病例數之 56.3%(衛生福利部國民健康署,2024)。



手術仍是目前國內治療大腸直腸癌的主要方式。以 2020 年為例，77.09% 的新發個案接受了外科手術治療（衛生福利部國民健康署，2022）。然而，即使成功完成手術，約有 50% 病患仍會在術後出現各類併發症，造成顯著的致病率（morbidity）與死亡率（mortality），不僅延長住院日數與復原時間、提高整體醫療支出，並使病患的健康相關生活品質（HRQoL）降低（van Rooijen et al., 2019）。

其中，腸道吻合處滲漏是最嚴重的術後併發症之一，其發生率介於 1.5% 至 23% 之間（Van Helsdingen et al., 2020）。一旦發生，將大幅影響生活品質、延長住院時間，嚴重甚至可能致命；不僅對病人本身造成身心折磨，也對其家庭與社會支持系統形成沉重負擔。在過去針對高齡大腸直腸癌病人術後吻合處滲漏的研究中，多數資料來自歐美地區或其他西方國家。筆者以「colorectal anastomotic leak」結合「elder」或「elderly」為關鍵詞，於 PubMed、Medline、Google Scholar 等學術資料庫搜尋，獲得上千篇相關文獻，涵蓋不同術式、手術部位與研究國別，其中不乏系統性回顧與統合分析（systematic review and meta-analysis）。這些研究結果顯示，高齡可能會提高、降低或無顯著影響 AL 發生風險，惟一旦發生，年齡越高的病人，其致病和死亡風險亦隨之升高（Kaya & ALTIN, 2019; Zaimi et al., 2018）。然而，國內針對此議題的深入探討仍付之闕如，僅少數文獻指出年齡超過 70 歲，以及腸道吻合處位於直腸下端（肛門或齒狀線附近），為直腸癌術後 AL 的危險因子之一（Yueh et al., 2010）。除了年齡之外，其他常見AL的風險因子包含腸沾黏合併小腸阻塞、靜脈血栓形成、感染、腹腔鏡穿刺處轉移、腸道吻合處滲漏（anastomotic leakage, AL）、腸阻塞、腸缺血，以及心肺功能障礙、腎損傷、輸尿管損傷、低蛋白血症等；這些風險也會隨著年齡上升與共病症增加而顯著提高（Pak et al., 2020）。綜上述，進一步針對臺灣高齡大腸直腸癌病人術後吻合處滲漏的研究，不僅具

有實證價值，也具臨床意義。此研究將有助於釐清 AL 的本地發生現況與相關危險因子，並作為外科醫護團隊於術前進行風險評估與術後照護決策之重要參考依據。



第二節 研究目的

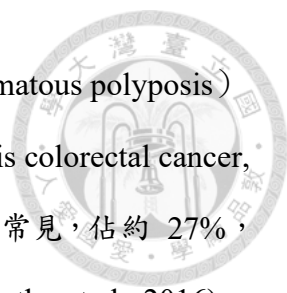
本研究旨在探討高齡大腸直腸癌病人於手術後發生腸道吻合處滲漏（anastomotic leakage, AL）併發症的現況，並進一步分析其可能之相關危險因子，包含人口學特徵（如性別、年齡等）、健康狀況（如營養狀況、生活型態、慢性病等）、癌症疾病特徵（如癌症期數、腫瘤大小、位置等）、手術相關因素（如術前準備、術式、手術時間、術中出血量、術後合併症等）。本研究以是否發生 AL 作為依變項（dependent variable），將文可能影響 AL 發生之變項設定為自變項（independent variables），進一步對完成配對的個案資料進行條件式二元邏輯斯迴歸分析（conditional logistic regression），以探討各項危險因子與 AL 發生之關聯性。最終，綜合統計結果進行詮釋、推論與歸納，以提供未來臨床預測與照護之參考。

第二章 文獻回顧

第一節 大腸直腸癌的篩檢、診斷、分期以及治療

大腸直腸癌的篩檢與診斷

大腸直腸癌是一種由基因突變導致腸壁上皮細胞異常增生所形成的惡性腫瘤，其中以腺癌（adenocarcinoma）為最常見的病理類型，約佔全部大腸直腸癌的 95% (Thrumurthy et al., 2016)。其致病機轉可歸納為數種類型，包括息肉癌轉化路徑（polyp-cancer sequence）、慢性發炎性腸道疾病如潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）與克隆氏症（Crohn's disease）、遺傳



因子所致的疾病如家族性腺瘤性息肉症 (familial adenomatous polyposis) 以及遺傳性非息肉症大腸直腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) 等 (陳德芳, 2012)。癌症好發部位則以直腸最常見, 佔約 27%, 其次為乙狀結腸 (約 20%) 與盲腸 (約 10%) (Thrumurthy et al., 2016)。

大腸直腸癌的臨床表現多樣, 常見症狀包括腸道出血、腹痛、腹部腫塊、排便習慣改變、體重無故下降及缺鐵性貧血等。此外, 有些病患亦可能出現非特異性症狀, 如食慾減退或深部靜脈栓塞 (Sawicki et al., 2021)。目前已有充分證據指出, 早期篩檢能有效降低大腸直腸癌的發病率與死亡率 (Schreuders et al., 2015)。常用的篩檢方法包括糞便免疫化學檢測 (fecal immunochemical test for hemoglobin, FIT)、糞便潛血試驗 (guaiac fecal occult blood test, gFOBT)、大腸鏡檢查與肛門指診等 (Sawicki et al., 2021)。除了影像與糞便檢測外, 血中癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 濃度亦被視為重要的腫瘤標記之一。雖然 CEA 不適合作為單一診斷工具, 但其濃度較高 (>3 ng/mL) 時, 與較高的死亡風險有關聯 (Pin-Vieito et al., 2020); 然而, 目前證據指出, CEA 濃度無法有效預測腫瘤大小、侵犯深度或癌症分期 (Halilovic et al., 2020)。

大腸鏡檢查在診斷及處理大腸直腸癌或癌前病變方面, 具有高敏感性與高特異性, 並可直接觀察病灶、採取組織切片, 或同時進行息肉切除。因此, 大腸鏡被視為目前診斷大腸直腸癌的黃金標準 (Goyal et al., 2020)。若病理結果確認惡性變化, 後續會進行影像學檢查, 包括電腦斷層掃描 (computed tomography, CT)、核磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI), 及正子斷層掃描 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT), 以釐清腫瘤範圍、淋巴轉移或遠端轉移情形。這些檢查結果不僅用於癌症分期的依據, 也有助於評估是否有腸道阻塞, 並作為是否能進行手術切除的重要考量依據 (Sawicki et al., 2021)。



大腸直腸癌的分期

大腸直腸癌的分期不僅是評估病情嚴重程度的重要依據，更是臨床上擬定治療策略與預測病患預後的關鍵指標。如表 1 所示，目前臨床實務中最常使用的分期標準為美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）所制定的 TNM 分期系統。該系統根據三項主要指標進行分類：原發腫瘤（primary tumor, T）侵犯的深度與範圍、區域性淋巴結轉移（regional lymph nodes, N）的有無及數目，以及是否有遠端轉移（distant metastasis, M）。依據 TNM 組合，將大腸直腸癌分為第 0 期至第 IV 期（Weiser, 2018），針對不同癌症期數做出個別化的治療選擇與病情追蹤。

大腸直腸癌的治療

根據衛生福利部國民健康署（2020）資料，國人第 0 期至第 IV 期大腸直腸癌的五年相對存活率分別為 85.5%、81.3%、71.3%、59.1% 與 11.4%。若能於早期發現並妥善治療，病患的五年存活率可高達 90% 以上，顯示早期診斷與介入對於病程控制至關重要。

大腸直腸癌的治療方式需依據癌症的臨床分期、病灶位置、病人的整體健康狀況及是否合併其他共病症等綜合因素加以選擇。對於第 0 期或第 I 期的早期大腸癌患者，若病灶局限於黏膜層或黏膜下層，且無明顯淋巴血管侵犯，則可考慮採取內視鏡下局部切除作為治療選項。常見方式包括內視鏡黏膜切除術（endoscopic mucosal resection, EMR）與內視鏡黏膜下剝離術（endoscopic submucosal dissection, ESD），兩者皆可在不進行傳統手術的情況下達到完整切除病灶的目的。隨著大腸癌篩檢政策的全面推動與民眾健康意識的提升，越來越多病患得以在癌症早期即被診斷出來，使內視鏡治療適用的病例比例逐年上升。這不僅有助於提升整體治療成效，也可減少病患接受侵入性手術的風險與術後併發症的可能性（Evelien Dekker, 2019）。

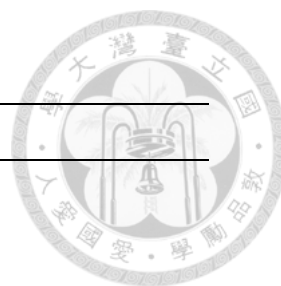


表 1：AJCC 2018 年第 8 版大腸直腸癌 TNM 分期

分期	T	N	M	定義
Stage 0	Tis	N0	M0	Tis：原位癌
Stage I	T1	N0	M0	T1：腫瘤侵犯粘膜下層
	T2	N0	M0	T2：腫瘤侵犯固有肌肉層
Stage IIA	T3	N0	M0	T3：腫瘤穿過固有肌肉層，侵犯漿膜下組織
Stage IIB	T4a	N0	M0	T4a：腫瘤穿過臟壁腹膜
Stage IIC	T4b	N0	M0	T4b：腫瘤直接侵犯或沾黏附近器官或構造
Stage IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	N1：1-3個 ≥ 0.2 mm的淋巴結轉移或腫瘤細胞沈積
	T1	N2a	M0	N1a：附近只有1個淋巴結轉移
	T3-T4a	N1/N1c	M0	N1b：附近有2-3個淋巴結轉移
Stage IIIB	T2-T3	N2a	M0	N1c：無淋巴結轉移，但漿膜下腸繫膜或沒有被腹膜
	T1-2	N2b	M0	覆蓋的周圍組織有腫瘤細胞沈積
	T4a	N2a	M0	N2：4個或以上淋巴結轉移
Stage IIIC	T3-T4a	N2b	M0	N2a：4-6個淋巴結轉移
	T4b	N1-N2	M0	N2b：7個或以上的淋巴結轉移
Stage IVA	Any T	Any N	M1a	M1a：1個遠處或器官轉移，但無腹膜轉移
Stage IVB	Any T	Any N	M1b	M1b：2個或以上遠處或器官轉移，但無腹膜轉移
Stage IVC	Any T	Any N	M1c	M1c：腹膜表面轉移或同時合併其他遠處或器官轉移

手術治療是大腸直腸癌病人能夠獲得根治的重要基石，其手術品質更直接影響病人的預後與生活品質 (Evelien Dekker, 2019)。根據統計，約有 80% 的大腸直腸癌病灶位於腸壁或周邊淋巴結，治療上須透過腸段切除與吻合、血管結紮及淋巴結廓清，以最大程度移除惡性細胞 (Rodriguez-Bigas et al., 2017)。過去以傳統開腹腸切除術為主，但隨著醫療科技進步，腹腔鏡輔助手術逐漸成為主流。研究顯示，腹腔鏡手術與傳統手術在治療成效、復發率、併發症發生率與整體存活率上無顯著差異，但其微創特性帶來多項臨床優勢，包括傷口較小、出血量減少、術後疼痛輕微、腸道功能恢復快、住院時間縮短及整體療效提升。然而，若病人合併腸穿孔、嚴重沾黏、膿瘍、阻塞，或曾接受腹腔內手術，則仍須個別評估後採行傳統開

腹手術較為妥當 (Chen & Liang, 2022; Rodriguez-Bigas et al., 2015)。

根據腫瘤位置不同，手術方式亦有所差異。由於癌細胞可能沿著神經纖維、淋巴循環、動靜脈血流、腹膜散佈式轉移 (peritoneal seeding) 或附近器官的直接蔓延 (direct invasion)；手術除了要切除原發病灶，也必須將可能擴散的路徑做廣泛且徹底的廓清，以達到病灶區域完整切除 (en block resection) 的目的。常見手術方式如下：

1. 右半結腸切除術 (right hemicolectomy)：腫瘤位於盲腸 (cecum) 或升結腸 (ascending colon)；
2. 擴大右半結腸切除術 (extended right hemicolectomy)：腫瘤位於結腸肝曲部 (hepatic flexure) 或近端橫結腸 (proximal transverse colon)；
3. 橫結腸切除術 (transverse colectomy)：適用位於橫結腸中段的腫瘤；
4. 左半結腸切除術 (left hemicolectomy)：腫瘤位於遠端橫結腸 (distal transverse colon) 或結腸脾曲部 (splenic flexure)；
5. 前位切除術 (anterior resection, AR)：腫瘤位於乙狀結腸 (sigmoid colon)；
6. 低前位切除術 (low anterior resection, LAR)：腫瘤位於乙狀結腸和直腸交界或上端直腸；
7. 全直腸繫膜切除術 (total mesorectal excision, TME)：腫瘤位於中下段直腸；
8. 腹會陰聯合切除術 (abdominoperineal resection, APR)：腫瘤位於低位直腸，過程需切除直腸和肛門，並創造永久性大腸造口 (colostomy) 以供糞便排出；
9. 經肛門局部切除術 (trans-anal local excision)：僅適用於早期且接近肛門之直腸癌，無需進行腸段切除與吻合 (梁金銅，2022)。

在第二和第三期病人中，術前合併前導式化學治療 (neoadjuvant



chemotherapy) 可能降低肉眼不可見的顯微轉移 (micro metastasis)、使腫瘤縮小並增加手術組織邊緣陰性 (negative surgical margins) 之機率 (Rodriguez-Bigas et al., 2017), 亦能增加 T4b 的大腸癌病人整體存活率 (Dehal et al., 2018)。另有研究指出, 給予輔助性化學治療如 FOLFOX (fluorouracil, 5-FU、leucovorin 以及 oxaliplatin) 可有效的限縮腫瘤 (tumor regression) 並降低整體癌症期別, 且不會增加術後合併症之機率 (Karoui et al., 2020)。

前導性化學治療合併放射線治療 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 是高期別病人經常選擇的療法, 針對 T4b 期別的大腸癌病人可能增加整體存活率 (Hawkins et al., 2019), 對於低位直腸癌也能達到縮小腫瘤、降低整體癌症期別以及增加肛門保存率的效果 (Chen & Liang, 2022)。然而, 放射性治療雖然能達成一定的抗癌效果, 但也會產生許多副作用與細胞毒性 (Rodriguez-Bigas et al., 2017), 如術後產生的疤痕組織導致血液循環不良、組織纖維化、管腔狹窄硬化, 甚至治療區域癌化病變等併發症 (Moschini et al., 2019), 增加腸道吻合處滲漏之風險。

儘管腹腔鏡已成為大腸癌手術主流, 但對中低位直腸癌而言, 因骨盆腔狹窄、視野受限, 腹腔鏡手術技術門檻較高 (陳姿君、梁金銅, 2018); 肥胖患者則更因直腸脂肪組織豐厚而增加手術難度 (Chen & Liang, 2022)。過去常以腹部會陰聯合切除手術 (abdominal-perineal resection, APR) 進行治療, 但病患需接受永久性造口, 對其心理與生活品質影響甚鉅。近年來, 達文西機器手臂輔助手術 (da Vinci surgical system) 提供替代選擇, 具備靈巧操作、3D 視野與穩定影像等優勢, 特別有利於低位直腸吻合, 有助於保留括約肌、提高手術成功率 (陳姿君、梁金銅, 2018)。

約有 20–25% 新診斷病患於初診時即有遠端轉移, 最常見部位為肝臟、肺臟、淋巴與腹膜 (Rodriguez-Bigas et al., 2017), 多數屬無法根治之



情形。此時治療重點轉向症狀緩解與生活品質維持，常見策略包括化學治療與減壓性手術（如造口手術等）、或進行局部轉移病灶切除（Leowattana et al., 2023），以延長存活時間並減輕症狀。

第二節 腸道吻合處滲漏合併症

腸道吻合處滲漏（anastomotic leakage, AL）是大腸直腸癌手術後最嚴重且具挑戰性的併發症之一。目前臨床上最被廣泛接受的 AL 診斷標準，是由國際直腸癌研究小組（The International Study Group of Rectal Cancer, ISREC）於 2010 年所提出。根據該定義，AL 是指腸道吻合處（包括縫線或縫合釘部位）出現腸壁缺損或穿孔，導致腸腔內容物外漏至腹腔或骨盆腔，並可能形成瘻管；若吻合處周圍形成膿瘍，也應歸類為 AL。ISREC 同時根據臨床嚴重程度將 AL 分為三個等級，包括 Grade A：不需要任何醫療介入；Grade B：需積極的醫療處置（如抗生素或引流），但無需手術；以及 Grade C：需手術進行吻合處修補、清瘡或建立腸造口等（Rahbari et al., 2010）。各等級的臨床表現與處置方式詳列於表 2。

表 2：ISREC 定義 AL 各等級之臨床表徵

等級	整體狀況	症狀	引流液	血液檢驗	影像學檢查	介入治療
grade A	良好	無	漿液性	正常	小且受局限	不需
grade B	輕或中度不適	腹痛、發燒、膿狀 / 糞狀的陰道滲液或膿狀肛門滲液	膿狀	白血球、C 反應蛋白和前降鈣素上升	可能有局部的併發症（如骨盆腔膿瘍等）	抗生素治療或侵入性的排膿引流
grade C	嚴重影響	腹膜炎、敗血症、生命徵象不穩定或多重器官衰竭	糞狀	白血球、C 反應蛋白、前降鈣素上升或敗血症表徵	可能有較廣泛的併發症（如腹膜炎等）	再次手術（以傳統開腹或腹腔鏡清除感染並導流糞水）



臨床上診斷 AL，多需仰賴病人症狀觀察、影像學檢查及必要時的手術探查。早期症狀可能包括腹部引流液量增加或性狀改變、持續性腸阻塞、腹痛、發燒、白血球上升，或肛門出現膿性分泌物等。若臨床高度懷疑 AL，建議應於 24 小時內進行醫療介入，以改善病人預後 (Chiarello et al., 2022)。診斷 AL 的依據可分為以下四大類：

1. 臨床表徵：包括心搏過速、病人整體狀況惡化（如血液動力學不穩或生理補償失衡）、腹痛、腹部引流液增加或其性狀改變、肛門出現膿性分泌物、直腸陰道瘻管，或肛門指診時可觸及腸壁缺損等。
2. 血液檢查：常見的炎症指標上升，包括白血球數（white blood cell, WBC）、C 反應蛋白（C-reactive protein, CRP）及前降鈣素（procalcitonin）等。
3. 影像學檢查：主要以電腦斷層掃描（computed tomography, CT）為診斷工具。常見的影像特徵包括吻合處周圍積液或游離氣體、薦骨前膿瘍、腹腔內游離空氣，或顯影劑經腸道灌注後出現外滲至腹腔等情形。
4. 手術探查：在臨床高度懷疑或病情惡化時，透過手術探查可直接觀察腸道吻合處之組織壞死、腹膜炎變化，或肉眼可見的吻合處缺損等 (Van Helsdingen et al., 2020)。

根據不同研究報告，其發生率變異性大，約介於 1.5% 至 23%，這樣的差異主要與地區醫療體系（如醫療可近性、醫療集中化程度或手術執行者經驗等）、術後監測與照護能力，以及 AL 的定義標準有關。歐洲高資源醫療體系（例如瑞典、義大利）因普遍實施術後加速康復流程（Enhanced Recovery After Surgery, ERAS），並重視術前準備與術後快速復原，其 AL 發生率較低（約 2 - 7%）；相對而言，在亞洲或資源不均的環境中，可能礙於缺乏完整的術前評估和富有經驗的手術團隊，術後的整體照顧也難以徹底推行，使得 AL 發生率較高 (Chiarello et al., 2022;

Dias et al., 2022; Qu et al., 2015; Van Helsdingen et al., 2020)。此外，各研究所使用的 AL 定義標準不一，部分研究僅包含需再手術者（Grade C），而有些則包含影像學診斷（Grade A、B、C 均列入），也導致報告的發生率有所差異 (Van Helsdingen et al., 2020)。

另有一項來自臺北某醫學中心的研究指出，在 2013 至 2023 年間，行微創手術的大腸直腸癌病人術後 AL 的發生率約為 5.7%（Grade B 及 Grade C），其中年齡大於 60 歲長者佔 59.5% (Tsai et al., 2024)。該研究納入個案近 1500 人，顯示其手術團隊已具有一定程度的經驗和代表性；況且，醫學中心常需收治各層級轉診之病人，病況差異性大、複雜度亦可能較高，如此還能與西方國家維持相近的發生率，顯示其具有一定程度以上醫療照護水準。

AL 不僅顯著提高死亡率與致病率，亦對病人術後生活品質造成重大衝擊。AL 通常好發於術後第 5 至第 8 天。臨床上多以發生時間將其區分為早發性與遲發性：術後 30 天內發生者歸類為早發性 AL，約佔所有 AL 個案的三分之一，其中約有四成病人需接受手術介入；術後 30 天以上者則屬於遲發性 AL (Chiarello et al., 2022)。AL 的發生會顯著延長病人住院天數並增加整體醫療支出；根據美國 2013 至 2015 年的大型回顧研究指出，接受大腸直腸手術後發生 AL 的病人，每人平均醫療費用較無 AL 的病人增加 30,670 美元 (48,982 vs. 18,312 USD)，平均住院天數也多出 12 天 (19 vs. 7 天) (Lee et al., 2020)。此外，AL 也與腫瘤的局部復發與死亡率增加有關，包括整體死亡率 (overall survival)、癌症相關死亡率 (cancer specific survival) 以及無病存活率 (disease free survival) (Ha et al., 2017; Wang et al., 2017)；不同文獻報告指出，AL 的相關死亡率可能高達 25% 至 66% (Chiarello et al., 2022)。

第三節 腸道吻合處滲漏合併症之危險因子

根據多篇系統性文獻回顧文章 (Chiarello et al., 2022; Dias et al., 2022; McDermott et al., 2016; Meyer et al., 2019; Qu et al., 2015; Smith et al., 2020; Zarnescu et al., 2021; Zhao et al., 2022) 之綜合整理結果, AL 之危險因子可大致歸納為四大類: 人口學特徵、病人健康狀況、癌症相關因素及手術相關因素, 其具體項目說明如下:

1. 人口學: 包括年齡 ≥ 65 歲與男性之性別;
2. 健康狀況: 如身體質量指數 (body mass index, BMI ≥ 30 kg/m²)、美國麻醉醫師學會 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 麻醉風險分級 (ASA classification $\geq$ III)、貧血 (不同研究界定範圍不一, 常為血紅素 $< 8 - 11$ g/dL)、慢性病 (如心血管疾病、腎功能不全或糖尿病等)、營養不良、低蛋白血症 (< 3.5 g/dL)、不良生活習慣 (抽菸、喝酒等) 及類固醇或非類固醇類消炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 的使用等;
3. 癌症相關因子: 腫瘤大小 ≥ 5 公分、癌症進展至第 III 期或以上、低位直腸吻合 (距離肛門口 5 公分以內) 以及術前是否接受前導式化學治療或放射線治療等;
4. 手術相關因子: 腹腔手術史、術前腸道準備不全、傳統開腹手術或微创手術 (minimally invasive surgery, MIS) 方式的選擇、是否屬於緊急手術、術中大量出血 (> 200 ml)、是否接受輸血治療、手術時間延長 (> 3 小時)、是否放置骨盆腔引流管以及術後是否出現腸阻塞等, 皆被認為是可能增加 AL 發生風險的因素。

人口學

不少研究顯示高齡為 AL 之顯著危險因子，但也有研究未發現統計上的顯著差異。Yueh 等人(2010)研究指出，年齡 ≥ 70 歲會顯著增加 AL 風險 (OR 2.2, 95% CI 1.21-3.88, $p = 0.009$)；一項拉丁美洲的研究亦發現，年齡 ≥ 65 歲為 AL 的顯著影響因子 (Rodriguez et al., 2024)。

然而，Zaimi 等人 (2018) 則呈現不同趨勢，其研究顯示 AL 的發生率隨年齡遞減，60 歲以下為 6.4%、60 至 69 歲為 5.5%、70 至 80 歲為 5.4%、80 歲以上為 4.9% (每增加 5 歲 OR = 0.965, 95% CI: 0.941–0.985, $p < 0.001$)；但死亡率則隨年齡遞增，60 歲以下為 1.3%、60–69 歲為 4.8%、70–80 歲為 12.3%、80 歲以上更高達 27% (每增加 5 歲 OR = 1.497, 95% CI: 1.364–1.647, $p < 0.001$)。

此外，Kaya 等人 (2019) 研究指出，年齡 < 65 歲與 ≥ 65 歲兩組在 AL 發生率上無顯著差異 (5.3% vs. 5.6%)，但在 ≥ 65 歲病人中 AL 致死率明顯較高 (0.6% vs. 3.1%)。Qu 等人 (2015) 也發現，病人年齡 ≥ 70 歲與 AL 發生之關聯性未達統計上顯著 (OR = 1.01, 95% CI: 0.66–1.53)。

性別也是可能的因子之一。相較於女性，男性可能因脂肪分布較集中於腹部，導致手術視野受限與操作困難，加上男性骨盆較狹窄、深度較深，在進行直腸吻合時容易產生較高的張力，進而增加 AL 風險 (Dias et al., 2022; McDermott et al., 2016; Qu et al., 2015)；Degiuli 等人之研究亦得出相似結論 (OR = 1.55, 95% CI: 1.27–1.88, $p < 0.001$)。

健康狀況

肥胖被認為是 AL 的重要危險因子。研究顯示，內臟脂肪過多的病人往往手術時間較長、淋巴結廓清率較低、術後感染與併發症風險上升，AL 發生率亦顯著升高 (OR = 2.40, 95% CI: 1.06 – 5.44) (Yang et al., 2015)。此

外，肥胖病人的直腸體積相對較大，在骨盆腔狹窄的解剖構造下將增加手術難度 (Chen & Liang, 2022)。BMI 過高與吻合處滲漏之間的相關性，已在多項系統性回顧與統合分析中被提及，其可能與腹腔脂肪堆積造成手術困難、吻合處張力增加與組織灌流不良有關 (Dias et al., 2022; Zarnescu et al., 2021; Zhao et al., 2022)。

麻醉風險分級 (ASA classification) 等級較高者，可能表示病人生理條件較差且合併慢性病較多，如控制不佳的高血壓、糖尿病、心肺疾病等。這些疾病會因感染風險的增加、貧血、血管功能不佳等因素影響吻合處癒合能力，進而增加 AL 風險 (Dias et al., 2022; Qu et al., 2015)。

低血紅素血症可能會降低組織氧合能力與癒合速度，使吻合處傷口供血不足與拉長修復時間 (Dias et al., 2022; Qu et al., 2015)；此外，低蛋白血症，尤其是血中白蛋白低於 3.5 g/dL，反映出病人營養狀況欠佳與免疫能力低下，影響手術後傷口癒合能力，進而增加 AL 的發生風險 (Dias et al., 2022; Zhao et al., 2022)。

心血管疾病為 AL 的重要風險因子之一。其可能透過慢性血管硬化與組織灌流不足，使吻合處癒合過程中所需之氧氣與營養物質供應受到限制，進而增加傷口癒合失敗與滲漏風險 (Zarnescu et al., 2021)。此外，心血管疾病患者常併用抗凝血劑或抗血小板藥物，也可能提升術後出血與癒合相關合併症的發生風險 (Dias et al., 2022)。

腎功能不全與術後 AL 風險之增加有關，其機轉可能包括：尿毒素蓄積導致的免疫功能抑制、傷口修復能力下降，以及低白蛋白血症與電解質失衡等代謝異常 (Zarnescu et al., 2021; Dias et al., 2022)；腎功能不全患者亦往往伴隨多重共病與營養不良，皆可能加劇癒合過程的不穩定性 (Zhao et al., 2022)。

數篇統合分析與回顧研究提到，糖尿病亦為 AL 的顯著危險因子。其可能機轉包括慢性高血糖引發的微血管病變、膠原蛋白生成障礙與免疫細胞功能異常，進而延遲傷口癒合與增加感染風險。高血糖亦可能造成手術後局部組織氧合不良與發炎反應，進一步破壞吻合處傷口完整性（Dias et al., 2022；Zarnescu et al., 2021；Zhao et al., 2022）。

營養不良(malnutrition)已多次被證實與 AL 風險上升顯著相關(Dias et al., 2022；Zhao et al., 2022；Zarnescu et al., 2021)，營養不良會導致血中白蛋白濃度降低、免疫功能受損與膠原蛋白合成不佳，使得腸道吻合處傷口癒合延遲，進而增加滲漏機率（Zhao et al., 2022）。此外，低蛋白血症與體重過輕亦與術後感染、組織發炎以及組織再生能力下降有關，皆為導致 AL 的重要因子（Zarnescu et al., 2021）。本研究欲採用之營養不良通用篩檢工具（Malnutrition Universal Screening Tool, MUST）為一套由英國靜脈與腸道營養協會（British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, BAPEN）所發展的營養風險篩檢量表，目的在於協助醫療人員快速識別住院或門診病人是否處於營養不良狀態或具有營養不良之風險。此工具主要評估三項指標：身體質量指數（BMI）、過去 6 個月體重減輕情形與急性疾病影響攝食的可能性。三項指標各自評分，總分將個案分為低風險（0分）、中度風險（1分）與高風險（2分以上）三類（Stratton et al., 2004），可以很好的作為病人營養狀態的評估依據。

在生活型態相關的危險因子方面，抽菸與飲酒已被證實與傷口癒合延遲有關，並可能進一步增加 AL 的風險。抽菸造成的微血管損傷會導致傷口區域缺血，顯著增加 AL 的發生機率；而酗酒則可能使病人長期處於營養不良狀態，進一步延緩傷口癒合過程（Zarnescu et al., 2021）。

檳榔咀嚼習慣近年亦受到關注。儘管其與口腔癌與食道癌的高度關聯性已獲廣泛證實，但目前仍缺乏直接研究探討其對 AL 發生率的影響。一

篇 2024 年的系統性回顧文章指出，檳榔中所含的檳榔鹼具有促進氧化壓力、誘發慢性發炎反應以及抑制上皮細胞修復等作用，可能進一步影響組織的修復與再生能力(Huang et al., 2024)，從而增加術後 AL 發生的潛在風險。

非類固醇類消炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 常被用於術後疼痛控制，但其是否會提高 AL 發生率，目前文獻尚未達成共識。部分研究認為，NSAIDs 可能抑制吻合處的癒合過程，顯著增加 AL 發生風險 (Zarnescu et al., 2021)；但也有研究發現，NSAIDs 的使用並不會顯著增加 AL 發生率 (OR = 1.33, 95% CI = 0.86–2.05, p = 0.20) (Paulasir et al., 2015)。

Zarnescu 等人 (2021) 的回顧型研究指出，類固醇具有免疫抑制與抗發炎作用，可能干擾傷口癒合過程，包括使纖維母細胞的活性下降、膠原蛋白合成與血管新生受抑制，使得吻合處組織強度下降，增加吻合處傷口裂開或滲漏的風險。

癌症相關因子

腫瘤體積越大，常代表局部侵犯較深、手術操作困難度提高，進而影響吻合部位張力與血流供應，導致癒合不良。Dias 等人 (2022) 於其系統性回顧與統合分析中指出，腫瘤大小 ≥ 5 公分顯著增加 AL 發生風險，該研究結果整合了來自不同研究的資料，顯示腫瘤體積為一獨立的危險因子；其帶來的效應包括局部組織剝離面積增加、術中操作複雜性提升與吻合處周邊血流受限，皆可能導致術後癒合能力下降。

癌症期數為反映疾病進展的重要指標；晚期癌症 (Stage III – IV) 往往伴隨較深的組織侵犯程度、淋巴轉移或遠端轉移，不僅增加手術技術挑戰，也可能導致吻合處癒合環境惡化，進而提高 AL 風險，同時須進行較

大範圍切除與淋巴廓清，容易造成局部血管結構破壞、組織灌流不足。此外，晚期病人常伴隨營養不良、免疫功能抑制，以及輔助治療（如化學治療或放射線治療）引起的組織纖維化等 (Dias et al., 2022; Rodriguez et al., 2024; Zhao et al., 2022)，進而影響吻合處傷口癒合。

腫瘤位置的不同，相應的手術方式與吻合部位對 AL 的發生亦有影響。其中，低位直腸吻合（距肛門5 - 10公分內）之術式，如低前位切除術（low anterior resection, LAR），因骨盆腔狹窄所造成的視野受限、牽拉角度不良與血流灌注不足，常導致吻合處張力過大或缺血，進而提高 AL 發生風險 (Ito et al., 2024)。

手術相關因子

Zhao 等人 (2022) 在其統合分析中提到，曾接受腹腔手術的患者其腹腔內沾黏程度較高，可能影響腸道血流供應與組織張力，不利於吻合口的癒合，導致 AL 機率增加；Choy 等人 (2022) 在其回顧性研究中進一步指出，曾接受腹部手術會導致解剖結構扭曲，增加手術難度與術中併發症機會，特別是在進行低位直腸手術時，若有骨盆腔沾黏或解剖視野狹窄，將顯著提升 AL 發生率。

術前腸道準備包括兩個主要項目：機械性腸道準備 (mechanical bowel preparation, MBP) 及口服抗生素腸道準備 (oral antibiotic bowel preparation, OABP)。MBP 透過使用緩瀉劑或清腸劑以清除腸道內糞便，減少菌落聚集，使手術時腸道維持相對無內容物的狀態，從而降低手術部位遭受糞便污染的風險；而 OABP 則進一步減少腸道內細菌數量，以降低手術後傷口感染風險。術前合併使用 MBP 與 OABP 可顯著降低術後 AL 發生率 (Dolejs et al., 2017; Hansen et al., 2023)。

手術方式亦是影響 AL 發生的重要因素之一。Denicu 等人 (2023)

研究指出，開腹手術可能造成較高的組織創傷與局部炎症反應，進而提升吻合處癒合困難的風險。相較於傳統開腹手術，腹腔鏡手術所創造的傷口較小、術中出血量較少、術後腸道恢復時間較短、住院天數較少，但手術所費時間較長。然而，另有研究指出兩者在腫瘤學預後、死亡率、長期存活率或是 AL 發生率方面並無顯著差異 (Chiarello et al., 2022)。

緊急手術因患者無法進行充分術前評估與準備，導致術中風險增加，通常伴隨患者病況不穩、腸道準備不全、感染風險高及組織條件不佳等問題，進一步增加 AL 的風險。其可能機轉包括腸道內容物未排空導致菌叢增加、腸壁水腫及灌流不足，以及術中無法充分評估吻合處組織情形等 (Dias et al., 2022; Zhao et al., 2022)。

術中出血量過大，可能代表手術過程困難、手術視野不清，或病人本身存有凝血功能異常等問題，可能導致吻合處血流灌注不足、組織癒合不佳，進而提高 AL 風險。Qu 等人 (2015) 在其系統性回顧與統合分析中指出，術中出血量大於 200 mL 為顯著之 AL 危險因子。此外，Dias 等人 (2022) 亦將術中出血量列為 AL 發生之重要指標之一，並指出出血常與其他高風險因子（如長時間手術、較深的腫瘤侵犯程度）交互作用，使吻合部位承受更大壓力。Zhao 等人 (2022) 則總結多篇文獻指出，術中大量出血可能促使臨床選擇輸血治療，進一步造成免疫抑制與感染風險，間接增加 AL 發生率。

輸血治療則被多數研究視為 AL 的顯著危險因子。輸血可能反映出病人手術中失血過多，造成吻合處灌流不足與缺血；此外，輸血過程本身亦可能引發免疫抑制，進一步干擾傷口癒合與感染控制 (Zarnescu et al., 2021)。Simpson 等人 (2024) 於澳洲進行之研究發現，接受圍手術期輸血的病人 AL 發生率為 11.3%，遠高於未輸血病人之 2.2% ($p = 0.0002$)，且輸血量越多，AL 發生風險越高 ($p = 0.001$)。此結果顯示，輸血不僅

是手術複雜度的指標，而可能直接促成 AL 發生。

手術時間過長可能代表手術操作困難、腫瘤侵犯嚴重或患者腹腔沾黏嚴重等問題，進而導致吻合處長時間暴露於開放環境中、組織乾燥缺血、炎症反應延長，增加吻合處傷口癒合失敗的風險。Qu 等人（2015）在系統性回顧與統合分析中指出，延長的手術時間與 AL 的發生具有顯著相關性，特別是手術時間超過3小時以上者，其風險提高。Tanaka 等人（2020）則指出，手術時間過長可能增加術中細菌污染機率及吻合處張力，進一步提高 AL 發生風險，特別是在低位直腸手術中尤為顯著。

關於骨盆腔引流管的放置，其對 AL 的影響目前仍無一致結論。部分文獻指出，引流管可協助預防局部積液或血腫形成，減少細菌滋生與感染風險，並有助於早期偵測 AL、減輕併發症嚴重程度 (Qu et al., 2015)；但亦有研究顯示，放置骨盆腔引流管與 AL 發生率間並無顯著關聯 (Menahem et al., 2017)。

術後腸阻塞可能造成腸壁組織張力增加、腸內容物積聚，進而增加吻合處的腔內壓與血液灌流障礙，使吻合處傷口受損。Tanaka 等人（2020）在其系統性回顧與統合分析中指出，腸道蠕動恢復遲緩與吻合處張力過大有關，可能間接導致滲漏發生。Gavazzi 等人（2022）指出，高齡病人腸阻塞發生的機率較高，且其與癒合不佳、感染等術後併發症具顯著相關性，雖非直接導致 AL，但可能為一種中介機轉。腸阻塞可能亦與其他風險因子交互作用，例如手術時間延長、使用類鴉片止痛藥、低蛋白血症或營養不良等，進而降低腸道傷口的癒合能力 (Tanaka et al., 2020)。

綜上所述，AL 為大腸直腸癌手術後影響深遠之併發症，其發生可能與病人的人口學特徵、健康狀況、癌症分期與位置，以及手術相關因素密切相關。儘管既有研究已針對 AL 的危險因子提出諸多探討，但針對高齡大腸直腸癌病人之 AL 發生率與影響因子，國內研究仍屬有限，亦缺乏以

實證為基礎的本土性資料。因此，本研究擬以回溯性配對病歷對照研究設計，針對臺北某醫學中心高齡大腸直腸癌術後病人進行系統性資料分析，以瞭解 AL 的實際發生現況與其潛在危險因子。



第三章 研究方法

第一節 研究設計

本研究採回溯性配對病歷對照研究設計 (retrospective matched case-control study)，以病例回顧方式，蒐集臺大醫院大腸直腸外科病房進行手術且符合納入條件之個案，並自其電子病歷系統中擷取相關資料。根據 Tsai 等人 (2024) 之研究結果，該病房接受微創手術病人之 AL 發生率約為 5.7%。由於 AL 發生率偏低，若不加以配對，病例組與對照組的樣本數差距將過大，可能導致統計模型產生偏移 (model bias)、變異膨脹 (variance inflation)，並降低統計檢定力 (statistical power)，進而影響結果解釋之準確性 (Bujang et al., 2018)。為降低潛在統計偏誤並提升研究效能，研究中將所有符合條件且術後發生 AL 之個案歸入病例組，並採用頻率配對法 (frequency matching)，以性別、年齡層與手術方式作為配對條件，於發生 AL 的個案中選取四倍樣本數建立對照組，使兩組在上述三項變項上的分佈比例相同。這樣的比例可提升統計檢定力與配對效度，亦為具實證支持之設計原則 (Gail et al., 1976)。

第二節 研究架構

本研究為控制潛在干擾變項之影響，在病歷對照設計中採用頻率配對法 (frequency matching)，並根據文獻與臨床實務依據，設定三項配對條件：年齡層、性別與手術方式，使病例組與對照組在此三變項上的分佈比

例相近。

首先，在年齡層方面，參照美國人口統計局之分齡標準 (Kotlikoff & Burns, 2005)，將高齡進一步細分為少老 (young-old, 65 至 74 歲)、中老 (middle-old, 75 至 84 歲) 和老老 (oldest-old, 85 歲以上) 三組。由於高齡為 AL 的潛在危險因子之一，且不同年齡病人在生理條件與組織修復能力上存在異質性，進一步分層配對有助於提升統計分析的控制與解釋力。

其次，性別亦納入配對考量。文獻顯示，男性為 AL 發生的顯著危險因子之一 (Degiuli et al., 2022; Dias et al., 2022)。抽菸和飲酒的比例也較女生高。此外，男性族群在抽菸與飲酒等不良生活習慣上的比率亦顯著高於女性，可能進一步影響傷口癒合與感染風險。根據衛生福利部統計資料，2020 年臺灣男性吸菸率為 23.1%，而女性僅為 2.9%；2021 年男性飲酒率為 45.5%，女性為 28.8% (衛生福利部，2023、2024)。為控制性別對 AL 之潛在干擾效應，將性別納入本研究配對條件之一。

最後，手術方式亦為 AL 之關鍵影響因子之一。依據病灶位置不同，臨床上會選擇不同之手術術式，例如：升結腸腫瘤通常進行右半結腸切除術，直腸病灶則進行低前位切除術或全直腸繫膜切除術等；文獻指出，術式與吻合處的血液灌流與組織張力密切相關，進而影響 AL 的發生風險 (Ito et al., 2024; Zhao et al., 2022)。由於手術術式係由腫瘤位置所決定，無法透過醫療介入措施進行調整，因此將其納為第三項配對條件，以控制不同術式可能帶來之偏誤。

根據文獻查證結果可知，大腸直腸癌病人術後發生 AL 之危險因子眾多，涵蓋病人基本特徵、術前健康狀況、癌症相關因素與手術因素等面向。因此，本研究擬針對可能影響 AL 發生之多項變項進行分析。

資料蒐集內容包括 AL 的實際發生情形，以及病人的術前評估資訊，



包括性別、年齡、身體質量指數 (body mass index, BMI)、慢性病史 (如心血管疾病、腎病、糖尿病等)、腹腔手術史、癌症期別、腫瘤大小與位置、血中白蛋白與血紅素數值、ASA 分級 (American Society of Anesthesiologists classification)、營養不良篩檢評估 (malnutrition universal screening tool, MUST) 分數、接受之手術方式 (傳統開腹手術、腹腔鏡手術或達文西機器手臂輔助手術)、是否接受前導式化學治療與放射線治療等。上述變項皆設為自變項 (independent variables)，而 AL 的發生則為依變項 (dependent variable)。

完成頻率配對後之資料，將以條件式二元邏輯斯迴歸分析 (conditional binary logistic regression) 進行統計建模，以探討各自變項對 AL 發生的影響程度與相關性。AL 的嚴重程度參照國際直腸癌研究小組

(International Study Group of Rectal Cancer, ISREC) 所制定之分級標準，進一步分為 Grade A、Grade B 與 Grade C 三級。

其中，Grade A 雖有 AL 的臨床懷疑，但缺乏確切的診斷依據 (如腹部引流液化驗結果、電腦斷層影像顯示或手術探查證據等)，同時也無法排除其他潛在感染來源 (如肺炎、導管相關感染或泌尿道感染等)，故本研究僅納入經臨床與影像確診且需醫療介入之 Grade B 與 Grade C 個案作為病例組。本研究整體設計與變項之關係如圖 1 所示之研究架構圖。

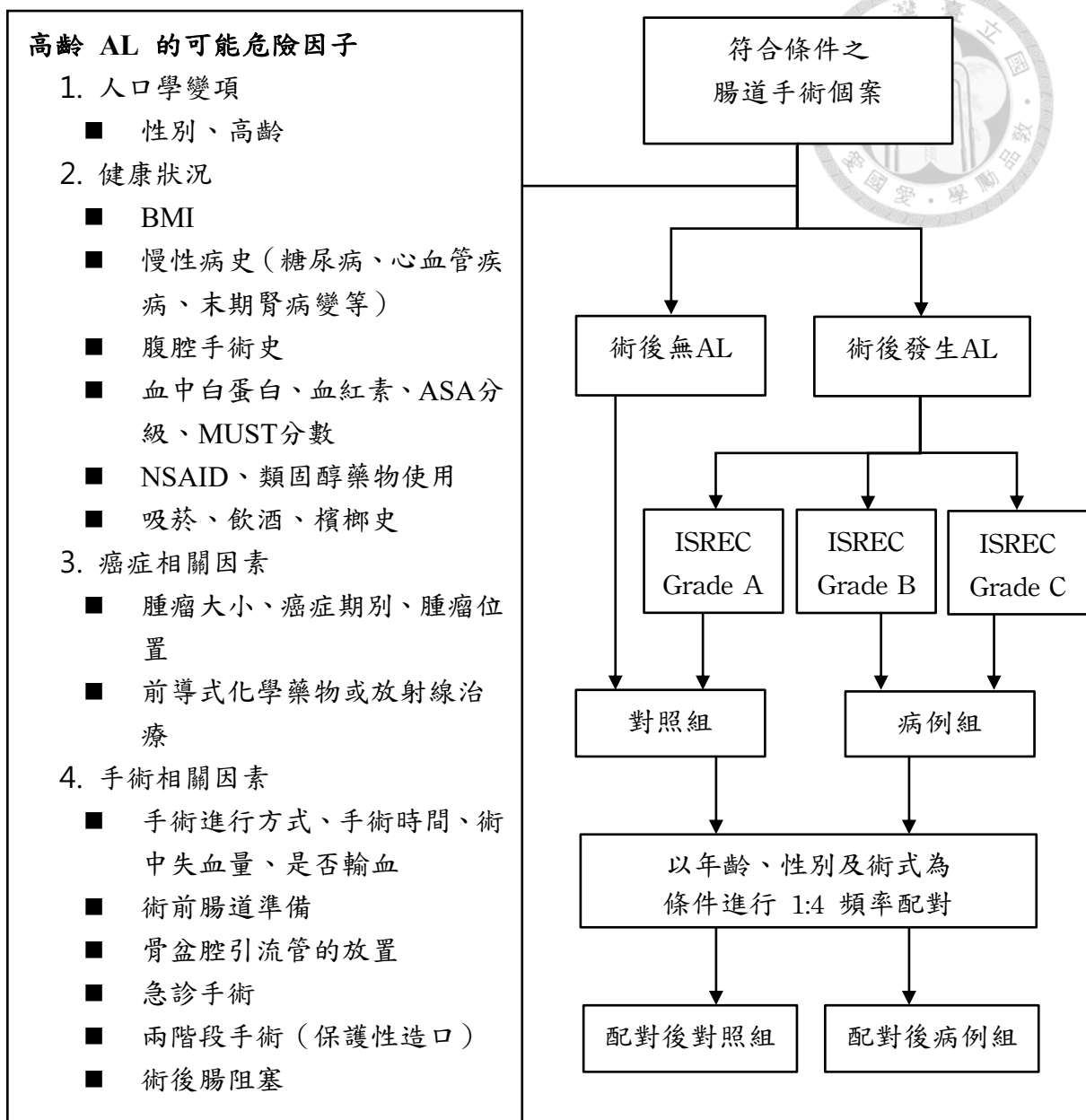


圖 2：研究架構圖

第三節 研究場所及對象

本研究於臺大醫院大腸直腸外科病房進行病歷資料之收集與分析。該院位於臺北市，為全國具指標性之醫學中心，其大腸直腸外科具備豐富臨床經驗與高水準的手術技術，對於本研究資料之完整性與可靠性帶來正面助益。根據統計，2013 年至 2023 年間，共有 1523 位患者接受大腸直腸微創手術 (Tsai et al., 2024)，手術量穩定，顯示其臨床實務之代表性。

本研究之病歷回溯期間為 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，針對此期間內於臺大醫院接受大腸直腸癌手術且符合納入條件之個案進行電子病歷查閱與資料擷取，作為研究對象。



第四節 納入及排除條件

納入條件

1. 診斷為大腸直腸惡性腫瘤（ICD C18-C21）；
2. 年齡 ≥ 65 歲；
3. 接受結腸或直腸切除併腸道吻合手術治療，術式如（擴大）右半結腸切除術、橫結腸切除術、左半結腸切除術、前位切除術、低前位切除術或全直腸繫膜切除術等。

排除條件

1. 術中並未執行端與端腸道吻合，如建立人工肛門造口者或僅其中一端吻合作為斷端（stump）；
2. 同時兩處或以上腫瘤（synchronous colorectal cancer）在同一手術一併切除者；
3. 病例記錄缺失或不詳盡者。

第五節 研究工具

本研究透過查閱病人之電子病歷（electronic medical records, EMR）蒐集各項潛在危險因子的相關資料。研究團隊依據研究架構及事先擬定之操作型定義，進行變項資料的彙整與登錄作業。各危險因子之定義、資料來源、測量方式與編碼依據文獻查證結果加以擬定，詳細內容列於表 3-1 及表 3-2。

表 3-1：人口學和健康狀況變項操作型定義

變項名稱	變項類型	操作型定義	資料來源 (EMR欄位)	編碼方式
年齡	控制變項	病人接受手術當日之實際年齡 (歲)	基本資料	連續
性別	控制變項	病歷登記之性別	基本資料	女=0； 男=1
BMI	自變項	手術前最後一次量測之體重(kg)/身高(m ²)	生命徵象或身高體重紀錄	連續
血中白蛋白	自變項	手術前 30 天內最近一次血清白蛋白值 (g/dL)	報告系統	連續
血紅素	自變項	手術前 30 天內最近一次血紅素 (g/dL)	報告系統	連續
糖尿病史	自變項	診斷含 ICD-10 E10-E14 或有相關用藥史	過去病史	無=0； 有=1
心血管疾病	自變項	診斷含 ICD-10 I20-I25、I50 或有相關治療史	過去病史	無=0； 有=1
末期腎病	自變項	診斷含 ICD-10 N18.5-N18.6 或需長期透析	過去病史	無=0； 有=1
NSAID使用	自變項	術前 30 天內規則處方非類固醇消炎藥 ≥ 1 週	處方紀錄或用藥史	無=0； 有=1
類固醇使用	自變項	術前 30 天內規則處方類固醇 ≥ 1 週	處方紀錄或用藥史	無=0； 有=1
吸菸	自變項	現行有吸菸習慣者	入院護理評估紀錄	無=0； 有=1
飲酒習慣	自變項	現行有飲酒習慣者	入院護理評估紀錄	無=0； 有=1
嚼食檳榔	自變項	現行有嚼食檳榔習慣者	入院護理評估紀錄	無=0； 有=1
ASA分級	自變項	手術麻醉前評估之 ASA 分級 (I-V)	麻醉評估紀錄	I-II=0； III-IV=1
MUST分數	自變項	住院時之 MUST 營養評估分數 (0-6)	營養評估紀錄	<2 =0； ≥ 2 =1

縮寫：EMR，electronic medical record；BMI，body mass index；NSAID，non-steroidal anti-inflammatory drugs；ASA，American Society of Anesthesiologists；MUST，malnutrition universal screening tool；ICD-10：International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

表 3-2：癌症與手術相關變項操作型定義

變項名稱	變項類型	操作型定義	資料來源 (EMR欄位)	編碼方式
腫瘤大小	自變項	腫瘤之最大徑 (cm)	病理報告	連續
前導式化學治療	自變項	術前曾接受全身性化學治療	化學治療紀錄單或過去病史	無=0；有=1
前導式放射治療	自變項	術前曾接受腹腔或骨盆腔放射線治療	放射線治療紀錄或過去病史	無=0；有=1
癌症期別	自變項	根據 AJCC 第 0-IV 期	病理及影像報告	I-II=0；III-IV=1
腫瘤位置	自變項	盲腸、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸、直腸	手術紀錄或內視鏡檢查報告	盲腸或結腸=0；直腸=1
腹腔手術史	自變項	任何過去腹腔或骨盆腔手術紀錄	過去手術史	無=0；有=1
手術時間	自變項	手術劃刀至縫合結束之時間 (小時)	手術紀錄	連續
術中出血量	自變項	手術過程出血量 (ml)	手術紀錄	連續
術式	控制變項	右半結腸切除、前位切除術.....等	手術紀錄	結腸術式=0；直腸術式=1*
手術進行方式	自變項	傳統開腹或 MIS (腹腔鏡、達文西機器手臂手術)	手術紀錄	MIS=0；開腹=1
輸血	自變項	住院過程中至出院(或發生 AL) 接受過輸血治療	輸血或麻醉紀錄	無=0；有=1
術前清腸	自變項	手術前 72 小時內使用瀉劑清腸	醫囑清單	無=0；有=1
術前口服抗生素	自變項	手術前 72 小時內使用口服腸道抗生素	醫囑清單	無=0；有=1
術後引流管放置	自變項	手術結束時放置腹腔或骨盆腔引流管	手術紀錄	無=0；有=1
急診手術	自變項	急診手術排程	手術或麻醉紀錄	無=0；有=1
保護性造口	自變項	同時建立迴腸或結腸造口	手術紀錄	無=0；有=1
術後腸阻塞	自變項	術後 30 日內 (或至 AL 發生前) 影像或臨床診斷腸阻塞	病歷診斷或影像報告	無=0；有=1
吻合處滲漏發生	依變項	術後 30 日內影像、引流液實驗室證據或再手術證實 AL (依 ISREC 定義)	病歷診斷、影像報告或再手術紀錄	無=0；有=1

縮寫：EMR，electronic medical record；AJCC：American Joint Committee on Cancer；ISREC：The International Study Group of Rectal Cancer；MIS：minimally invasive surgery

*結腸相關術式：右半結腸切除術、擴大右半結腸切除術、橫結腸切除術、左半結腸切除術或前位切除術；直腸相關術式：低前位切除術或全直腸繫膜切除術

第六節 統計分析

本研究將所有可能與 AL 相關之臨床變項納入初步篩選。類別變項依事件數多寡分別採用 Pearson 卡方檢定（事件數 ≥ 5 ）或 Fisher 精確檢定（事件數 < 5 ）進行分析，連續變項則以獨立樣本 t 檢定進行比較。針對在上述分析中具有統計顯著性（ $p < 0.1$ ）或具臨床重要性的變項，進一步納入單變項條件式邏輯迴歸分析（conditional univariate logistic regression），以評估其與 AL 發生之相關性。

在建立最終模型時，將單變項條件式邏輯迴歸分析中達統計顯著性（ $p < 0.05$ ）之代表性變項納入多變項條件式邏輯迴歸模型（conditional multivariate logistic regression）。建模過程考量事件數限制（events per variable, EPV）介於 5–9 之間仍可維持合理的估計品質，以避免模型過度擬合（overfitting）並確保統計穩定性（Vittinghoff & McCulloch, 2007）。所有統計分析使用 IBM SPSS Statistics 第 29 版進行；頻率配對程序則透過 SAS 9.3 版執行，並由國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹分院醫學研究部統計諮詢團隊協助分析與結果校對。

第七節 研究倫理考量

本研究已通過國立臺灣大學醫學院附設醫院研究倫理委員會審核，核可案號為 202310068RINC，並於研究全程嚴格遵循臨床研究倫理原則進行資料蒐集與分析。分析前，所有病人資料均經匿名化與去個人化處理，確保研究對象之隱私不被洩漏。

所有去識別化資料經編碼後建檔，並加密儲存於臺大醫院「大醫雲」院內雲端硬碟空間中。後續統計分析與運算皆於臺北總院或生醫分院之院內環境進行，優先使用公務電腦操作，其設備與網路伺服器由國立臺灣大學醫學院附設醫院或新竹臺大醫院統一管理。資料處理期間將全面中斷任

何與外部網路之連線或檔案傳輸，以確保資訊安全。

若因統計軟體限制或其他不可抗力因素，需於研究主持人之個人電腦執行資料處理作業，則所有檔案將事先存入專用之加密行動硬碟，並限定僅由研究主持人一人存取。研究主持人亦須親自確認所有參與研究人員（含主持人本人）均已完成病歷隱私保護與資訊安全相關訓練，並簽署保密聲明與切結書。研究結束後，所有研究資料將立即銷毀，以保障研究對象之個人隱私與資訊安全。

第四章 研究結果

第一節 配對人口學和吻合處滲漏現況

如圖 2 所示，研究期間查閱 466 筆符合條件之電子病歷，其中術後發生 AL 病例共計 85 人(18.2%)，含 ISREC Grade A：59 人(12.7%)，Grade B：11 人(2.4%) 以及 Grade C：15 人(3.2%)。就本研究所關注的臨床上顯著 AL（即 Grade B 與 Grade C）而言，整體發生率約為 5.6%。

以性別、年齡層與手術方式作為配對條件，於發生 Grade B 或 Grade C 之 AL 的個案中選取四倍樣本數建立對照組，使兩組在上述三項變項上的分佈比例相同。最終共成功配對出 24 位 AL 個案與 96 位對照個案，總計納入 120 位受試病例進行後續統計分析。

配對後對照組呈男性 64 人(66.7%)，女性 32 人(33.3%)，平均年齡為 74.09 歲(SD = 7.19)，接受直腸術式者共 64 人(66.7%)，結腸術式 32 人(33.3%)；配對後病例組則呈男性 16 人(66.7%)，女性 8 人(33.3%)，平均年齡為 73.96 歲(SD = 7.69)，接受直腸術式者共 16 人(66.7%)，結腸術式 8 人(33.3%)。為評估統計檢定力，使用

G*Power 3.1 軟體進行事後檢定力分析，設定 $\alpha=0.05$ 、 $R^2=0.1$ 、 $\Pr(Y=1|X=1)=0.2$ 、總樣本數=120；當 $OR=3.5$ 時，檢定力達0.998，顯示此樣本數足以進行後續條件式邏輯迴歸分析。

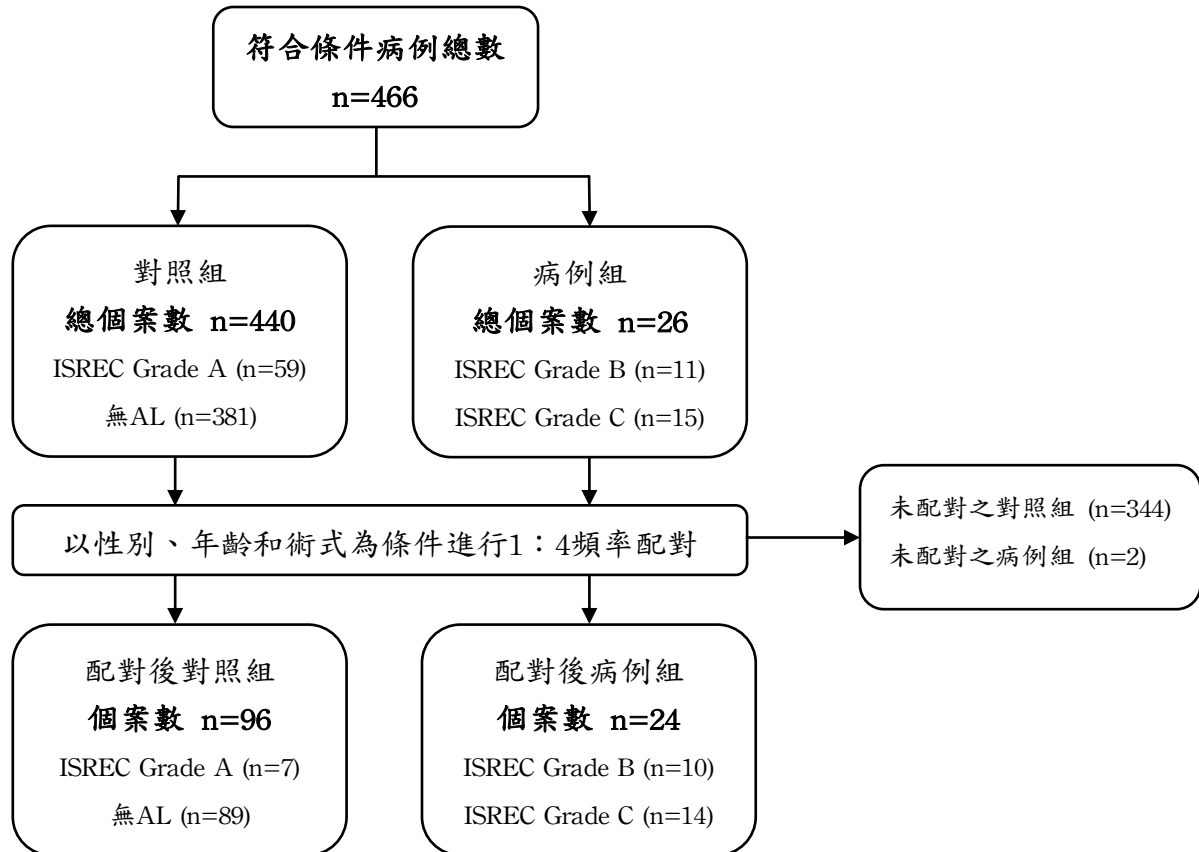


圖 2：資料處理與配對流程圖

第二節 影響吻合處滲漏的相關因子

各項危險因子分為人口學、健康狀況、癌症相關因素和手術相關因素，將依序呈現於後續各表。由於性別和年齡等變項已列為頻率配對條件，成為控制變項，其對於 AL 的影響不納入本研究統計檢定與討論。如表 4-1 所示，在人口學和健康狀況方面，嚼食檳榔者之 AL 發生率達 55.6%，顯著高於未嚼食者之 17.1% ($\chi^2 = 7.688, p = 0.006$)；MUST 分數亦呈顯著差異，高風險組 (≥ 2 分) 之 AL 發生率為 36.4%，顯著高於低風險組 (< 2 分) 之 16.3% ($\chi^2 = 4.508, p = 0.034$)。

表 4-1：人口學和健康狀況變項初步統計檢定結果

	無AL (N = 96)	有AL (N = 24)	P值
人口學			
年齡(歲±SD)*	74.09±7.19	73.96±7.69	—
性別(男/女N, %)*	64 (66.7)/32 (33.3)	16 (66.7)/8 (33.3)	—
健康狀況			
BMI (kg/m ² ±SD)	24.00±3.48	23.88±5.23	0.915 ^a
血中白蛋白(mg/dL±SD)	4.15±0.33	4.04±0.44	0.234 ^a
血紅素(g/dL±SD)	12.29±2.04	12.23±1.92	0.884 ^a
糖尿病史(N, %)	25 (26.0)	3 (12.5)	0.189 ^c
心血管疾病(N, %)	39 (40.6)	12 (50.0)	0.490 ^b
末期腎病(N, %)**	1 (1.0)	0 (0.0)	—
NSAID 使用(N, %)	15 (15.6)	4 (16.7)	1.000 ^c
類固醇使用(N, %)	4 (4.2)	3 (12.5)	0.142 ^c
吸菸(N, %)	27 (28.1)	8 (33.3)	0.622 ^b
飲酒習慣(N, %)	5 (5.2)	3 (12.5)	0.197 ^c
嚼食檳榔(N, %)	4 (4.2)	5 (20.8)	0.016^c
ASA 分級			
Grade I–II (N, %)	52 (54.1)	14 (58.3)	Ref.
Grade III–V (N, %)	44 (45.9)	10 (41.7)	0.714 ^b
MUST 分數			
<2 (N, %)	82 (85.4)	16 (66.7)	Ref.
≥2 (N, %)	14 (14.6)	8 (33.3)	0.034^b

縮寫：BMI，body mass index；NSAID，non-steroidal anti-inflammatory drugs；ASA，American Society of Anesthesiologists；MUST，malnutrition universal screening tool

*列為控制項，不納入統計檢定

**其中一項為0%，資料完全分離，無法分析

^a雙尾T檢定；^b卡方檢定；^c費雪精確檢定

相對而言，其餘變項皆未顯示統計上顯著差異 ($p > 0.05$)。例如，BMI 平均值於病例組與對照組分別為 23.88 與 24.00 kg/m²，未達統計上顯著 ($p = 0.915$)；術前白蛋白濃度雖在病例組略低 (4.04 vs 4.15 mg/dL)，但亦未達顯著差異 ($p = 0.234$)；術前血紅素濃度亦相近 ($p = 0.884$)；其他慢性病史與生活型態變項方面，如糖尿病史 ($p = 0.189$)、心血管病史 ($p = 0.406$)、末期腎病 ($p = 1.000$)、NSAID 使用史 ($p = 0.900$)、類固醇使用史 ($p = 0.142$)、吸菸 ($p = 0.616$)、飲酒習慣 ($p = 0.197$)

與 ASA 分級 ($p=0.714$) 等，皆未達統計上顯著相關性。

如表 4-2 所示，在癌症相關因素方面，腫瘤大小於是否發生 AL 之兩組間並無顯著差異 (平均 4.24 ± 2.18 cm vs 4.74 ± 2.86 cm, $p=0.430$)。接受前導式化學治療的比例在病例組與對照組分別為 22.9% 與 16.7% ($p=0.591$)，前導式放射治療者則皆為 16.7% ($p=1.000$)，兩者皆未達統計顯著水準。癌症期別對 AL 發生亦無顯著影響。早期癌症 (stage I–II) 患者之 AL 發生率為 20.8%，晚期 (stage III–IV) 為 19.4%，兩者之間無統計上顯著差異 ($p=0.852$)。腫瘤部位方面，將腫瘤位置分為「盲腸至乙狀結腸」與「直腸」兩組，對應之 AL 發生率分別為 17.9% 與 22.6%，雖直腸腫瘤之 AL 發生率略高，惟經卡方檢定後仍未達統計顯著 ($\chi^2=0.414, p=0.520$)。

值得一提的是，腫瘤位置與手術方式在臨床上常具高度相關性；根據本研究資料，其相關係數達 0.758 ($p<0.001$)，顯示兩者之間存在高度相關性。因此，雖然腫瘤位置與 AL 發生率在本研究中未呈現顯著關聯，惟可能受到術式作為配對條件的設計影響，其對 AL 的獨立效應較難被明確凸顯，而實際上仍可能為潛在的重要影響因素。

表 4-2：癌症相關因素變項初步統計檢定結果

	無AL (N = 96)	有AL (N = 24)	P值
癌症相關因子			
腫瘤大小(cm±SD)	4.24±2.18	4.74±2.86	0.430 ^a
前導式化學治療(N, %)	22 (22.9)	4 (16.7)	0.591 ^c
前導式放射治療(N, %)	16 (16.7)	4 (16.7)	1.000 ^c
癌症期別			
I–II (N, %)	38 (39.6)	10 (41.7)	Ref.
III–IV (N, %)	58 (60.4)	14 (58.3)	0.852 ^b
腫瘤位置			
盲腸至乙狀結腸(N, %)	55 (57.3)	12 (50)	Ref.
直腸(N, %)	41 (42.7)	12 (50)	0.520 ^b

^a雙尾T檢定；^b卡方檢定；^c費雪精確檢定

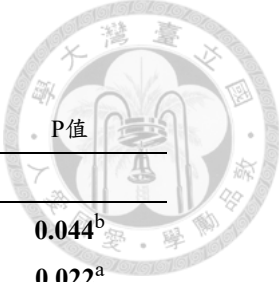


如表 4-3 所示，在手術相關因素方面，有腹腔手術史之患者其 AL 發生率顯著較高，為 32.4%，無腹腔手術史者則為 15.1% ($\chi^2 = 4.525$, $p = 0.033$)，傳統開腹手術患者之 AL 發生率為 57.1%，而接受微創手術（包括腹腔鏡與達文西機器人手臂輔助手術）者之 AL 發生率則為 15.1%，達統計上顯著 ($p < 0.001$)；手術時間方面，發生 AL 個案平均手術時間顯著較長，為 4.26 小時；無 AL 組為 3.41 小時 ($p = 0.022$)；術中出血量方面，AL 組平均出血量達 202.92 ml，顯著高於無 AL 組的 48.65 ml ($p = 0.005$)；住院期間曾接受輸血者的 AL 發生率為 45.8%，顯著高於未輸血病人的 13.5% ($\chi^2 = 12.513$, $p < 0.001$; Fisher's $p = 0.001$)；術後腸阻塞亦與 AL 顯著相關，術後腸阻塞病人的 AL 發生率為 50.0%，亦顯著高於未發生腸阻塞者的 16.7% ($\chi^2 = 7.500$, $p = 0.006$)。

相對地，是否有保護性造口在兩組間無顯著差異 (14.6% vs 12.5%, $p = 1.000$)。雖然未使用口服抗生素者之 AL 發生率較高 (8.3% vs 1%)，但未達統計顯著水準 ($p = 0.102$)。至於術前腸道清潔、術後骨盆腔引流管之放置，以及是否為急診手術等因素，因其中部分變項在樣本中為全有或全無 (發生率為 100% 或 0%)，資料呈完全分離 (complete separation)，故無法進行統計分析，未納入後續討論。

術式的選擇分為結腸相關術式（如右半結腸切除術、擴大右半結腸切除術、橫結腸切除術、左半結腸切除術或前位切除術等）和直腸相關術式（如低前位切除術或全直腸繫膜切除術等）。因其已納入頻率配對的條件之一，成為控制變項，故其對於 AL 的影響不納入本研究統計檢定與討論。

表 4-3：手術相關因素變項初步統計檢定結果



	無AL (N = 96)	有AL (N = 24)	P值
手術相關因子			
腹腔手術史(N, %)	23 (24.0)	11 (45.8)	0.044^b
手術時間(hour±SD)	3.41±1.56	4.26±1.73	0.022^a
術中出血量(ml±SD)	48.65±116.52	202.92±240.08	<0.001^a
術式*			
結腸相關術式(N, %)	32 (80)	8 (20)	—
直腸相關術式(N, %)	64 (80)	16 (20)	—
手術進行方式			
微創手術(N, %)	90 (93.8)	16 (66.7)	Ref.
傳統開腹手術(N, %)	6 (6.2)	8 (33.3)	0.001^b
輸血(N, %)	13 (13.5)	11 (45.8)	<0.001^b
術前清腸(N, %)**	96 (100)	21 (87.5)	—
術前口服抗生素(N, %)	95 (99.0)	22 (91.7)	0.102 ^c
術後引流管放置(N, %)**	96 (100.0)	24 (100.0)	—
急診手術(N, %)**	1 (1.0)	0 (0.0%)	—
保護性造口(N, %)	14 (14.6%)	3 (12.5%)	1.000 ^c
術後腸阻塞(N, %)	6 (6.3%)	6 (25.0%)	0.006^b

*列為控制項，不納入統計檢定

**其中一項為100%或0%，資料完全分離，無法分析

^a雙尾T檢定；^b卡方檢定；^c費雪精確檢定

第三節 影響吻合處滲漏的主要危險因子

在進行多變項條件式邏輯迴歸分析前，根據第二節中分析結果，將與AL發生呈現顯著相關（ $p < 0.1$ ）之變項篩選出共8項，包括：腹腔手術史、嚼食檳榔史、手術進行方式、手術時間、術中出血量、輸血、營養風險（MUST分數）以及術後腸阻塞。上述變項皆納入單變項條件式邏輯迴歸分析，以進一步評估其與AL發生的關聯性，如表6所示。

分析結果顯示，以下變項與AL發生之風險具統計上顯著相關性：腹腔手術史（OR = 2.686, $p = 0.037$ ）、嚼食檳榔（OR = 6.053, $p = 0.012$ ）、MUST分數（OR = 2.929, $p = 0.039$ ）、手術時間（每增加1小時；OR = 1.348,

$p = 0.027$)、術中出血量 (每增加 100 mL; $OR = 1.641, p < 0.001$)、手術進行方式 (開腹手術相較於微創手術; $OR = 7.500, p < 0.001$)、輸血 ($OR = 5.402, p < 0.001$) 以及術後腸阻塞 ($OR = 5.000, p = 0.011$)。

考量手術時間、出血量與輸血等手術相關因素可能有交互影響，進一步進行線性回歸之共線性檢查。檢視各變項之變異數膨脹因子 (Variance Inflation Factor, VIF)，結果顯示所有變項 VIF 值皆小於 2，未出現顯著共線性問題，因此無需剔除或合併變項，所有變項皆可納入後續之多變項條件式邏輯迴歸分析。

表 5：手術相關變項 VIF 分析

	Tolerance	VIF	備註
手術進行方式	0.786	1.272	共線性低
手術時間	0.853	1.173	共線性低
出血量	0.599	1.669	共線性較高，但仍在可接受範圍
輸血	0.797	1.255	共線性低

由於頻率配對後的樣本中僅有 24 位個案發生 AL，若將前述 8 個變項全數納入最終多變項條件式邏輯迴歸模型，事件數與變項數之比例 (Events per variable, EPV) 僅為 3，明顯不足。根據 Vittinghoff 與 McCulloch (2007) 之建議，為避免過度擬合 (overfitting) 並確保模型穩定性與解釋力，在事件數有限的情況下，應將變項數目控制於 3 至 4 項，以維持 EPV 值約在 6–8 為宜。

因此，本研究在進行多變項條件式邏輯迴歸分析時，綜合考量變項間之共線性風險、臨床意義與單變項迴歸分析結果，最終選取 4 個 odds ratio 較高且統計上顯著 ($p < 0.05$) 之變項，分別為：嚼食檳榔 ($OR = 6.053, p = 0.012$)、手術進行方式 ($OR = 7.500, p < 0.001$)、輸血 ($OR = 5.402, p < 0.001$) 與術後腸阻塞 ($OR = 5.000, p = 0.011$)，納入最終模型進行分析。

如表 6 所示，以嚼食檳榔、手術進行方式、輸血及術後腸阻塞等四項變項，建構多變項條件式邏輯迴歸模型，結果顯示該模型具備顯著的整體

預測能力 (Omnibus Tests of Model Coefficients = 26.154, $df = 4$, $p < 0.001$)，其 Nagelkerke R Square 值為 0.310，表示模型可解釋約 31% 的變異。在分類準確性方面，模型整體預測正確率為 85.0%，其中對於未發生吻合處滲漏 (AL) 之個案預測正確率達 95.8%，對於實際發生 AL 個案的預測正確率則為 41.7%。

進一步分析各變項對 AL 發生之影響力，結果顯示，嚼食檳榔者之 AL 發生風險顯著高於未嚼食者 (OR = 6.040, 95% CI = 1.179–30.942, $p = 0.031$)；相較於接受微創手術者，接受傳統開腹手術者之 AL 發生風險亦顯著升高 (OR = 6.099, 95% CI = 1.606–23.167, $p = 0.008$)；曾接受輸血治療者發生 AL 的機率也較高 (OR = 3.536, 95% CI = 1.148–10.895, $p = 0.028$)；此外，術後出現腸阻塞的病人，其 AL 發生風險亦顯著升高，約為未發生腸阻塞者的四倍 (OR = 4.179, 95% CI = 1.031–16.943, $p = 0.045$)。

綜合以上結果顯示，嚼食檳榔、接受開腹手術、輸血治療及術後腸阻塞等因素，皆為高齡大腸直腸癌病人術後發生 AL 的顯著危險因子。

迴歸模型之 ROC 與 AUC

為評估本研究多變項條件式邏輯迴歸模型對 AL 實際狀況的預測和外推能力，進行受試者操作特徵曲線 (receiver operating characteristic, ROC) 分析，如圖 3 所示。結果顯示，此模型預測值的曲線下面積 (area under curve, AUC) 為 0.767 (95 % CI = 0.646–0.888, $p < 0.001$)，具統計上顯著的區辨能力，表示此模型可有效區分發生 AL 與未發生 AL 之個案。

表 6：AL 顯著危險因子條件式邏輯式迴歸分析

	單變項迴歸分析			多變項迴歸分析*		
	OR	95%CI	P	Adj OR	95%CI	Adj P
腹腔手術史	2.69	1.06–6.81	0.037			
嚼食檳榔	6.05	1.49–24.66	0.012	6.04	1.18–30.94	0.031
MUST 分數**	2.93	1.06–8.13	0.039			
手術時間(hours)	1.35	1.04–1.76	0.027			
術中出血量(100ml)	1.64	1.23–2.19	<0.001			
手術進行方式						
微創手術***	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
傳統開腹手術	7.50	2.29–24.52	<0.001	6.10	1.61–23.17	0.008
輸血	5.40	2.00–14.59	<0.001	3.54	1.15–10.90	0.028
術後腸阻塞	5.00	1.45–17.27	0.011	4.18	1.03–16.94	0.045

*多變項迴歸分析之應變項包含嚼食檳榔、手術進行方式、輸血及術後腸阻塞

**MUST：malnutrition universal screening tool

***微創手術包含達文西機器人手臂手術及腹腔鏡手術

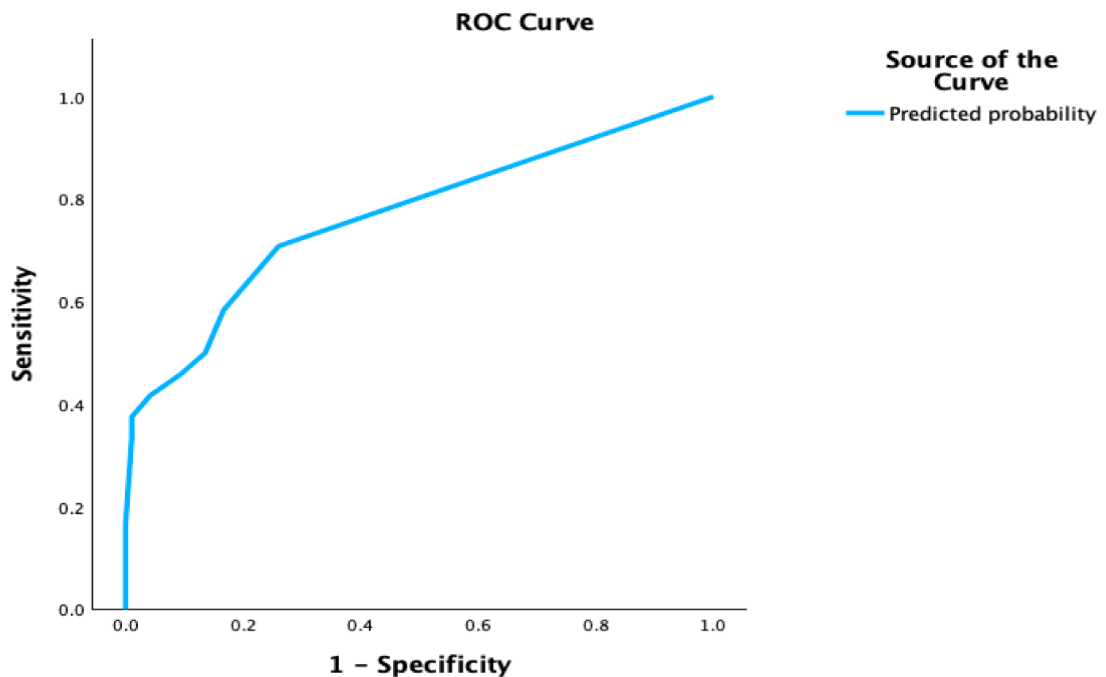


圖 3：迴歸模型之 ROC 曲線圖

第五章 討論

第一節 高齡病人吻合處滲漏現況



本研究 AL 的整體發生率約為 5.6%。這項結果與 Tsai 等人 (2024) 所提出的文獻相似；該研究之收案場所與本研究相同，指出於 2013 至 2023 年間，全年齡接受微創手術的 1474 位病人中，有 84 位發生 AL，其發生率為 5.7%，平均年齡為 63.1 歲 (SD = 13.9)，本研究病例組平均年齡則為 73.96 歲 (SD = 7.69)。儘管此研究對象未納入傳統開腹手術族群，但因醫療團隊、術後照護條件相同且樣本數足夠，仍有一定程度參考價值。兩者相較之下，顯示高齡病人 AL 發生率與全年齡層病人相比之下差異不大。

Rencuzogullari 等人 (2017) 針對 65 歲以上接受結腸手術的病人，以美國 ACS NSQIP 資料庫進行分析所得之 AL 發生率為 3.2%，明顯較本研究低，此差異可能受多項因素影響。首先，Rencuzogullari 等人之研究族群以結腸手術為主，而本研究納入多數直腸癌病人；根據文獻，直腸手術（如低位前切除術）之 AL 風險明顯高於結腸手術 (Degiuli et al., 2022)。其次，本研究資料源自單一醫學中心，除了會接收其他層級醫院轉診之外，病人可能共病症較多、病情較複雜。最後，兩者對 AL 的診斷標準與敏感度可能不同；本研究依據 ISREC 分級納入 grade B 以上病人，可能涵蓋更多輕度或中度 AL，而 Rencuzogullari 等人之研究則未明確定義。

Wang 等人 (2024) 在中國針對 ≥ 65 歲接受大腸或直腸手術病人的研究顯示，其 AL 發生率為 6.2%，與本研究結果相近。兩者研究皆聚焦於高齡病人、進行對象均包括結腸與直腸癌手術，且研究地區皆位於亞洲，可能在生活型態、飲食習慣、術前營養狀況、腸道菌相、術後照護模式與診斷標準上較為一致。此外，Wang 等人研究使用多中心資料來源，可能涵蓋

不同醫療層級之病人，平均風險較低；而本研究場所雖為單一醫學中心，但病人多為接受完整術前評估、由富含經驗的醫療團隊進行手術且有完善術後照護，可能使 AL 發生率獲得有效控制。



另一研究透過瑞典國際 ERAS 資料庫，共納入 10,632 位接受結腸切除手術的患者，其中 413 例發生 AL，整體 AL 發生率為 3.9%；其中病例組平均年齡為 68.6 歲 (± 13.0 SD) 對照組則為 69.3 歲 (± 13.6 SD)，未達統計上顯著差異 (Bjerregaard et al., 2024)。該研究發生率明顯較本研究結果低；比較之下發現，瑞典研究資料來自多中心、僅涵蓋結腸手術（如部分結腸切除、次全結腸切除或全結腸切除等）而無直腸相關術式，且診斷包含良性診斷（如良性腫瘤或憩室炎等），兩研究的病人的健康狀態、疾病嚴重度可能有一定程度的落差。此外，術後加速康復流程（enhanced recovery after surgery, ERAS）的推行可能也有影響；透過標準化流程、術前跨團隊教育訓練與術後完善照護（如儘早恢復腸道營養、儘早移除管路、早期下床活動與維持體液平衡等），可能有效降低 AL 發生率。本研究 AL 發生率雖較上述研究略高，可能與部分本研究場所 ERAS 臨床推行困難、配套措施執行度不一及院內流程尚未全面標準化有關。

根據一篇系統性回顧文獻所述，在 9 個研究中，AL 發生率為 3.2%至 14.5%不等 (Litchinko et al., 2024)，這樣的落差可能和各地區醫療水準有關，包含醫療可近性、醫學中心密度或是醫護團隊的經驗。整體而言，本研究雖以高齡患者為主體，仍呈現與國內外研究相近之發生率，顯示年齡雖為已知可能為高風險因子，但未必導致 AL 發生率上升。

第二節 影響吻合處滲漏的主要危險因子探討

本研究聚焦在大腸直腸癌之「高齡」病人術後發生 AL 的危險因子，透過頻率配對之案例對照方式，進行條件式邏輯迴歸模型探討多項臨床變



項與術後吻合處滲漏之相關性，發現嚼食檳榔、手術進行方式、輸血以及術後腸阻塞為術後發生 AL 的顯著危險因子。此模型的 AUC 為 0.767，屬於「中等至良好」預測效能等級（AUC 0.7–0.8），具統計上顯著的區辨能力，可提供臨床上高齡患者之 AL 風險評估之參考。未來可考慮納入更大樣本與其他潛在危險因子進行驗證，以提升模型穩定性與外推能力（generalizability）。

嚼食檳榔

檳榔使用者的 AL 發生風險顯著高於非使用者，且在單變項與多變項迴歸分析中所呈現的 OR 值幾乎相同（6.05 vs 6.04），代表嚼食檳榔是一個具有獨立解釋力的危險因子，與其他的因子共線性極小。根據一篇回顧型文獻所述，檳榔鹼（arecoline）對消化道上皮細胞與腸道細胞具有毒性作用，可能導致黏膜修復延遲、免疫調節失衡與膠原蛋白生成受阻，進而妨礙吻合口癒合。此外，長期檳榔咀嚼已被證實與局部纖維化與慢性發炎相關 (Huang et al., 2024)，均可能成為 AL 的潛在促發因子。

值得注意的是，嚼食檳榔作為本研究所發現之顯著危險因子，較少出現在既有文獻中，可能與該行為具高度地區性有關。多數以歐美或其他非亞洲國家為背景之研究，受限於族群生活習慣差異，檳榔使用在其研究樣本中極為罕見，亦缺乏相關變項紀錄，尤其是使用大型資料庫（如 NSQIP、SEER 或 ERAS 資料庫）者，常因資料結構限制，未能涵蓋如檳榔這類具文化背景的風險因子。相較之下，本研究針對臺灣地區高齡病人進行資料蒐集，納入嚼食檳榔的行為資料，得以發現其與吻合處滲漏之顯著關聯，補足過去文獻在此面向的不足。此結果亦顯示，在區域性疾病風險因子的探索中，地方性的行為習慣應被納入評估，未來在建構更具預測力之 AL 風險模型時亦值得加以考量。



手術進行方式

與接受微創手術相比，接受開腹手術的病人其 AL 發生風險顯著升高。此結果呼應 Chiarello 等人 (2022) 與 Denicu 等人 (2023) 的研究結果，指出開腹手術較可能因腸道暴露時間長、吻合張力大與創傷面積擴大，造成局部血液灌流不足與並影響癒合，進而提升吻合處癒合困難的風險。對於高齡的病人而言，累積的衰老細胞、慢性炎症、氧化壓力、免疫與血管生成功能下降等機轉，可能導致傷口的癒合延遲 (Khalid et al., 2022)，使得手術進行方式對高齡病人 AL 所造成的影響較被凸顯。

輸血

住院期間接受輸血的病人，其發生 AL 的風險顯著高於未輸血者。此結果如同 Simpson 等人 (2024) 和 Zarnescu 等人 (2021) 研究，指出接受輸血可能帶來免疫抑制的效果，使傷口處感染不易控制，在大腸直腸手術後有更高機率出現 AL，其原因可能與輸血誘發的免疫調節作用 (transfusion-related immunomodulation, TRIM) 有關。病人免疫力也會因高齡有免疫老化 (immunosenescence) 現象，對感染和癌症的保護能力降低 (Liu et al., 2023)，可能加乘輸血治療造成之免疫抑制反應。此外，輸血亦可能為手術時間延長或術中大量出血的指標，反映整體手術複雜度與組織灌流不足，進一步影響吻合處傷口癒合。

術後腸阻塞

術後腸阻塞也會顯著增加 AL 發生風險。Peters 等人 (2017) 指出術後腸阻塞與 AL 存在密切關聯，主因為腸道動力不足與消化功能遲緩，腸腔內壓力過大與其所造成的炎症反應，可能會影響吻合處血流灌注與張力調節。此外，Tu 等人 (2014) 研究指出，老年人因腸道神經功能與肌肉蠕

動衰退，包括消化、吸收、蠕動、括約肌功能及腸道免疫均下降；麻醉後腸蠕動受到的抑制亦更加明顯，術後腸阻塞發生率較高，常導致腸壓上升、腸道內容物滯留與吻合處張力增加，可能與 AL 的發生高度相關。

儘管多數文獻指出術後腸阻塞為 AL 的危險因子，其可能透過腸腔內壓力升高、腸道張力不均與局部血流灌注受損等機轉，干擾吻合處癒合，進而提高 AL 發生風險。然而，AL 所引發的組織炎症、感染與腸道功能異常，也可能進一步導致腸道蠕動障礙與腸阻塞的發生。本研究分析結果顯示 AL 和術後腸阻塞有高度相關性，但是否存在雙向因果情形仍有待證實。未來若能透過更精確的時間序列資料與前瞻性研究進行驗證，將有助於釐清兩者間複雜的交互作用，並更好的預防術後併發症。

與其他文獻比較

Rencuzogullari 等人 (2017) 針對 10392 位年齡 ≥ 65 歲病人進行 AL 危險因子分析，部分結果與本研究相似。該研究發現傳統開腹手術之 AL 發生率顯著較微創手術高 (4.3% vs 2.8%, $p < 0.001$)，病例組手術時間較長 (190.9 ± 116.7 minute vs 161.8 ± 80.7 minute, $p < 0.001$) 且術後腸阻塞比例較高 (43.2% vs 12.6%, $p < 0.001$)。然而，該研究指出男性、ASA grade III / IV、慢性阻塞性肺病、腹部手術導致的傷口感染、使用類固醇、糖尿病病史、術前體重減輕以及較長手術時間等為顯著影響 AL 發生的危險因子 (Rencuzogullari et al., 2017)，部分於本研究中並未達統計上顯著。首先，本研究樣本數較小，能解釋的因子數目受限；例如體重減輕（對應到本研究的 MUST score）或手術時間於本研究單變項迴歸達統計上顯著，但礙於考量 EPV 而無法進一步解釋。再者，本研究將性別列為頻率配對條件，而根據統計，男性之抽菸、喝酒、BMI 過高比例都顯著較女生高 (Lv et al., 2015; Raptou & Papastefanou, 2021)，也較有機會罹患慢性阻塞性肺病、糖尿病或

中樞型肥胖。將性別列為控制變項可能降低上述因子對 AL 所造成的影響。

Wang 等人 (2024) 的傾向分數配對案例對照研究，共納入 577 位年齡 ≥ 65 歲病人進行 AL 危險因子分析，部分結果亦與本研究相似。該研究發現術中及術後兩天內輸血為 AL 的危險因子 (OR = 2.52, 95% CI :

0.88–7.25, $P = 0.049$)，顯示手術複雜度或輸血給高齡病人所帶來的免疫抑制，對於 AL 的發生是個重要的因子。單變項檢定發現開腹手術 AL 發生率較微創手術高 (開腹 9.3% vs 腹腔鏡 4.8 % vs 機器人手臂 5.7 %)；儘管未達統計上顯著 ($\chi^2 = 4.110$, $p = 0.128$) (Wang et al., 2024)，但其 p 值 < 0.2 ，顯示該變項仍具有一定程度的臨床意義或影響力，仍值得未來研究進行更大規模的深入探討。

本研究樣本以高齡病人為主體，此與部分既有文獻所探討研究對象中，以一般成年或混齡病人為主有所不同。高齡病人在生理面臨多重挑戰，包括免疫老化 (immunosenescence)、腸道蠕動能力下降、微血管灌流減弱與合併慢性疾病與多重用藥等因素，皆可能影響吻合處癒合能力與術後併發症風險 (Liu et al., 2023; Takahashi et al., 2024)。因此，雖然本研究所確認之 AL 危險因子 (如嚼食檳榔、手術進行方式、輸血與術後腸阻塞) 與部分過去研究一致，但在高齡群體中，這些因子可能具有更高的影響力與臨床意義。

第三節 研究限制

本研究以高齡病患為主要分析對象，其生理狀態、免疫功能及術後恢復與一般成年病人不同，故研究結果之外推性受到侷限。其次，本研究採用回溯性設計，資料蒐集依賴病歷與系統紀錄，部分變項 (如營養狀況、生活型態變項等) 可能受限於紀錄完整性而產生偏誤。例如心血管疾病、糖尿病等慢性病若非於院內診斷或領有長期處方籤，可能會有資料遺漏情形。此外，部分變項設計相對粗糙，比如腹腔手術史僅記錄有或無，未區



分手術類型和規模，可能造成不同的腹腔沾黏和組織纖維化的程度，對手術複雜度的影響亦各有不同。

在單變項條件式邏輯迴歸分析中，部分變項如腹腔手術史、手術時間與營養狀態（如 MUST 分數）雖達統計上顯著，考量每個變項至少需對應 5 至 9 個事件以維持模型穩定性 (Vittinghoff & McCulloch, 2007)，最終未納入多變項迴歸模型中。此外，部分變項間可能具有共線性（如手術時間、出血量和輸血等），亦可能導致估計偏誤或信賴區間過寬。儘管未納入最終模型，上述變項仍可能與 AL 發生相關。

雖然傳統開腹手術在統計上發生 AL 比例較高，但在臨床情境下，病況較差或手術視野不佳之病人較可能接受開腹手術，因此開腹手術本身可能同時為影響 AL 的因素及病情複雜度的指標。Bjerregaard 等人 (2024) 即指出，原本規劃為微創手術但術中轉為開腹手術 (conversion to open surgery) 者，其 AL 發生風險顯著提高 ($OR = 1.49, p = 0.014$)，顯示手術方式本身可能伴隨潛在選擇偏誤。

儘管多變項迴歸模型中顯示輸血以及嚼食檳榔為 AL 的顯著危險因子，但本研究並未探討輸血量多寡、輸注血品種類或嚼食檳榔的量和頻率，這些變項在不同程度上與 AL 發生的相關性尚待未來研究釐清。再者，本研究樣本總數有限，為控制模型複雜度，本研究僅納入部分已知或具臨床意義之變項，未進一步分析各變項間之交互作用與中介機制。此外，手術過程相關細項（如手術團隊經驗、不同吻合方式等）、術後照護差異（如抗生素使用、腸道功能促進措施等）等亦未納入分析。

本研究未進一步分析吻合技術（如手縫、釘合或混合方式）、吻合部位（結腸與直腸、小腸與結腸等）與術中生理條件（如腹腔污染、灌流情形等）等潛在變項。Bjerregaard 等人 (2024) 之研究指出，吻合部位與技術對 AL 發生具重要影響，特別是線性釘合器使用者其 AL 風險顯著升高

(OR = 2.79, $p < 0.001$) ; 而小腸與直腸吻合之發生率亦遠高於其他部位。上述變項若能納入分析，將更能於掌握 AL 的潛在機轉與危險因子。



第六章 結論與建議

第一節 結論

本研究中高齡病人術後 AL 的發生率為 5.6%。條件式多變項邏輯迴歸結果顯示「嚼食檳榔」、「手術進行方式」、「輸血」與「術後腸阻塞」等四項變項與 AL 發生具有顯著相關性。其中，傳統開腹手術、住院期間輸血與術後腸阻塞等均為與 AL 顯著相關之危險因子，而嚼食檳榔則呈現具獨立性之高風險。這些因子可能也因為高齡所帶來的生理變化有著加乘的作用，包括免疫老化、腸道蠕動能力下降、微血管灌流減弱與合併慢性疾病與多重用藥等因素，進一步影響吻合處癒合能力與 AL 發生風險。

第二節 臨床應用與建議

根據本研究結果，臨床上應強化對高齡病人 AL 發生風險的整體性評估與預防。在經濟條件和病況許可下，手術進行方式應優先考量微創手術（腹腔鏡或達文西機器手臂手術），以減少組織創傷與炎症反應給予高齡病人的壓力。其次，應審慎評估輸血指標，避免不必要的血品輸注，並盡可能於術中控制出血。針對術後腸阻塞風險，建議臨床可積極導入加速康復照護計畫（enhanced recovery after surgery, ERAS），其包含術後早期下床活動與腸蠕動促進措施，有助於減少腸阻塞發生與進一步降低 AL 風險 (Lee et al., 2020; van Rooijen et al., 2019)。研究指出，ERAS 在高齡病人中同樣安全有效，可改善術後功能並縮短住院天數 (Crucitti et al., 2020)。此外，建議將嚼食檳榔列為高齡病人術前評估項目，並於術前進行適當戒除

衛教，降低其造成慢性組織發炎和對傷口癒合之不良影響。

整體而言，建議未來可進行前瞻性、多中心研究，擴大樣本數並納入更多潛在影響因子(如手術團隊經驗、不同吻合方式或術後照護差異等)，以強化迴歸模型之穩定性與外推性，並進一步探討各危險因子於不同年齡層或臨床情境中的相對影響力與交互關係。

第七章 參考資料

陳姿君、梁金銅。(2018)。直腸癌外科手術的新進展。《臺灣醫界》，61(4)，8-12。

臺灣癌症登記中心(2022)。105-109年癌症五年相對存活率。

https://twcr.tw/wp-content/uploads/2023/01/Survival_105_109.pdf

臺灣癌症登記中心(2024)。十大癌症年齡標準化發生率長期趨勢。

https://twcr.tw/wp-content/uploads/2025/02/Year_Top10_2022.xlsx

衛生福利部國民健康署(2024)。中華民國111年癌症登記報告。

<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>

衛生福利部國民健康署(2023)。中華民國 111年國人死因統計結果分析。

<https://www.mohw.gov.tw/dl-83733-80fb9ab8-ea2d-4e3e-ba06-f70f28aca036.html>

衛生福利部國民健康署(2023)。國人吸菸行為調查結果。

<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1718&pid=9913>

衛生福利部國民健康署(2024)。110年國民健康訪問調查報告。

<https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/GetFile.ashx?lang=c&type=1&sid=7bdbac4973314a5e83120f326f400d34>

劉易承、宋鴻樟、謝玲玲、唐瑞平、葉志清。(2008)。大腸直腸癌之風險預測模式與風險指標。《台灣公共衛生雜誌》，27(1)，1-12。

梁金銅。(2022)。《大腸直腸癌問答101：大腸直腸癌臨床診療的全方位指引》。

力大圖書有限公司。

- Bjerregaard, F., Askild, D., Ljungqvist, O., Elliot, A. H., Pekkari, K., & Gustafsson, U. O. (2024). Risk factors for anastomotic leakage in colonic procedures within an ERAS-protocol. A retrospective cohort study from the Swedish part of the international ERAS-database. *World journal of surgery*, 48(7), 1749-1758.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- Bujang, M. A., Omar, E. D., & Baharum, N. A. (2018). A review on sample size determination for Cronbach's alpha test: a simple guide for researchers. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 25(6), 85.
- Chen, T.-C., & Liang, J.-T. (2022). Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A propensity-score matching analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(8), 1532-1540.
- Chiarello, M. M., Fransvea, P., Cariati, M., Adams, N. J., Bianchi, V., & Brisinda, G. (2022). Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. *Surgical Oncology*, 40, 101708.
- Crucitti, A., Mazzari, A., Tomaiuolo, P. M., Dionisi, P., Diamanti, P., Di Flumeri, G., Donini, L. M., & Bossola, M. (2020). Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is safe, feasible and effective in elderly patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: results of a prospective single center study. *Minerva Chirurgica*, 75(3), 157-163.
- Degiuli, M., Elmore, U., De Luca, R., De Nardi, P., Tomatis, M., Biondi, A., Persiani, R., Solaini, L., Rizzo, G., & Soriero, D. (2022). Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Disease*, 24(3), 264-276.
- Dehal, A., Graff-Baker, A. N., Vuong, B., Fischer, T., Klempner, S. J., Chang, S.-C., Grunkemeier, G. L., Bilchik, A. J., & Goldfarb, M. (2018). Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 22(2), 242-249.
- Dias, V. E., Castro, P. A. S. V. D., Padilha, H. T., Pillar, L. V., Godinho, L. B. R., Tinoco, A. C. D. A., Amil, R. D. C., Soares, A. N., Cruz, G. M. G. D., & Bezerra, J. M. T. (2022). Preoperative risk factors associated with anastomotic leakage after colectomy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Revista do Colégio Brasileiro de cirurgias*, 49, e20223363.
- Dolejs, S. C., Guzman, M. J., Fajardo, A. D., Robb, B. W., Holcomb, B. K., Zarza, B. L., & Waters, J. A. (2017). Bowel preparation is associated with reduced morbidity in elderly patients undergoing elective colectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*,

21, 372-379.

Evelien Dekker, P. J. T., Jasper L A Vleugels, Pashtoon M Kasi, Michael B Wallace. (2019). Colorectal cancer. *The Lancet*, 394(10207), 1467-1480.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)

Gail, M., Williams, R., Byar, D. P., & Brown, C. (1976). How many controls?

Goyal, H., Mann, R., Gandhi, Z., Perisetti, A., Ali, A., Aman Ali, K., Sharma, N., Saligram, S., Tharian, B., & Inamdar, S. (2020). Scope of artificial intelligence in screening and diagnosis of colorectal cancer. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3313.

Ha, G. W., Kim, J. H., & Lee, M. R. (2017). Oncologic impact of anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 24(11), 3289-3299.

Halilovic, E., Rasic, I., Sofic, A., Mujic, A., Rovcanin, A., Hodzic, E., & Kulovic, E. (2020). The importance of determining preoperative serum concentration of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in assessing the progression of colorectal cancer. *Medical Archives*, 74(5), 346.

Hansen, R. B., Balachandran, R., Valsamidis, T. N., & Iversen, L. H. (2023). The role of preoperative mechanical bowel preparation and oral antibiotics in prevention of anastomotic leakage following restorative resection for primary rectal cancer – a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 38(1), 129.

Hawkins, A. T., Ford, M. M., Geiger, T. M., Hopkins, M. B., Kachnic, L. A., Muldoon, R. L., & Glasgow, S. C. (2019). Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: a potential improvement to overall survival. *Surgery*, 165(2), 469-475.

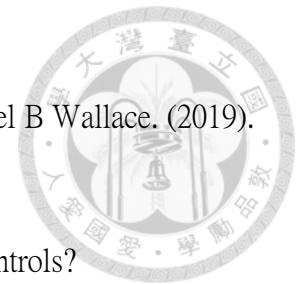
Huang, G., Zeng, D., Liang, T., Liu, Y., Cui, F., Zhao, H., & Lu, W. (2024). Recent Advance on Biological Activity and Toxicity of Arecoline in Edible Areca (Betel) Nut: A Review. *Foods*, 13(23), 3825.

Karoui, M., Rullier, A., Piessen, G., Legoux, J., Barbier, E., De Chaisemartin, C., Lecaille, C., Bouche, O., Ammarguella, H., & Brunetti, F. (2020). Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). In: LWW.

Kaya, S., & ALTIN, Ö. (2019). EFFECT OF AGE ON ANASTOMOTIC LEAKAGE AND RELATED MORTALITY FOLLOWING COLORECTAL CANCER SURGERY. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi*, 22(3).

Khalid, K. A., Nawi, A. F. M., Zulkifli, N., Barkat, M. A., & Hadi, H. (2022). Aging and wound healing of the skin: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Life*, 12(12), 2142.

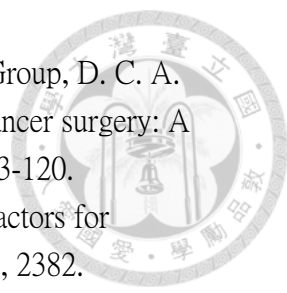
Kotlikoff, L. J., & Burns, S. (2005). *The coming generational storm: What you need to know*



- about America's economic future*. MIT press.
- Lee, S. W., Gregory, D., & Cool, C. L. (2020). Clinical and economic burden of colorectal and bariatric anastomotic leaks. *Surgical endoscopy*, *34*, 4374-4381.
- Leowattana, W., Leowattana, P., & Leowattana, T. (2023). Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, *29*(10), 1569.
- Litchinko, A., Buchs, N., Balaphas, A., Toso, C., Liot, E., Meurette, G., Ris, F., & Meyer, J. (2024). Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review. *Surgical endoscopy*, *38*(4), 1723-1730.
- Liu, Z., Liang, Q., Ren, Y., Guo, C., Ge, X., Wang, L., Cheng, Q., Luo, P., Zhang, Y., & Han, X. (2023). Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, *8*(1), 200.
- Lv, J., Chen, W., Sun, D., Li, S., Millwood, I. Y., Smith, M., Guo, Y., Bian, Z., Yu, C., & Zhou, H. (2015). Gender-specific association between tobacco smoking and central obesity among 0.5 million Chinese people: the China Kadoorie Biobank Study. *PloS one*, *10*(4), e0124586.
- Lv, W., Wang, S., Duan, L., Xia, T., Dong, Z., Li, M., Wang, B., & Xu, S. (2025). Global Trend and Cross-country Inequalities in the Burden of Colorectal Cancer Among Adults Aged 65 Years and Older, 1990 – 2021: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021.
- McDermott, F., Arora, S., Smith, J., Steele, R., Carlson, G., & Winter, D. (2016). Prevention, diagnosis and management of colorectal anastomotic leakage. *London, England: Association of Surgeons of Great Britain and Ireland*.
- Menahem, B., Vallois, A., Alves, A., & Lubrano, J. (2017). Prophylactic pelvic drainage after rectal resection with extraperitoneal anastomosis: is it worthwhile? A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of colorectal disease*, *32*, 1531-1538.
- Meyer, J., Naiken, S., Christou, N., Liot, E., Toso, C., Buchs, N. C., & Ris, F. (2019). Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World journal of gastroenterology*, *25*(34), 5017.
- Moschini, M., Zaffuto, E., Karakiewicz, P. I., Andrea, D. D., Foerster, B., Abufaraj, M., Soria, F., Mattei, A., Montorsi, F., & Briganti, A. (2019). External beam radiotherapy increases the risk of bladder cancer when compared with radical prostatectomy in patients affected by prostate cancer: a population-based analysis. *European urology*, *75*(2), 319-328.
- Pak, H., Maghsoudi, L. H., Soltanian, A., & Gholami, F. (2020). Surgical complications in colorectal cancer patients. *Annals of medicine and surgery*, *55*, 13-18.
- Paulasir, S., Kaoutzanis, C., Welch, K. B., Vandewarker, J. F., Krapohl, G., Lampman, R. M., Franz, M. G., & Cleary, R. K. (2015). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they

- increase the risk of anastomotic leaks following colorectal operations? *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(9), 870-877.
- Pin-Vieito, N., Iglesias, M. J., Remedios, D., Álvarez-Sánchez, V., Fernández-Bañares, F., Boadas, J., Martínez-Bauer, E., Campo, R., Bujanda, L., & Ferrández, Á. (2020). Predictive Value of Carcinoembryonic Antigen in Symptomatic Patients without Colorectal Cancer: A Post-Hoc Analysis within the COLONPREDICT Cohort. *Diagnostics*, 10(12), 1036.
- Qu, H., Liu, Y., & Bi, D.-s. (2015). Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*, 29(12), 3608-3617.
- Rahbari, N. N., Weitz, J., Hohenberger, W., Heald, R. J., Moran, B., Ulrich, A., Holm, T., Wong, W. D., Tiet, E., & Moriya, Y. (2010). Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 147(3), 339-351.
- Raptou, E., & Papastefanou, G. (2021). Analyzing the influence of wine and beer drinking, smoking, and leisure time screen viewing activity on body weight: a cross-sectional study in Germany. *Nutrients*, 13(10), 3553.
- Rencuzogullari, A., Benlice, C., Valente, M., Abbas, M. A., Remzi, F. H., & Gorgun, E. (2017). Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the American College of Surgeons National Surgical Quality Program Procedure-Targeted Cohort. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60(5), 527-536.
- Rodriguez, S. L. R., Montoro, D. F. S., De la Cruz Ku, G., Munoz, C. d. R. L., & Bustamante, C. R. R. (2024). Risk factors of anastomotic leak in colorectal cancer: a multicentric study in a Latin American country. *ecancermedicalscience*, 18, 1696.
- Rodriguez-Bigas, M. A., Overman, M. J., Tanabe, K. K., Goldberg, R. M., & Savarese, D. M. (2017, Nov 09, 2022.). *Overview of the management of primary colon cancer*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer>
- Rodriguez-Bigas, M. A., Weiser, M., & Chen, W. (2015, May 17, 2022). *Surgical resection of primary colon cancer*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-primary-colon-cancer>
- Sawicki, T., Ruskowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025.
- Schreuders, E. H., Ruco, A., Rabeneck, L., Schoen, R. E., Sung, J. J., Young, G. P., & Kuipers, E. J. (2015). Colorectal cancer screening: a global overview of existing

- programmes. *Gut*, 64(10), 1637-1649.
- Smith, A. V., Sumak, R., Cabrera, R., Kondo, W., & Ferreira, H. (2020). Bowel anastomosis leakage following endometriosis surgery: an evidence based analysis of risk factors and prevention techniques. *Facts, views & vision in ObGyn*, 12(3), 207.
- Stratton, R. J., Hackston, A., Longmore, D., Dixon, R., Price, S., Stroud, M., King, C., & Elia, M. (2004). Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *British Journal of Nutrition*, 92(5), 799-808.
- Thrumurthy, S. G., Thrumurthy, S. S., Gilbert, C. E., Ross, P., & Haji, A. (2016). Colorectal adenocarcinoma: risks, prevention and diagnosis. *bmj*, 354.
- Tsai, M.-L., Chen, T.-C., Liang, J.-T., Huang, J., Hung, J.-S., & Lin, B.-R. (2024). Oncologic Outcomes for Patients with Anastomotic Leakage after Minimally Invasive Surgery for Colorectal Cancer. *中華民國大腸直腸外科醫學會雜誌*, 35(4), 241-252.
- Van Helsen, C. P., Jongen, A. C., De Jonge, W. J., Bouvy, N. D., & Derikx, J. P. (2020). Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study. *World journal of gastroenterology*, 26(23), 3293.
- van Rooijen, S., Carli, F., Dalton, S., Thomas, G., Bojesen, R., Le Guen, M., Barizien, N., Awasthi, R., Minnella, E., & Beijer, S. (2019). Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC cancer*, 19(1), 1-11.
- Vittinghoff, E., & McCulloch, C. E. (2007). Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology*, 165(6), 710-718.
- Wang, C.-Y., Li, X.-L., Ma, X.-L., Yang, X.-F., Liu, Y.-Y., & Yu, Y.-J. (2024). Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts symptomatic anastomotic leakage in elderly colon cancer patients: Multicenter propensity score-matched analysis. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), 438.
- Wang, S., Liu, J., Wang, S., Zhao, H., Ge, S., & Wang, W. (2017). Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*, 41(1), 277-284.
- Weiser, M. R. (2018). AJCC 8th edition: colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 25(6), 1454-1455.
- Yueh, T.-C., Chang, S.-C., Lin, T.-C., Chen, W.-C., Jiang, J.-K., Yang, S.-H., Wang, H.-S., Lan, Y.-T., & Lin, J.-K. (2010). The risk factors of anastomotic leakage and influence of fecal diversion after resection of rectal cancer. *中華民國大腸直腸外科醫學會雜誌*, 21(1), 9-16.
- Zaimi, I., Sparreboom, C. L., Lingsma, H. F., Doornebosch, P. G., Menon, A. G.,

- 
- Kleinrensink, G. J., Jeekel, J., Wouters, M. W., Lange, J. F., & Group, D. C. A. (2018). The effect of age on anastomotic leakage in colorectal cancer surgery: A population-based study. *Journal of surgical oncology*, 118(1), 113-120.
- Zarnescu, E. C., Zarnescu, N. O., & Costea, R. (2021). Updates of risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Diagnostics*, 11(12), 2382.
- Zhao, Y., Li, B., Sun, Y., Liu, Q., Cao, Q., Li, T., & Li, J. (2022). Risk factors and preventive measures for anastomotic leak in colorectal cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 21, 15330338221118983.