



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.007  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.007  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):494-498.

• 结直肠肿瘤专题研究 •

## 替吉奥 (S-1) 联合塞来昔布胶囊对老年晚期结直肠癌的疗效及生活质量的影响

许湘宁<sup>1</sup>, 李永浩<sup>1</sup>, 赵炳端<sup>1</sup>, 邱际亮<sup>2</sup>, 鲁伟群<sup>2</sup>, 刘海鹰<sup>2</sup>

(1. 广东省佛山市第五人民医院 外二科, 广东 佛山 528211; 2. 广州医科大学附属肿瘤医院 胃肠肿瘤外科, 广东 广州 510095)

### 摘要

**目的:** 观察替吉奥 (S-1) 联合塞来昔布治疗老年结直肠癌的疗效以及不良反应与患者生活质量情况。  
**方法:** 对2010年1月—2014年5月间确诊为晚期结直肠癌的31例老年患者给以口服S-1胶囊, 40 mg/次, 塞来昔布胶囊0.2 g/次, 均2次/d, 连服2周, 休息1周, 3周为1个周期。6个周期后观察疗效、患者生存质量与不良反应, 以及D二聚体、CEA、CA19-9水平变化。  
**结果:** 31例患者缓解率64.5%, 疾病控制率87.1%; 患者的KPS评分、躯体功能、社会功能、情绪功能较前改善, 肿瘤导致的疲乏、疼痛、睡眠障碍、食欲减退等不适均较化疗前明显减轻 (均  $P < 0.05$ )。化疗后D二聚体、CEA、CA19-9水平明显降低 (均  $P < 0.05$ )。不良反应主要为骨髓抑制、食欲下降及恶心呕吐, 均经对症处理缓解。  
**结论:** S-1联合塞来昔布胶囊治疗老年晚期结直肠癌疗效显著, 且能提高患者生存质量, 降低D二聚体、CEA、CA19-9水平, 毒副作用可以耐受。

### 关键词

结直肠肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 生活质量; 老年人  
中图分类号: R735.3

## Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) in combination with celecoxib for elderly patients with advanced colorectal cancer: efficacy and influence on quality of life

XU Xiangning<sup>1</sup>, LI Yonghao<sup>1</sup>, ZHAO Bingduan<sup>1</sup>, QIU Jiliang<sup>2</sup>, LU Weiqun<sup>2</sup>, LIU Haiying<sup>2</sup>

(1. The Second Department of Surgery, the Fifth People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528211, China; 2. Department of Surgical Gastrointestinal Oncology, Affiliated Cancer Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy, adverse reactions and quality of life of elderly colorectal cancer patients treated with celecoxib plus Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1).  
**Methods:** Thirty-one elderly patients diagnosed with advanced colorectal cancer from January 2010 to May 2014 were enrolled. All patients received oral administration of twice daily 40 mg of S-1 and 0.2 g celecoxib for two weeks followed by one-week break, with 3 weeks as a treatment cycle. The treatment response, patients' quality

基金项目: 广东省佛山市科技局医学攻关资助项目 (2014AB00394)。

收稿日期: 2015-01-13; 修订日期: 2015-03-15。

作者简介: 许湘宁, 广东省佛山市第五人民医院副主任医师, 主要从事消化道肿瘤诊治方面的研究。

通信作者: 刘海鹰, Email: gzdlhy@sina.com

of life and adverse reactions as well as the changes in D-Dimer, CEA and CA19-9 levels were observed after 6 treatment cycles.

**Results:** In the 31 patients, the response rate was 64.5% and the disease control rate was 87.1%, respectively. Karnofsky score and physical, social and emotion function of the patients were all significantly improved, and the discomfort caused by tumor burden such as fatigue, pain, sleep disorders and anorexia were all significantly relieved after chemotherapy (all  $P < 0.05$ ). The levels of D-Dimer, CEA and CA19-9 were significantly decreased compared with pretreatment values (all  $P < 0.05$ ). The adverse reactions consisted mainly of myelosuppression, loss of appetite, nausea and vomiting, which were all relieved by symptomatic treatments.

**Conclusion:** S-1 plus celecoxib has proven efficacy in treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer, and it can also improve the patients' quality of life and decrease the levels of D-Dimer, CEA and CA19-9, with tolerable toxicity.

**Key words** Colorectal Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Quality of Life; Aged

**CLC number:** R735.3

结直肠癌是我国高发的恶性肿瘤之一,其发病率随着人类寿命的延长也出现上升趋势。老年结直肠癌是肠癌患者中主要人群,也是其中一类特殊人群,因为相对年轻患者,多数老年患者主诉意愿不高,初诊时多数患者已处于晚期,再加上患者年龄较大、体质弱、伴发基础疾病较多,使之难以接受手术治疗。甚至不少患者因依从性差、化疗耐药、毒副作用,导致化疗选择受限,难以获得最佳治疗。目前单药替吉奥(S-1)胶囊或联合奥沙利铂等化疗药的研究已经有较多文献报道,但口服S-1联合塞来昔布胶囊治疗老年性晚期结直肠癌的疗效如何值得探讨。笔者总结了近4年来的临床资料,观察其近期疗效、不良反应及生活质量,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2010年1月—2014年5月收治的31例患者,男24例,女7例;年龄66~89岁,中位年龄76岁;结肠癌19例,直肠癌12例;初诊患者28例,复诊患者3例;肝转移9例,肺转移1例,淋巴结转移18例,盆腔转移3例,腹膜转移2例。

### 1.2 入选与排除标准

入选标准:(1)行肠镜检查并活检确诊为肠癌;(2)行多排CT检查确定为晚期肠癌;(3)年龄 $\geq 65$ 岁;(4)多学科评估无法手术或患者拒绝接受手术;(5)4周内未曾进行过化疗,且未用过替吉奥

胶囊或塞来昔布胶囊药物;(6)可口服药物,常规检查及原慢性疾病无化疗禁忌;(7)KPS评分大于60分,预计生存期 $> 3$ 个月;(8)患方知情并同意化疗。排除标准:(1)有严重感染者;(2)语言表达障碍者;(3)中等量至大量胸腹水者或肠梗阻者。

### 1.3 治疗方法

所有患者均口服S-1(山东新时代公司生产,商品名为维康达),40 mg/次,塞来昔布胶囊(辉瑞制药公司生产,商品名为西乐葆)0.2 g/次,均2次/d(早、晚),餐后30 min服用,连服2周,休息1周,3周为1次化疗周期,服用前30 min先口服维生素B<sub>6</sub>预防恶心、呕吐胃肠道反应,同时给以奥美拉唑肠溶片保护胃黏膜治疗。化疗前及6个周期结束后均抽血查D二聚体、CEA、CA19-9,6程化疗结束后评价疗效。

### 1.4 疗效评价

近期疗效按RECIST v1.0进行评判,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD),进展(PD),缓解率(RR) = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ;疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。同时比较治疗前后D二聚体、CEA、CA19-9的变化。

### 1.5 生活质量评价

化疗前及化疗结束后2周进行生存质量和卡氏(Karnofsky)评分。生存质量评分采用欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生存质量调查问卷(QLQ-C30),包括5个功能量表和4个症状量表<sup>[1]</sup>(表1)。功能量表分值越高,生存质量越好,症

量表表反之。不良反应按WHO抗癌药物毒性分级(0~IV度)标准<sup>[2]</sup>

### 1.6 质量控制

问卷调查人员要求熟练掌握QLQ-C30各量表的意义和使用方法,并采用住院调查或门诊复诊时当面核查。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计处理,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用频数及百分率表示,化疗前后对比采用配对t检验,若资料非正态分布或方差不齐用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。中位随访时间为10个月(6.5~28个月),末次随访时间为2014年11月15日。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

31例患者均完成6个化疗周期。获得CR的6例,PR14例,SD7例,PD4例;RR为64.5%,DCR为87.1%。

### 2.2 生存质量及KPS评分

除认知和角色功能无明显变化(均 $P>0.05$ ),社会、躯体及情绪功能均较前明显改善(均 $P<0.05$ );化疗前肿瘤导致的疲乏、疼痛、睡眠障碍、食欲减退等均于化疗后明显减轻(均 $P<0.05$ );KPS也明显改善( $P<0.05$ )(表1)。

表1 患者化疗前后生存质量及KPS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)  
Table 1 Comparison of scores for quality of life and KPS in patients before and after chemotherapy( $\bar{x} \pm s$ , score)

生存质量评分项目	治疗前	治疗后	P
社会功能	53.32 ± 17.83	68.13 ± 14.85	<0.01
躯体功能	55.67 ± 18.49	84.76 ± 19.63	<0.01
情绪功能	48.41 ± 22.52	76.86 ± 27.61	<0.01
认知功能	64.37 ± 18.64	70.24 ± 23.37	>0.05
角色功能	58.50 ± 27.78	63.29 ± 22.61	>0.05
癌性疲乏	56.73 ± 24.34	39.23 ± 21.39	<0.05
癌性疼痛	60.47 ± 27.60	18.26 ± 11.57	<0.01
食欲减退	45.72 ± 26.82	20.31 ± 13.18	<0.01
睡眠障碍	55.37 ± 21.24	27.32 ± 17.49	<0.01
KPS评分	65.69 ± 19.21	88.36 ± 23.48	<0.05

### 2.3 D二聚体、CEA、CA19-9的变化

化疗前D二聚体高于正常值的有25例,CEA高

于正常的有22例,CA19-9高于正常的有18例,化疗后均明显下降( $P<0.05$ )(表2);2例因病情恶化,化疗前D二聚体及CEA均正常,化疗后4周复查较前增高。

表2 化疗前后D二聚体、CEA、CA19-9变化( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Changes in levels of D-Dimer, CEA and CA19-9 before and after chemotherapy( $\bar{x} \pm s$ )

监测项目	n	化疗前	化疗后	P
D二聚体(mg/L)	25	1.16 ± 0.47	0.43 ± 0.14	<0.05
CEA (ng/mL)	22	82.31 ± 19.25	46.27 ± 17.43	<0.01
CA19-9 (U/mL)	18	53.24 ± 13.46	32.12 ± 8.37	<0.01

### 2.4 不良反应

主要为骨髓抑制、食欲下降及恶心,骨髓抑制以白细胞下降为主,占77.4%,经升白细胞治疗后恢复正常。食欲下降及恶心发生率为48.4%,呕吐发生率为6.5%,均可以耐受,呕吐经对症治疗缓解,口腔黏膜炎患者口服维生素后缓解。全组未出现出血、心血管意外病例(表3)。

表3 S-1联合塞来昔布胶囊主要毒副反应[n(%)]  
Table 3 Toxic and side effects after S-1 plus celecoxib treatment [n(%)]

不良反应	I	II	III	IV
白细胞减少	12 (38.7)	7 (22.6)	4 (13.0)	1 (3.2)
血小板减少	7 (22.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0.0)
血红蛋白下降	6 (19.4)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	12 (38.7)	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
恶心呕吐	5 (16.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (0.0)
腹泻	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔黏膜炎	4 (13.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝功能异常	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 3 讨论

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,因其发病隐匿,约1/5的患者就诊时已出现远处转移,约1/5~1/3患者术后出现复发或转移<sup>[3-4]</sup>,结直肠癌已经严重威胁人类健康和生命。老年患者因年龄、体质、伴发病、耐受性、依从性等多方面原因,治疗的选择上也有其特殊性,虽手术切除肿瘤仍是最主要的治疗方法,但不少患者已经失去手术机会或不愿意手术治疗,为了延长该类患者的生存时间及提高生活质量,有必要寻求一种给药方便、不良反应低、疗效确切、患者依从性

高的化疗方案。

5-氟尿嘧啶(5-FU)是治疗结肠癌的基本药物,临床使用率高,但疗效并不十分满意,因其潜在的毒副作用和耐药性影响其用量和疗效<sup>[5-6]</sup>。新型氟尿嘧啶类口服药物S-1是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成,口服后替加氟在体内缓慢转变为5-FU,从而起抗肿瘤作用,而吉美嘧啶能可间接抑制5-FU降解,长时间维持5-FU在血和肿瘤组织中的浓度,从而提高了疗效,在胰腺癌根治术后化疗已经表现了良好的效果<sup>[7]</sup>,奥替拉西钾则选择性分布于结肠,减轻了胃肠道毒性反应<sup>[8-9]</sup>。在日本S-1已成为治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的一线药物。II期临床研究发现:S-1/伊立替康/贝伐珠单抗联合治疗转移性直肠癌缓解率为57.7%,疾病控制率90.4%<sup>[10]</sup>。国内临床研究<sup>[11-13]</sup>也发现S-1联合奥沙利铂或伊立替康对晚期结直肠癌有较好的疗效。因此,将替吉奥用于治疗老年性晚期结直肠癌是一个可行的选择。

结直肠癌预后差主要与化疗药物耐药、肿瘤复发转移等因素有关。有研究<sup>[14]</sup>发现环氧合酶2(COX-2)与肿瘤的发生、浸润及转移密切相关,其可通过上调VEGF-C的表达促进肿瘤淋巴转移<sup>[15]</sup>。国内学者<sup>[16-17]</sup>的研究也发现有淋巴结转移的结肠癌患者COX-2和VEGF-C的表达显著增高。Sheehan等<sup>[18]</sup>发现结肠癌Dukes分级越差,COX-2表达越强。提示COX-2有可能作为结肠癌治疗的新靶点。有报道<sup>[19]</sup>经常服用非甾体类抗炎药(NSAIDs)的人群发生结肠癌的机率可减少40%~50%。塞来昔布作为新型NSAIDs,选择性抑制COX-2,作用强且副作用少,可抑制结肠癌生长、增强化疗药物的杀伤作用<sup>[20]</sup>、逆转多药耐药<sup>[21-22]</sup>,对放疗也有增敏作用<sup>[23]</sup>。张德庆等<sup>[24]</sup>认为其协同抗肿瘤可能为抑制COX-2的表达,进而上调细胞色素C的表达,最终激活Cyt-c依赖凋亡信号通路,促进肿瘤细胞凋亡。目前塞来昔布胶囊抗肿瘤作用越来越受肿瘤界的重视。

上述研究表明,S-1和塞来昔布对结直肠癌均有良好的临床运用价值。但将两者联合使用在老年结直肠癌患者,目前尚无文献报道。本文对31例老年晚期结肠癌患者探索性化疗,口服S-1及塞来昔布胶囊6个周期后,发现其缓解率RR达64.5%,疾病控制率DCR达87.1%。化疗后生存质

量、KPS均较前明显改善,尤其化疗前肿瘤导致的疲乏、疼痛、睡眠障碍、食欲减退等均于化疗后明显减轻( $P<0.01$ ),考虑与塞来昔布胶囊抗肿瘤同时有较好的止痛作用有关,而认知功能、角色功能无明显变化可能与患者年龄、心理、家庭生活习惯有关。研究同时发现化疗前后D二聚体、CEA、CA19-9均有显著性变化( $P<0.05$ ),从而从实验室检查方面证实了该两种药联合应用的良好抗肿瘤效果。另外,本研究也间接验证了D二聚体含量与结肠癌发病情况、是否发生转移及转移情况、疾病临床分期、预后等有着密切的联系<sup>[25]</sup>。所有患者都完成了6个化疗周期,不良反应主要为消化道反应和骨髓抑制,均能耐受,说明联合该两种药未增加化疗的副作用,且塞来昔布胶囊在正常用量无明显增加心血管意外事件的发生。

综上所述,S-1联合塞来昔布胶囊治疗老年晚期结直肠癌可显著降低D二聚体、CEA及CA19-9的表达,明显提高患者的生存质量,且毒副反应能耐受,可作为治疗晚期结肠癌一种可行的选择,但两者是否存在协同抗肿瘤作用,有待作进一步对比研究。

#### 参考文献

- [1] Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(3):570-579.
- [2] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:275-276.
- [3] 冉飞武,张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展[J]. *癌症进展*, 2008, 6(3):229-235.
- [4] Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):394-400.
- [5] 曹洁,唐金海,侯梅. FOLFOX4方案治疗结肠癌患者5-FU稳态血药浓度与不良反应的相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(2):134-136.
- [6] Cassidy J, Saltz L, Twelves C, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers:a meta-analysis of individual data from 6171 patients[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(12):2604-2609.
- [7] 陈戎,伍尚标,苏榕,等. 胰腺癌根治术后应用吉西他滨联合替吉奥胶囊的疗效观察[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(3):217-221.

- [8] Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7):642-653.
- [9] Waddell T, Gollins S, Soe W, et al. Phase II study of short-course capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) followed by maintenance capecitabine in advanced colorectal cancer: XelQuali study[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2011, 67(5):1111-1117.
- [10] Komatsu Y, Yuki S, Sogabe S, et al. Phase II study of combined chemotherapy with irinotecan and S-1 (IRIS) plus bevacizumab in patients with inoperable recurrent or advanced colorectal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(7):867-872.
- [11] 钟亮, 凌华晃, 韦华军, 等. 替吉奥联合伊立替康治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. *吉林医学*, 2012, 33(12):2520-2521.
- [12] 郭守俊, 康昭洵, 曾红学. 替吉奥联合奥沙利铂治疗老年晚期大肠癌的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23):3999-4000.
- [13] 李冬云, 黄昌杰, 王湘萍, 等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗复发、转移性大肠癌的临床观察[J]. *中国癌症防治杂志*, 2011, 3(4):325-327.
- [14] Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(9-10):671-687.
- [15] Su JL, Shih JY, Yen ML, et al. Cyclooxygenase-2 induces EP1- and HER-2/Neu-dependent vascular endothelial growth factor-C up-regulation: a novel mechanism of lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2):554-564.
- [16] 马波, 李军成, 魏锋. 结肠癌环氧化酶-2和血管内皮生长因子C表达与淋巴结转移关系的研究[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(6):617-620.
- [17] 胡玉林, 曹慧秋, 吴海燕, 等. E-cadherin和VEGF-C/D的表达及BMVD和LMVD与无淋巴结转移结肠癌复发的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5):529-534.
- [18] Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer[J]. *JAMA*, 1999, 282(13):1254-1257.
- [19] 彭杰, 张桂英, 肖志强. 选择性COX-2抑制剂对大肠癌细胞生长的影响[J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(6):729-730.
- [20] Menter DG, Schilsky RL, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(15):1384-1390.
- [21] 贺娜, 刘春英, 宋伟, 等. 环氧合酶2抑制剂塞来昔布对结肠癌多药耐药逆转作用的研究[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(11):950-952.
- [22] 黄雯雯. 塞来昔布抑制胃癌多药耐药基因表达的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(10):1076-1079.
- [23] 郑黎, 王利利, 秦颂兵, 等. 塞来昔布对结肠癌细胞株HT-29的放射增敏研究[J]. *苏州大学学报:医学版*, 2011, 31(4):573-575.
- [24] 张德庆, 祝建红, 陈卫昌. 塞来昔布联合5-FU抑制裸鼠结肠癌生长及其机制的探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(1):15-20.
- [25] 刘焰. D二聚体测定在结肠癌中的临床意义[J]. *中外医疗*, 2014, (9):184-185.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 许湘宁, 李永浩, 赵炳端, 等. 替吉奥 ( S-1 ) 联合塞来昔布胶囊对老年晚期结直肠癌的疗效及生活质量的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(4):494-498. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.007

**Cite this article as:** XU XN, LI YH, ZHAO BR, et al. Tegafur/gimeracil (S-1) in combination with celecoxib for elderly patients with advanced colorectal cancer: efficacy and influence on quality of life[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(4):494-498. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.007