(≥0.5mm);③向深层解剖分离能够获得足够的血管蒂长度;④供区皮肤直接拉拢缝合后没有过大的张力。因此个体化的皮瓣穿支血管术前成像评估尤为重要。

20 世纪 80 年代,彩色多普勒超声(CDFI)开始被用于传统肌皮瓣设计的血管成像,在 20 世纪 90 年代成为了主要的皮瓣血管成像方法之一[3]。20 世纪 90 年代以前的超声成像技术很难显示脂肪层内的穿支血管,之后随着超声成像技术的不断发展及高频探头的使用,其对皮瓣微小血管的显示更趋敏感和完善(可分辨内径≥0.5mm 的血管),其所使用的探头频率通常 >10MHz[4]。

皮瓣在超声二维图像上可分为 3 层:皮肤层、皮下脂肪层、肌肉层。脂肪层回声稍高于肌层,脂肪层与肌肉层之间可见浅筋膜,显示为细线状中高回声,穿支血管主要走行在皮下脂肪层内,由肌层内发出,经出肌点穿出浅筋膜,在常规灰阶模式下很难显示微细穿支血管,本组研究均在 CDFI 成像模式下显示穿支血管的走行,并进行血流动力学参数的测量。

研究显示皮瓣穿支血管的血流特点为低速高阻血流,RI 均值为 0.95,PSV 均值 13.49cm/s,血流量 FV 均值 1.83ml/min,表明了人体皮瓣是低血供组织,较耐受缺血。在 2D 上穿支血管的走行方式为 3 种:(1)Ⅰ型垂直型:穿支动脉几乎垂直穿出深筋膜到达表浅皮下组织。(2)Ⅱ型倾斜型:穿支动脉以一定角度穿出深筋膜,斜行经过深部皮下组织,到达表浅皮下组织,该走形方式是穿支血管的主要走行方式(59.6%)。(3)Ⅲ型平行浅出型:穿支动脉沿深筋膜平行行进数厘米之后弥漫分散于深部皮下组织。在 3D 上可显示穿支血管的第Ⅳ型走行方式螺旋形型:穿支动脉以螺旋上升的方式到达皮下表浅组织。皮瓣穿支血管浅表路径的检测可用于辅助设计皮瓣,防止在打薄皮瓣过程中损伤穿支,从而降低皮瓣术后坏死的发生率,也对所切取皮瓣面积范围、部位有指导意义。

同时本组研究在 2D 上只有两条穿支血管显示有分支,在 3D 上有 33 条穿支血管显示有分支,分析原因为 2D 是单一切面成像,无法显示穿支血管分支整体情况,3D 超声可在探测容积内对穿支血管进行整体显示,为切取皮瓣范围、方向提供更多参考信息。

彩色多普勒超声成像,不仅能显示穿支皮瓣的解剖层次、穿支血管的出肌点,走行方式,同时能定量探测穿支血管数量、管径、长度等二维参数和血流速率(Vm/s),血管阻力指数(RI)及血流量(ml/min)等血流动力学参数,可为整形医生选择最佳的皮瓣穿支血管作为轴心血管提供重要参考信息。因此在移植皮瓣穿支血管成像中具有较大的临床应用价值和前景。

参考文献

1 Su W, Lu L, Lazzeri D, *et al*. Contrast - enhanced ultrasound combined with three - dimensional reconstruction in preoperative perforator flap planning [J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 131(1): 80 - 93

2 Gacto - Sánchez P, Sicilia - Castro D, Gómez - Cía T, *et al*. Use of a three - dimensional virtual reality model for preoperative imaging in DIEP flap breast reconstruction [J]. J Surg Res, 2010, 162(1): 140 - 147

3 Saba L, Atzeni M, Rozen WM, *et al*. Non - invasive vascular imaging in perforator flap surgery [J]. Acta Radiol, 2013, 54(1): 89 - 98

4 Pratt GF, Rozen WM, Chubb D, *et al*. Preoperative imaging for perforator flaps in reconstructive surgery: a systematic review of the evidence for current techniques [J]. Ann Plast Surg, 2012, 69(1): 3 - 9

(收稿日期:2013 - 02 - 22)
(修回日期:2013 - 03 - 12)

吉非替尼一线治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌老年患者的临床研究

顾南媛 陈 宁

摘 要 目的 探讨吉非替尼一线治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)老年患者的疗效和安全性。**方法** 采用吉非替尼(250mg/d)对 25 例 65 岁以上的ⅢB - Ⅳ期 EGFR 突变 NSCLC 患者进行一线治疗,直至病变进展或出现不可耐受的不良反应,观察其疗效及安全性。**结果** 治疗有效率为 72.0%(18 例),疾病控制率 84.0%(21 例)。中位 PFS 为 12.5 个月(95%

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2011B006,2012B053)
作者单位:310022 杭州市第一人民医院分院内科

CI:11.3～13.7),1 年生存率为 76.0%。最常见的不良反应为皮疹(48.0%)、腹泻(32.0%)和转氨酶升高(28.0%),多为轻度。**结论**　对于 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌老年患者,吉非替尼治疗有效且安全,值得临床推广。

关键词　非小细胞肺癌　老年患者　吉非替尼　EGFR 突变

Clinical Analysis of First – line Gefitinib in Elder Patients with Non – small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations.

Gu Nanyuan, Chen Ning. Department of Internal Medicine, Hangzhou First People's Brance Hospital, Zhejiang 310022, China

Abstract　**Objective**　To investigate the efficacy and toxicity of first – line gefitinib in the treatment of elder patients with non – small cell lung cancer (NSCLC) harboring epidermal growth factor receptor mutations. **Methods**　Twenty – five patients with NSCLC harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations were treated with gefibinib (250mg/d) until disease progression or development of intolerable toxicity. **Results**　The overall response rate and disease control rate were 72.0% and 84.0%, respectively. The median progression – free survival time was 12.5 months (95% CI:11.3 – 13.7). One year survival rate was 76.0%. The most common side effects were rash (48.0%), diarrhea (32.0%), and elevated transaminase (28.0%), but usually were mild. **Conclusion**　First – line treatment with gefitinib is effective and well tolerated for elder patients with NSCLC harboring EGFR mutations.

Key words　Non – small cell lung; Elder; Gefitinib; Epidermal growth factor receptor mutations

肺癌严重危及人类的生命健康,发生率逐年提高,其中,非小细胞肺癌(NSCLC)是最主要的肺癌类型,约占肺癌发生率的 85%[1]。局部晚期和转移性 NSCLC 患者的一线治疗是以铂类为基础的双药化疗,可延长生存期和改善生活质量。但化疗均为细胞毒性药物,具有明显的不良反应。由于多数晚期 NSCLC 老年患者机体储备功能差,多合并其他心血管、呼吸系统、神经系统或内分泌系统的基础疾病,化疗耐受力差,且不愿意接受细胞毒药物治疗。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR – TKI)因为其不良反应轻,它的出现为 NSCLC 老年患者的治疗提供了新的选择。吉非替尼是最早上市的 EGFR – TKI,目前已在我国 NSCLC 治疗中广泛应用。已有多个临床试验证实吉非替尼一线治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者能取得比化疗更好的疗效。本研究总结了笔者医院就诊的吉非替尼一线治疗 EGFR 突变 NSCLC 老年患者的临床资料,探讨其疗效及安全性。

资料与方法

1. 病例选择:笔者选取了 2007 年 6 月～2011 年 12 月在笔者医院就诊的晚期 NSCLC 老年患者 25 例,患者年龄 65～87 岁,中位年龄 72 岁。其中,男性 12 例,女性 13 例;均有组织学证实为 NSCLC,其中腺癌 18 例,鳞癌 5 例,大细胞癌 1 例,腺鳞癌 1 例;Ⅲ期患者 7 例,Ⅳ期患者 18 例。既往未接受过放化疗。ECOG 评分,0～1 分 18 例,2 分 7 例。既往有吸烟史的 8 例,不吸烟的 17 例。所有患者均存在可测量病灶。

2. EGFR 突变检测:确诊 NSCLC 的石蜡切片采用扩增阻碍突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)法检测 EGFR 突变情况。该方法是利用与荧光探针相连的特定引物进行的定量 PCR。通过将与探针部的突变部位结合的邻近碱基与错配的碱基替换,并与阻断延伸反应的"ARMS"技术结合,提高特异性,进行高灵敏度测定。检测均在有质量控制及质量保证的实验室完成。已确认存在 EGFR 突变 25 例患者,其中 19 外显子缺失突变 15 例,21 外显子 L858R 突变 10 例。

3. 治疗方法:所有患者予吉非替尼(易瑞沙,阿斯利康制药有限公司)250mg/d 口服治疗,直到肿瘤进展、出现不可耐受的不良反应或患者拒绝。

4. 疗效评价及不良反应观察:患者每 1～2 个月或出现新的症状及原症状加重复查,每次复查检查包括所有可测量阳性病灶。客观疗效评价根据实体瘤的评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST):CR,阳性病灶全部消失;PR,阳性病灶最大径总和减少 >30%;阳性病灶最大径总和增加 >20%,PD;SD,介于 PR 和 PD 之间)。无疾病进展时间(progression – free survival, PFS)指从治疗开始至客观证据证实病灶进展或新发病灶,或任何原因死亡的时间。记录治疗期间的所有不良事件,包括皮疹、腹泻、转氨酶升高、食欲下降、恶心呕吐等,不良反应评价根据美国国家癌症中心(NCI)毒性分级标准。

5. 统计学方法:采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。中位 PFS 采用 *Kaplan – Meier* 方法分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 疗效观察:在 25 例 EGFR 突变的 NSCLC 老年患者中,其中完全缓解的患者 1 例(4.0%),部分缓解的患者 17 例(68.0%),疾病稳定的患者 3 例(12.0%),疾病进展的患者 4 例(16.0%)。治疗有效率为 72.0%(18 例),疾病控制率 84.0%(21 例)。中位 PFS 为 12.5 个月(95% CI:11.3～13.7,图 1),1 年生存率为 76.0%(19 例)。

2. 不良反应观察:所有患者进行不良反应的观察和随访,结果见表 1。不良反应中多为 1～2 级反应,最常见为皮疹 12 例(48.0%),其次为腹泻 8 例(32.0%),转氨酶升高 8 例(28.0%)。其中 3 级不良反应皮疹 1 例,腹泻 1 例,转氨酶升高 2 例,经对症

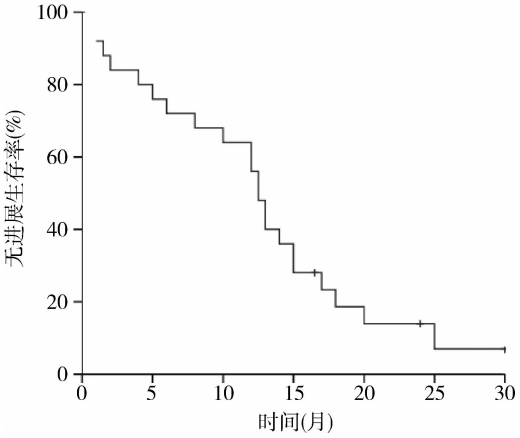

图 1 吉非替尼一线治疗 EGFR 突变的 NSCLC 老年患者的 PFS 曲线图

处理后,症状消失或缓解,不影响患者继续治疗,未出现 4 级不良反应,未出现治疗相关性死亡。

表 1 吉非替尼治疗的不良反应[n(%)]

不良反应	1~4 级	3~4 级
皮疹	12 (48.0)	1(14.3)
腹泻	8 (32.0)	1 (4.0)
转氨酶升高	7(28.0)	2(8.0)
食欲下降	5 (20.0)	0(0)
恶心呕吐	2 (8.0)	0(0)
疲乏	4 (14.3)	0(0)
白细胞减少	2 (8.0)	0(0)

讨 论

晚期 NSCLC 的一线治疗方案为 4~6 周期的铂类为基础的双药化疗,虽然目前第 3 代化疗药已应用于非小细胞肺癌的治疗,但是晚期患者的中位生存时间仍只有 8~10 个月。而老年人肺癌的发病率持续增高,虽然对于无化疗禁忌证的 NSCLC 老年患者,化疗可以延长晚期老年患者的生存时间,改善生活质量,但由于不少老年患者机体储备功能欠佳,多合并多种内科并发症,重要脏器功能有所减退,其肝脏、肾脏解毒、排毒功能减弱,导致机体对化疗的耐受性较差,容易发生较严重的化疗不良反应,影响化疗的剂量和疗程,甚至发生危及生命的不良反应。因此,对 NSCLC 老年患者的治疗应尽可能选取不良反应小的抗肿瘤治疗,在延长患者生存时间的同时,更要着重提高生活质量。

EGFR-TKI 是一类有效且容易耐受的分子靶向药物,已应用于晚期 NSCLC 的一线及后线治疗。IDEAL-1和 IDEAL-2 的临床试验结果表明,含铂类药物方案化疗失败后,吉非替尼作为二线或三线治疗仍能取得令人满意的结果,且不良反应轻,患者耐受性好,使吉非替尼被批准应用于晚期 NSCLC 的后线治疗[2,3]。大型Ⅲ期临床试验 IPASS 研究,应用吉非替尼或卡铂+紫杉醇的化疗一线治疗不吸烟、腺癌东亚患者,结果发现吉非替尼取得了比化疗更长的 PFS,更令人感兴趣的发现是,吉非替尼治疗 EGFR 突变(19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变)的患者 PFS 和 OS 明显优于化疗,这是肺癌靶向治疗一个里程碑的研究[4]。世界上最具影响力的几个临床指引:ASCO、NCCN 和 ESMO 均提出对于 EGFR 基因突变的患者可以在一线使用吉非替尼等 TKI 治疗。因为吉非替尼的不良反应较小,更适合应用于老年 NSCLC 患者。顾爱琴等[5]报道,吉非替尼单药治疗老年 NSCLC 患者有效且安全其不良反应均可耐受。NEJ003 研究结果发现,吉非替尼一线治疗 EGFR 突变的 NSCLC 老年患者,得到了 74% 有效率,PFS 长达 12.3 个月。本研究取得相似的结果,在 25 例患者中,在取得满意的疗效的同时,未出现严重不良反应,都能耐受治疗,患者医从性高。

综上所述,吉非替尼一线治疗 EGFR 突变的 NSCLC 老年患者,能取得令人满意的疾病控制率,延长生存时间,且不良反应少,易于耐受,是一个理想的治疗方案。我国关于吉非替尼治疗 NSCLC 老年患者的临床研究不多,望能进行临床试验进一步确认吉非替尼治疗老年患者的疗效和安全性。

参考文献

1 Herbst RS, Heymach JV, Lippman. Molecular origins of cancer: lung cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1367-1380

2 Fukuoka M, Yano S, Giaecone G, *et al*. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12):2237-2246

3 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al*. Efficacy of gefitinib, inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16):2149-2158

4 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10):947-957

5 顾爱琴, 高志强, 王慧敏,等. 吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌老年患者的临床分析[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2011, 31(3):305-308

6 Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, *et al*. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(9):1417-1422

(收稿日期:2013-02-16)
(修回日期:2013-03-06)