



医师姓名: Cummings, Amy L., 医学博士
科室: 血液肿瘤内科

书面第二诊疗意见

(中文稿)

患者: 杭先生

就诊日期: 2023年2月15日

各位同僚敬启:

感谢您将患者杭先生转介至加州大学洛杉矶分校医疗中心。本人已认真审阅所提供的病案并基于相关信息作出慎重评估,但这并非对患者本人的全面评估。

患者相关临床病史总结及整体病情评估

临床诊断: **非小细胞肺癌**

现病史:

患者杭先生,男性,76岁,因寻求关于晚期非小细胞肺癌伴多发性脑转移的书面第二诊疗意见而转介至我处,本报告旨在为其提供在线咨询。据悉,患者曾因慢性高血压和2型糖尿病接受治疗,在此期间其基线健康状态正常;2022年12月初因出现左肩疼痛和左手无力而中止治疗。之后影像学检查示左下肺巨大肿块(5.3 × 5.9 cm)、纵隔淋巴结肿大、左侧肾上腺肿大和脑内多发病灶(经本人查阅,发现至少有5处伴周围血管源性水肿)。**胸部原发肿块活检提示低分化癌**,Ki67 40%,CK7 阳性,NapsinA、TTF1 和 P40 标记物阴性,考虑**符合转移性腺癌**。PDL1 检测显示 TPS 为 40%,CPS 为 50%。基因检测未发现与胚系突变和 TP53 移码突变相关的 STK11 移码突变融合。因此认为不存在 TMB 偏高或多种预计新生抗原。随后行原发肿块针刺治疗,并于12月中旬开始予信迪利单抗 PD-1 抑制治疗。患者无肺癌家族史,有至少50包/年吸烟史。

印象及建议:

综上所述,患者杭先生,男,76岁,**患有晚期非小细胞肺癌伴多发性脑转移**,现据其状况给出书面第二诊疗意见。**根据本病例特征,应重点关注 PDL1 状态的解读、已识别 STK11 功能丧失突变的作用以及对 PD1 抑制治疗的预期颅内反应**;基于十年来在非小细胞肺癌方面积累的专业知识,依托美国业内观点,对上述问题进行探讨,**重点研究非小细胞肺癌肿瘤突变与免疫系统的基因组相互作用**。

首先请知悉，鉴于患者自 2022 年 12 月起接受检查点抑制治疗，截止目前—2023 年 2 月中旬，有可能出现一些未能及时掌握的新反应迹象，因此本人的意见仅适用于当前情况。通常，对检查点抑制治疗反应良好的患者在几周的初步治疗期间，症状会趋于稳定或有所改善。对于这类患者，治疗开始后每隔 6-8 周进行一次扫描，提示潜在假性进展(已知病灶增大，但无新发癌症受累区)、稳定(变化显示间隔增长小于 20%)或改善(已知病灶缩小)。假性进展的关键特征表明，已知病灶虽有所增大，即患者出现症状，仍应继续予检查点抑制治疗——对于治疗后有所改善的患者，持续给予当前治疗 6-8 周，此时扫描应提示病情稳定或改善。对检查点抑制剂反应不佳的患者，将会出现症状进展和/或新发癌症受累区，此时应改变治疗方案。

本人提出的下列观点是基于初始治疗方案。根据本人在肺癌方面的经验，患者的 TPS 评分为 40%，表明其 PDL1 不确定(1-49%)。CPS 虽已在其他癌症中得到验证，但目前北美尚未将其用于非小细胞肺癌的治疗。基于这一特征，KEYNOTE-042 研究中的单药检查点抑制剂(对于总生存率大于 20%、总生存期 17.7 与 13.0 个月且接受化疗的患者，HR 为 0.77，在 PDL1 1-49 中无统计学意义)已获得 FDA 批准；但根据 KEYNOTE-189 的实验数据(总生存期 22.0 与 10.7 个月)，我更倾向于对身体状况合适的该癌种患者联合采用化疗和免疫治疗。在本病例中，检查点抑制剂对中枢神经系统疾病的影响尤其值得关注。早期报告显示，在接受 CTLA4-PD(L)1 双重抑制治疗的患者中，颅内反应率为 20-30%，最高可达 55%。一项涉及近 500 名患者的荟萃分析表明，PD(L)1 方案将脑转移患者的疾病进展风险降低 44%，死亡风险降低 29% (Li 等人 2022 doi 10.2217/fon-2021-0795)。基于这些数据，我支持以信迪利单抗为首选治疗方案，但治疗期间若出现任何后续症状或问题，将考虑行全脑放疗。

患者基因报告中提示的 STK11 异常可能是家族性或遗传性异常，我建议再次检测以排除该可能。这不仅是为了患者，也是为了其家庭成员，黑斑息肉综合征检测和/或筛查的相关详情不在本次咨询范围之内，但可在网上查阅(Chung 等人 2020 doi:10.1148/rg.2020190084——注意影像学筛查最早从 25 岁开始)。STK11 突变对遗传和个体的影响仍存在争议。临床报告中对这一异常的描述相互矛盾——与 KRAS 突变同时发生时，似乎预示着检查点抑制治疗的负面影响，但它更具预后性而非预测性 (Di Federico 等人 2021 doi 10.1016/j.ejca.2021.08.011)。由于患者未检出 KRAS 突变，STK11 突变单独出现时不应阻碍检查点抑制剂的使用。因此，我认为患者当前的一线治疗方案是合理的。

具体问题：

1. 根据基因检测结果，推荐哪种治疗方案？

基于患者的身体状况，可合理进行检查点抑制一线治疗联合或不联合含铂双药化疗。对于较健康的患者，也可考虑联合采用免疫疗法、化疗和 VEGF 抑制剂(例如使用卡铂、紫杉醇、阿替唑单抗和贝伐单抗的 IMpower150)。需注意的是，只要颅内转移瘤稳定，没有试验证据支持抗 VEGF 治疗会增加出血风险 (Carden

等人2008 doi 10.1215/15228517-2008-010)。并非每位患者都适合二线治疗，我不太赞成将“挽救性”治疗作为二线方案。但**对于本例患者来说，有多种可行方案，包括在检查点抑制剂中加入VEGF抑制剂，LungMAP数据显示该方法对治疗有益(NCT03971474)。**

2.您是否同意先进行靶向治疗（针刺），然后使用信迪利单抗免疫疗法？这些治疗能否控制疾病和提高生活质量？

目前尚无明确的试验证据支持靶向针刺的作用，但少数研究证实在检查点抑制治疗前进行放疗可刺激抗原负荷。在我看来，这些治疗效果不一致，可能对少数患者有益，但并非对所有非小细胞肺癌患者都有益。如上所述，**信迪利单抗单药治疗是合理的一线治疗方案。请注意，现已证实该方案可控制疾病并改善约30%患者的生活质量。**

3.对后续治疗有何建议？

对于晚期非小细胞肺癌脑转移患者，我建议使用相当于 12 mg 地塞米松（一日三次，每次4 mg）以及质子泵抑制剂和抗生素的预防治疗，以免出现无法控制的脑转移或水肿。需注意的是，与不需要类固醇治疗的患者相比，在包含检查点抑制剂在内的全身治疗中用类固醇来缓解症状，预期会产生更差的疗效(Petrelli 等人 2020 doi 10.3390/cancers12030546)。此外，我建议每隔 2-3 个月进行一次影像学检查——如证明脑转移瘤已稳定，则每 4 个月随访一次。同时积极控制症状和管理病情，这一点非常重要。

感谢您的选择，很荣幸能为这位患者提供诊疗意见。如有任何问题或顾虑，请随时与我联系。

作者： Amy L. Cummings, 医学博士 2023 年 2 月 15 日上午 8:34

（本第二意见是与MediGuide International 共同给出的有限及临时意见。提供此项服务的加州大学洛杉矶分校医疗中心医生无法通过亲自检查和观察患者的身体状况来获取信息。因此，医生可能无法知晓影响诊断意见的全部事实或信息。选择我们的服务意味着您承认并同意承担这些限制所带来的风险。另请知悉，我们对您的任何特定结果或病情治疗不作任何担保或保证。）

患者家属表达看不懂，朋友阅读建议：美国是世界上癌症治疗最前沿的国家，也是全球癌症死亡率最低的国家，他们的诊疗做法和经验值得借鉴，MediGuide 第二诊疗意见是获得国际上癌症领先治疗意见最便捷的途径。作为当地医院（医生）可能存在保守倾向和不同的治疗态度责任意识，建议患者家属携带患者病历、检查检验资料、基因检测报告和第二诊疗意见到上海或北京一线医院找专家联合复诊，他们（由于是非初诊）可能会客观融入各方意见给予后续治疗“最佳”方案，从而有机会延长生命和改善生存品质。