

·循证病例讨论·

一例长生存晚期 *KRAS* G12C 突变肺癌患者的全程管理

管吉林, 汪斌超

(广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080)

[关键词] 长生存; 肺癌; 全程管理

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.01.010

Whole Course Management of a Long - Survival *KRAS* G12C Mutant Advanced Lung Cancer Patient // GUAN Ji-lin, WANG Bin-chao

Key words: long - survival; lung cancer; whole course management

Authors' address: Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China

1 病例摘要

患者男性, 55 岁, 吸烟 30 包年, 目前体能评分(performance status, PS) 评分 1 分。目前诊断: 右上肺腺癌, cT1N3M1c(多发骨, 脑) IVB 期。

患者 2018 年 8 月因“咳嗽”就诊, 2018-08-25 于广东省人民医院行正电子发射断层显像-计算机断层摄影术(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT): 右肺上叶尖段结节, 区域淋巴结增大, 左侧肩胛骨破坏, 考虑为周围型肺癌, 区域淋巴结转移及左侧肩胛骨转移(表 1, 图 1)。淋巴结活检病理示: 腺癌, 基因检测: *KRAS* G12C/TP53 突变。诊断为右上肺腺癌, cT1N3M1c(多发骨) IVB 期。2018-09-07 至

2022 年 4 月予培美曲塞+卡铂+帕博利珠单抗治疗, 因 3° 免疫相关糖尿病停用帕博利珠单抗治疗, 最佳疗效为疾病稳定(stable disease, SD)(缩小 23%)(图 2)。2020-11-04 行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 检查: 右侧顶叶病变, 结合病史, 考虑为脑转移, 无进展生存期(progression-free survival, PFS) 1: 27 个月, 外院予伽马刀治疗。2021-04-22 复查头颅 MRI 示: 原右侧顶叶转移瘤, 较前缩小, 右侧额叶异常强化小结节, 考虑为转移, PFS2: 5 个月。2021-12-17 行头颅 MRI 示: 额叶病灶增大, 再次在外院予伽马刀治疗(图 3)。2022-03-01 开始予纳武利尤单抗治疗, 最佳疗效 SD。2022-08-09 复查胸部 CT: 左肺上叶原发灶, 较前增大, 右肺下叶背段结节, 较前稍增大, 疗效 SD, 双肺多发病变, 考虑为感染。气管镜肺泡灌洗液行基因组检查未见明确致病菌, 停用纳武利尤单抗, 2022-08-17 予左氧氟沙星抗感染治疗 1 周, 复查 CT, 右肺原发灶/双肺病变, 较前相仿。2022 年 9 月在广州医科大学附属第一医院呼吸病研究所诊断为免疫相关肺炎, 予甲泼尼龙 32 mg 治疗 1 周, 复查 CT, 双肺弥漫性病变较前吸收(图 4)。患者诊疗时间轴见图 5。

病史小结: 老年男性, 吸烟 30 包年, PS 评分 1 分, 目前诊断右上肺腺癌, cT1N3M1(多发骨, 脑) IVB 期, *KRAS* G12C/TP53 突变。病例特点: (1) 一线培美曲塞+卡铂+帕博利珠单抗治疗, 最佳疗效 SD, PFS1 达 27 个月; (2) 进展部位为脑转移, 两次伽马刀治疗; (3) 二线纳武利尤单抗治疗, 疗效评价 SD, 治疗后出现双肺病变, 考虑为肺炎, 予甲泼尼龙治疗后好转。

[作者简介] 管吉林(1982-), 男, 江西抚州人, 主治医师, 主要研究方向为肿瘤内科诊治。

[通讯作者] 汪斌超, Tel: 020-81884713, E-mail: wbc_gz@hotmail.com。

表1 PET-CT主要病变一览表
Tab.1 List of main lesions on PET-CT

	Site	Size/(cm)	SUVmax	Metastasis
Primary lesion				
Lung apex	Right	2.2×2.9	9.6	
Regional lymph nodal stations				
1 (low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes)	Right	0.9×0.9	2.3	Suspicious
2 (upper paratracheal nodes)	Right	1.1×1.9	4.4	Yes
4 (lower paratracheal nodes)		2.2×3.6	5.8	Yes
5 (subaortic)		1.1×1.5	2.2	Suspicious
7 (subcarinal nodes)		0.7×1.4	3.4	Suspicious
10 (hilar nodes)	Right	1.2×1.2	/	No
Other lesions				
Scapula	Left	/	4.3	Yes
Pulmonary nodules	Both site	0.4×0.4	/	Suspicious

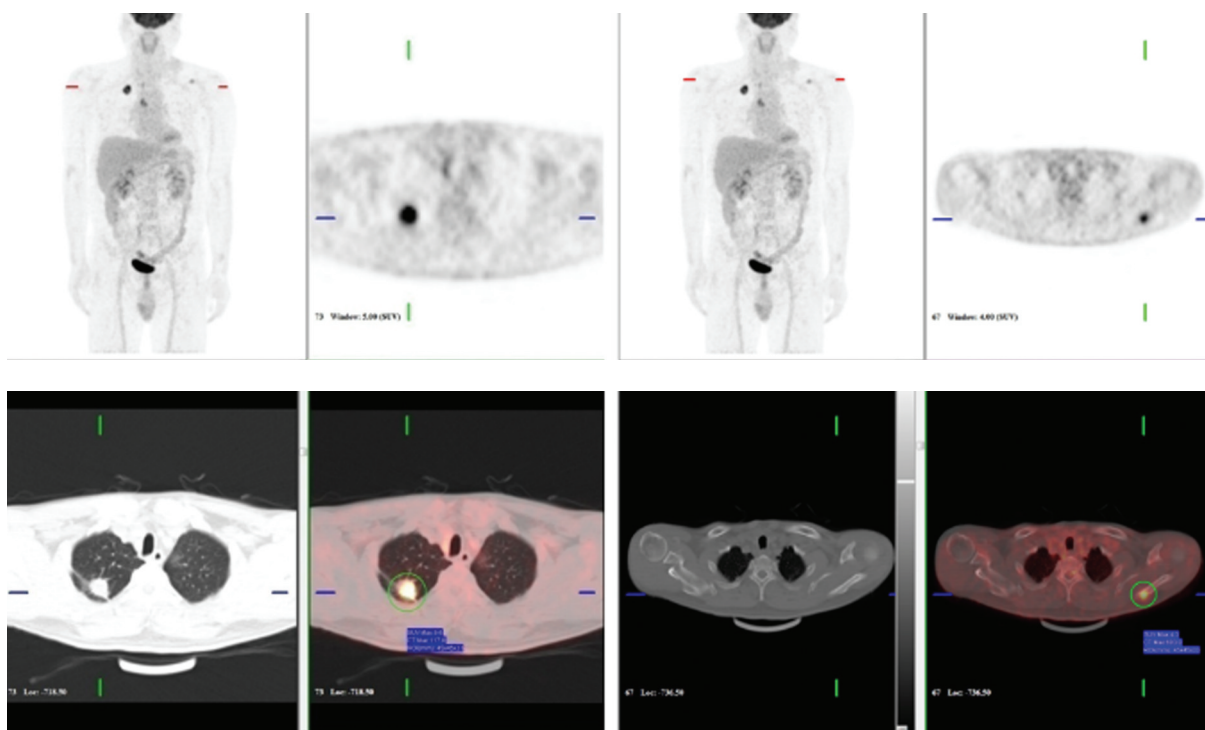


图1 2018-08-25 PET-CT影像

Fig.1 PET-CT imaging on 2018-08-25

2 讨论

管吉林(肿瘤日间病区主治医师):提出讨论要点:(1)如何把握治疗与治疗间期?(2)如何评价免疫检查点抑制剂再挑战?(3)下一步治疗方案?组内意见:入组诺华JDQ443研究。

汪斌超(肿瘤日间病区主任医师):该患者有以下特点:(1)2018-08-25诊断为肺恶性肿瘤,按KEYNOTE 189^[1]模式进行治疗后,患者因免疫相关性糖尿病停用;患者获得较长时间的无进展期,且较长时间未使用全身治疗。(2)患者再次使用纳武利尤单抗治疗,有临床获益,但

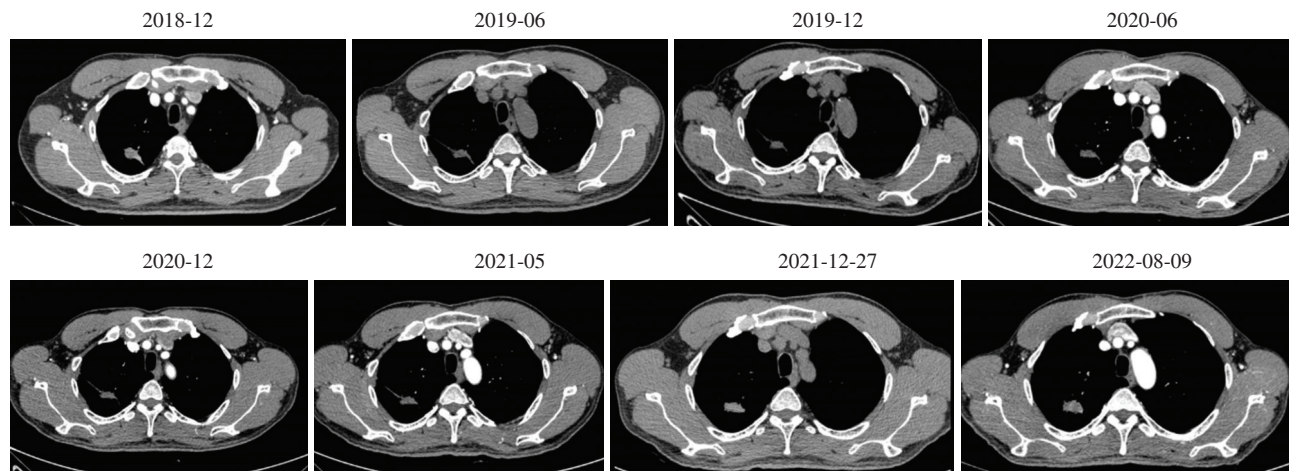


图2 肺原发病灶胸部CT

Fig.2 Chest CT imaging of the primary lung lesion

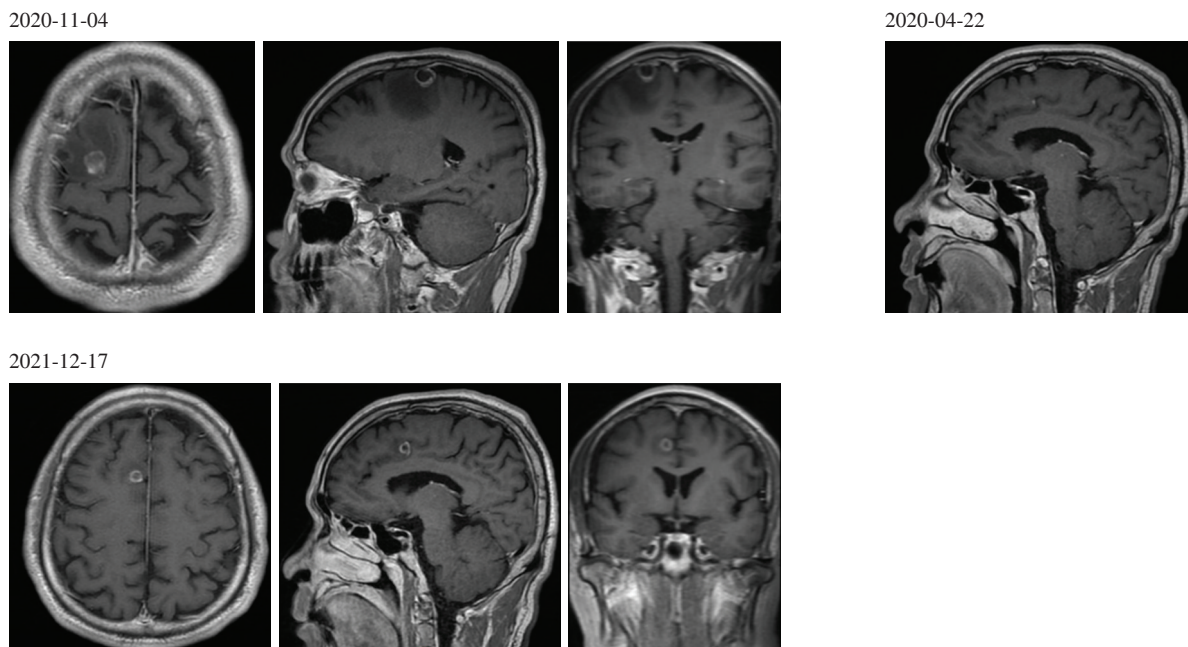


图3 患者头颅MRI

Fig.3 Cranial MRI of the patient

出现肺部弥漫性病变,我院呼吸科及广医呼研所诊断为肺泡炎,予小剂量激素(甲泼尼龙 32 mg)治疗后有好转,患者免疫治疗出现胰腺及肺损伤。对于该患者,在合适把握治疗间期及免疫治疗再挑战的评价方面有何启示? 下一步治疗,患者出现胰腺及肺损伤,已停用纳武利尤单抗治疗,拟入组诺华 JDQ443 研究,现就以上问题进行讨论。

陈华军(肺一科副主任医师):使用免疫治疗后出现不良反应,中国临床肿瘤学会(Chinese

Society of Clinical Oncology, CSCO)已有相关指南指导相关处理。该患者有以下问题:首先,患者使用免疫治疗后,外院诊断为肺泡炎,是否为间质性肺炎? 是否与免疫治疗相关? 其次,对于免疫相关性肺炎,1°肺炎可继续使用免疫药物,2° 慎用,3°不推荐使用,该患者的肺泡炎如何分级?

汪斌超:患者CT表现为肺部广泛的弥漫性改变,未发现肺间质性改变,肺泡灌洗液检查未见明确致病菌,经我院呼吸科及呼研所会诊诊断为肺泡炎,与免疫治疗相关。从影像上分析,

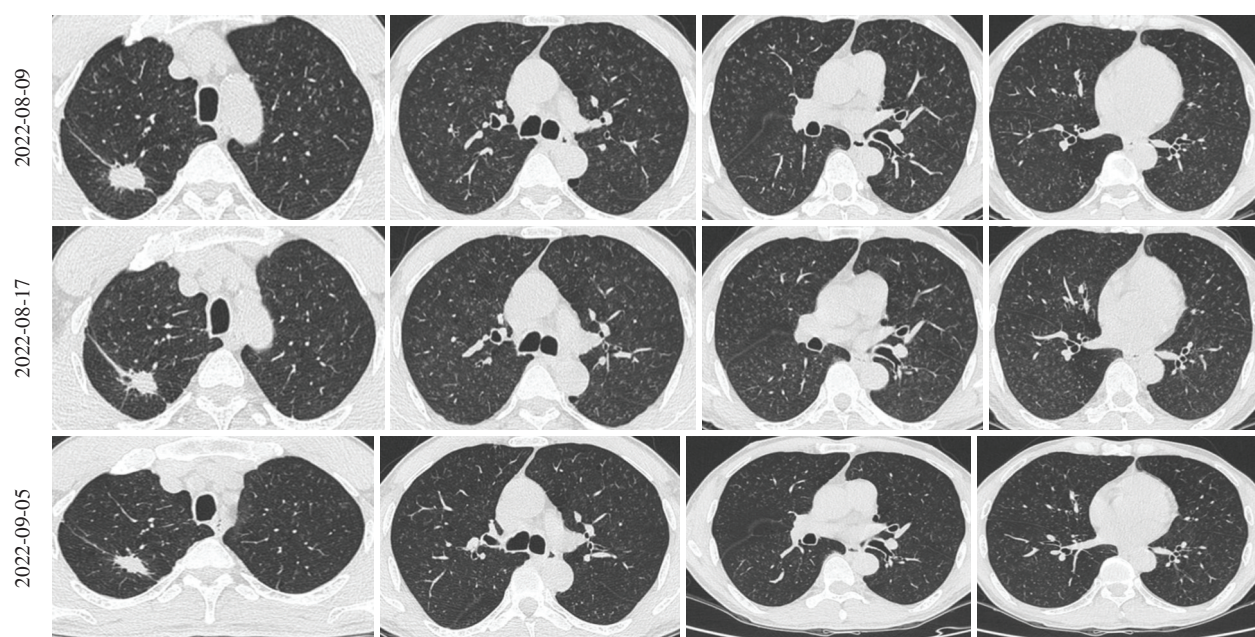


图4 双肺病变胸部CT

Fig.4 Chest CT of bilateral lung lesions

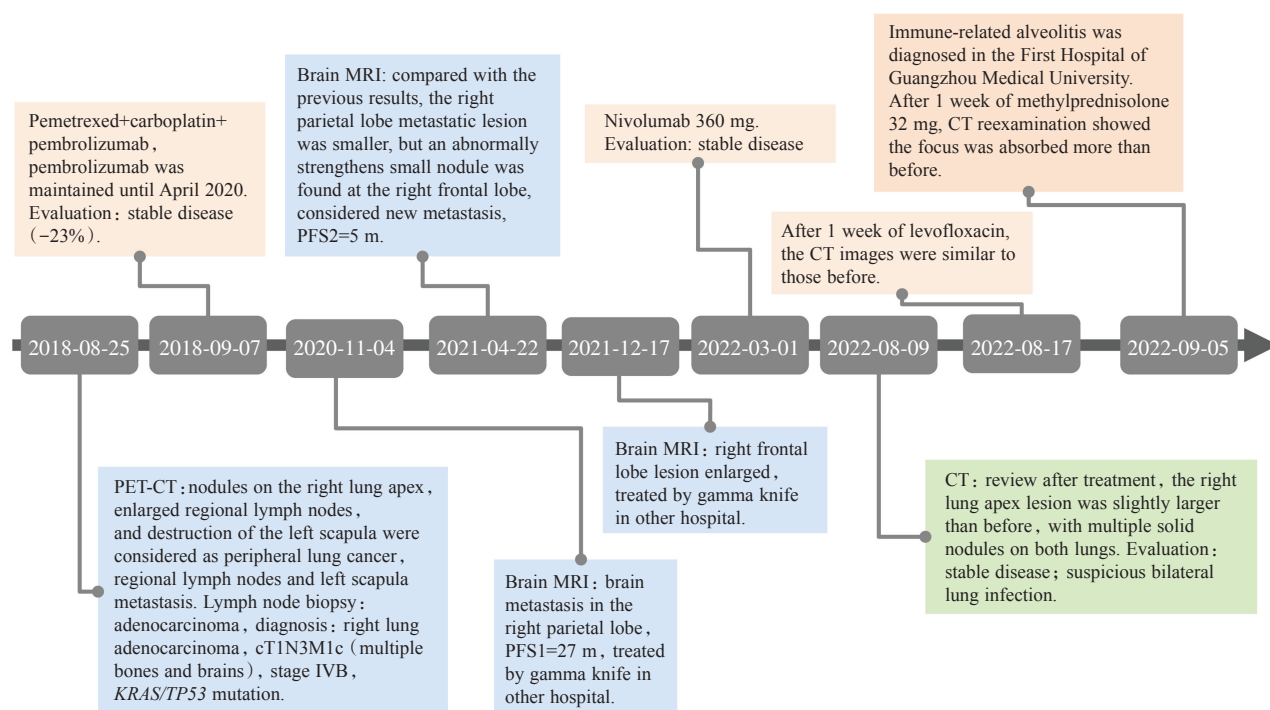


图5 诊疗时间轴

Fig.5 Timeline of the treatment

患者肺炎的分度为3°,但患者无临床症状,分度为1°。

涂海燕(肺四科主任医师):患者使用免疫治疗后出现肺部改变,结合呼吸科及呼研所会诊意

见,目前可诊断为免疫相关性肺炎,对于3°以上的免疫相关的肺炎,建议停用免疫治疗药物。

周清(肺三科主任医师):免疫治疗后再挑战应如何定义?免疫治疗后因毒性反应或者进展终止

免疫治疗后,之后患者再次使用免疫治疗?该患者再次使用纳武利尤单抗治疗是否属于二线治疗?

杨衿记(肺一科主任医师):患者一线使用培美曲塞+卡铂+帕博利珠单抗治疗,后患者出现脑转移,评价进展,因此纳武利尤单抗应属于二线治疗。

涂海燕:该患者一线治疗后进展,二线治疗选用纳武利尤单抗是否为最佳选择?患者免疫治疗出现3°不良反应, KRAS G12C 突变,可优先筛选相关靶向治疗临床试验,或者单纯化疗,鉴于患者一线治疗无进展生存期长,免疫治疗可作为后线治疗选择。

吴一龙(肿瘤学教授):首先,免疫治疗重启和再挑战有明确的定义。免疫治疗因毒性反应而停用,以后再次使用免疫治疗称为免疫重启,而免疫再挑战是指前一次免疫治疗失败后再次使用免疫治疗。第二,对于该患者,一线治疗后出现两次脑转移进展,纳武利尤单抗属于二线治疗,可定义为再挑战。第三,对于该患者,二线治疗首选不是纳武利尤单抗,但患者一线使用免疫治疗无进展生存期长,且肺部无明显毒性反应,二线纳武利尤单抗治疗可作为一个选择。第四,目前纳武利尤单抗治疗出现肺部毒性反应,疗效评价如何?

汪斌超:纳武利尤单抗治疗总体疗效评价SD。

杨衿记:患者出现肺肺炎,仅为影像学改变,无临床症状,综合评价为1°毒性,可继续使用纳武利尤单抗,严密观察变化。

汪斌超:患者肺肺炎占肺部面积大,目前已停用纳武利尤单抗。

吴一龙:患者出现肺肺炎,使用抗感染治疗无效,使用激素治疗后有所吸收,考虑与免疫治疗相关。下一步治疗,需要评价纳武利尤单抗的疗效及患者临床获益,如果有临床获益,可暂时继续纳武利尤单抗治疗,如果出现疾病进展或者毒性反应可停用纳武利尤单抗治疗。

汪斌超:从疗效上分析,患者使用纳武利尤单抗治疗后,肺部病灶无进一步增大进展,脑部未出现

新发病灶,且无明显临床症状,疗效评价SD,且有临床获益。从毒性反应分析,患者出现肺肺炎,范围大,如果进一步治疗,可能出现更严重的不良反应,因此停用纳武利尤单抗治疗。对于下一步治疗,考虑筛选 KRAS G12C 靶向治疗的相关临床试验。

吴一龙:我还有几个问题,患者使用纳武利尤单抗疗效评价SD,且有临床获益,但治疗后出现肺肺炎,需要激素治疗干预,是否能继续使用免疫治疗?患者目前疾病未进展,是否符合 KRAS G12C 靶向治疗相关临床试验?该患者未来进展最可能的进展部位是哪个部位?

汪斌超:患者使用两次使用免疫药物,出现胰腺及肺两个器官的功能损伤,但继续使用免疫治疗风险极大,下一步停用免疫治疗。因患者目前疾病未进展,暂不符合 KRAS G12C 相关临床试验入组条件,等待疾病进展后可筛选该临床试验。患者使用免疫治疗后,肺部病变反应较好,且获得较长时间的临床获益,目前停用免疫,免疫治疗可能继续对肺部病变有效,但颅内出现进展,考虑与血脑屏障有关,因此最可能出现进展部位是脑部。

周清:同意汪主任意见,患者第一次免疫治疗后出现肺部病变稳定,颅内出现新发病灶进展,考虑免疫治疗对颅外有效但对颅内病变无效,再次使用纳武利尤单抗免疫治疗可能仍是相同的结果。

吴一龙:总结以上病例讨论,该患者两次使用免疫治疗后,均出现3°以上的毒性反应,同意停用免疫治疗,下一步继续处理肺肺炎的不良反应;下一步治疗,应继续严密随访,等待疾病进展后参加 KRAS G12C 相关临床试验。

[参 考 文 献]

- [1] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22):2078-2092.

[收稿日期] 2022-10-23