

MTAP 之谜：当一份基因报告给出两个答案

晚期肺癌复发后，要不要搏一把临床试验的科学推演

蜜蜡

费曼式写法 · 把医学决策的因果链讲给你听

导读

晚期肺癌复发后，要不要搏一把临床试验的科学推演

先别急着翻任何医学资料。先看一个更简单的谜题。

一个保险箱，两年前被打开过一次，里面的东西被确认丢了。今天警察再来检查，回话说：「没发现东西丢失。」你该松一口气吗？

不一定。还有一种完全同样成立的可能：东西还是丢着的，只是这次来检查的警察，**数错了**。

一位朋友的妈妈，就站在这个谜题中央。她肺癌晚期，当年手术切下的肿瘤里确认丢了一个叫 MTAP 的基因；如今复发骨转移，恰好有一类专门针对「MTAP 缺失」的新药在招临床试验——可最近一次检测偏偏说：MTAP，阴性。

两份报告，必有一份在说谎。如果是旧报告错了、缺失真的不在了，进组就是白挨副作用；如果是新报告错了、缺失其实还在，那么一次「没测出来」，正把她推出一扇本该为她打开的门。

这本书做的事，就是把「哪种可能性更大」从赌运气变成推理题。我们会用到三件工具：肿瘤作为一棵进化树，它如何留下擦不掉的家族印记（第五章）；基因检测仪器的分辨率极限——它什么时候会「数错」（第六章）；以及一类叫「合成致死」的精妙药理——为什么缺了一个基因，反而成了癌细胞的死穴（第三、四章）。然后我们会翻开这类新药 2025 年的真实数据，把副作用和化疗摆上天平（第九、十章），最后以医生的视角算一遍期望值：这一把，值不值得搏（第十二章）。

书里没有一字能替代主治医生的判断。但它保证你读完之后能做到一件事：走进诊室时，手里拿的不是一团焦虑，而是一串对的问题。

谜题的答案，第一章见。

第一章 · 两个相反的答案

一位朋友最近遇到的事，是这本书的起点。

他的妈妈得了肺癌，发现时已经不早。最初的基因检测报告里有一行不起眼的小字：原发灶——也就是肺里最早长出来的那块肿瘤——存在一个叫做 MTAP 的基因缺失。当时没人太在意这一行。她做了手术，切掉了原发灶，然后先后吃了两轮靶向药（一种专门针对癌细胞特定基因弱点的口服药，像精确制导导弹，不像化疗那样地毯式轰炸）。药起效过，然后又失效了。最近一次复查，坏消息来了：癌细胞卷土重来，而且已经转移到了骨头。

这时候，一线新的希望出现了：有一类针对「MTAP 缺失」的创新药正在招临床试验。逻辑很顺——她的肿瘤当初不正是 MTAP 缺失吗？这个试验简直像是为她准备的。

可就在准备进组的时候，最近一次基因检测给出了一个完全相反的结论：**MTAP 阴性**。

大白话

「阴性」在这里的意思是：这次的检测没有找到 MTAP 缺失。注意，是「没找到」，不是「证明没有」——这两件事的区别，是这本书第六章的核心。

现在，两份报告摆在一家人面前，指向两个方向：

- 旧报告（手术时取的原发灶组织）：MTAP 缺失；
- 新报告（复发后做的检测）：MTAP 阴性。

它们不可能都对。而哪一份更可信，直接决定后面所有的选择。

两种解释，两种命运

如果两份报告打架，合理的解释只有两大类：

解释一：MTAP 缺失真的消失了。当年手术切掉了带着缺失的原发灶，如今复发的这批癌细胞可能来自体内一小撮不携带缺失的「漏网之鱼」。肿瘤从来不是铁板一块，而是一窝混杂的

变种——一切掉的是多数派，活下来的也许是少数派。如果这个解释是对的，那么针对 MTAP 缺失的新药对她**不会有任何作用**，进组就是白承受副作用、白浪费宝贵的时间。

解释二：MTAP 缺失还在，只是这次没测出来。基因检测不是万能的照相机，它更像在黑屋子里用手电筒找人——人可能就在屋里，但光没照到。样本里肿瘤细胞太少、用的是血液而不是组织、检测方法的判读门槛太高……每一个都可能让一个真实存在的缺失「隐身」。如果这个解释是对的，那么她**恰恰是该进这个试验的人**，一次阴性报告正在把她推出一扇本该为她打开的门。

朋友问我：哪种可能性更大？如果不进这个组，接下来基本只剩常规化疗，生存期可能很短；如果搏一把、万一有用，也许能多争取几个月。这本书，就是对这个问题的完整回答。

这个问题比看上去更值得认真回答

你可能会想：这种事直接问医生不就行了？问题在于，医生给出的通常是「建议」，而家属真正缺的是建议背后的**推理过程**。同样是「建议进组」四个字，一个建立在「MTAP 缺失大概率还在」的推断上，另一个建立在「反正没别的办法，不如试试」的赌徒心态上——它们的含金量完全不同，后续出问题时的应对也完全不同。

大白话

这本书要干的活：把「要不要搏一把」这个情绪问题，拆成三个可以逐条推演的科学问题——

（1）缺失还在不在？（2）药到底靠不靠谱、毒不毒？（3）以她现在的身体状况，怎么排兵布阵期望值最高？

要回答这三个问题，我们需要先补课。你得知道 MTAP 是个什么基因、它缺了为什么反而能被当成靶子（第三、四章）；得知道肿瘤在手术和药物的围剿下会怎么演化（第五章）；得知道基因检测这台「照相机」的分辨率极限在哪里（第六章）。到第七章，我们会回到这位妈妈身上，给出明确的推断。

后半本书换一个问题：假设该搏，怎么搏？针对 MTAP 缺失的药从第一代到第二代经历了什么（第八、九章），副作用和化疗比起来谁轻谁重、末期的身体扛不扛得住（第十章），进组前有哪些必须问清的现实问题（第十一章）。最后一章，我会换上医生的视角，把整盘棋的期望值算给你看。

先把丑话说在前面：这本书做的是**推理演示**，不是医疗处方。每一位患者的具体情况，都必须由她的主治团队拍板。但看完这本书，你至少能做到一件事——当医生给出任何建议时，你听得懂他在赌什么，也知道该追问什么。

我们从癌细胞本身讲起。

第二章 · 癌细胞的引擎、刹车与逃逸

要判断 MTAP 缺失到底还在不在，得先弄明白癌细胞这台机器是怎么失控的——因为「缺失还在不在」这个问题，本质上是在问：当年那批失控的细胞，和现在这批失控的细胞，是不是同一伙人。

引擎和刹车

一个正常细胞的分裂，像一辆有完整驾驶系统的车：有油门（接到生长信号才加速），有刹车（发现 DNA 损伤就停车检修），还有自毁程序（修不好就主动报废）。癌症的本质，就是这套系统里的零件接连坏掉。

零件分两类。一类叫驱动基因，相当于油门。比如肺癌里最常见的 EGFR 基因，它平时负责接收「该长了」的信号；一旦突变，油门就卡死在踩到底的位置，细胞不管有没有信号都疯狂分裂。另一类叫抑癌基因，相当于刹车和安全带，它们平时负责按住油门、检修损伤。它们出问题的方式不是「卡住」，而是**丢失**——刹车片整个被拆掉。

大白话

油门坏了是「多了一段不该有的功能」，刹车坏了是「少了一段本该有的功能」。这个区别极其重要：缺一块比多一块难补得多。你可以给卡死的油门装一个限位器（靶向药干的就是这事），但你没法给一辆没有刹车的车「补」一脚刹车。

本书的主角 MTAP，就属于「丢失」这一类——它不是油门卡死，而是车上少了个零件。先记住这个分类，第四章讲「合成致死」时会用到。

靶向药为什么会失效

这位妈妈吃了两轮靶向药，起效过，然后失效。这不是她运气差，而是靶向药的宿命，机制清清楚楚。

肿瘤不是一团完全相同的细胞，而是一个在不断产生变异的庞大种群——每个细胞分裂时都可能抄错几个基因字母。靶向药像一场精准的大屠杀：所有依赖那个突变油门的细胞成片死

亡，肿瘤缩小，报告喜人。但只要种群里有极少数细胞恰好带着别的逃生通道（比如换了一条信号通路，或者在原来的基因上又添了一个让药认不出来的小突变），它们就会活下来、扩军，几个月后以「复发」的名义卷土重来。这就是耐药——不是药变弱了，而是肿瘤这个种群在药物的选择压力下完成了演化。

第一轮药杀一批，第二轮药再杀一批。两轮下来，如今她体内活着的癌细胞，是经过两轮药物筛选的「幸存者后代」。这个演化视角是第五章的钥匙：**复发后的肿瘤和手术前的肿瘤，是同一伙人的后代，但已经不是同一伙人了。**

骨转移意味着什么

「转移到骨」听起来像是癌细胞搬了个家，其实过程比搬家凶险得多。它要求一个细胞完成一整套高难度动作：从肿瘤主体脱落、钻进血管、在血流里扛住免疫系统的追杀、在骨髓里着陆、再改造骨骼环境给自己安家。每一环都会淘汰掉海量细胞，能走完全程的是极少数。

这件事对「MTAP 还在不在」的推断有个直接含义：**转移到骨的细胞，是复发肿瘤这个种群里的成员，不是当年手术切掉的原发灶的「原件」。**它们在生物学上更接近「第三轮筛选后的冠军」。所以问「骨转移灶有没有 MTAP 缺失」，问的是这个演化后的新种群继承了什么——而不是当年那块组织里有什么。

大白话

把病程翻译成演化语言：原发灶是第一代种群，手术把它物理移除；但手术前可能已有少量细胞偷偷溜进血液（微转移），它们是第一代种群的「移民」。两轮靶向药是两次大筛选。骨转移是幸存移民的后代在新大陆建立的殖民地。我们要推断的，是这个殖民地的基因版图上还画没画着 MTAP 缺失。

还有一个常被忽略的事实：晚期患者体内往往不止一个转移灶，不同转移灶之间基因也可能不完全一样。一次检测只取了其中一个点——这一点第六章会细讲，它对「阴性报告」的含义影响巨大。

本章小结

癌症是油门卡死和刹车丢失共同造成的失控；靶向药有效是因为踩住了卡死的油门，失效是因为肿瘤种群在筛选中演化出了逃生通道；骨转移的癌细胞是经过多轮筛选的幸存者后代。带着这三件事，下一章我们去认识那个丢失的零件——MTAP。

第三章 · 一个管垃圾回收的基因

MTAP 这个名字，听上去就像实验室里的代号。它的全称是「甲基硫腺苷磷酸化酶」，记住没用，看懂它干的活才有用。一句话：**MTAP 是细胞里回收垃圾的工人。**

一条回收流水线

细胞每时每刻都在合成各种物质，生产过程会产生废料。其中一种废料叫 MTA（甲基硫腺苷）——它是细胞制造多胺（一类帮助 DNA 稳定的小分子）时必然甩出来的下脚料，就像裁衣服必然掉布头。

正常细胞里有条回收流水线：MTAP 这个酶专门把 MTA 捡起来，拆一拆、改一改，重新变回甲硫氨酸——一种必需氨基酸，是合成蛋白质的原料。废料进，原料出，循环不息。这条流水线不显山不露水，但非常经济。

现在把 MTAP 这个工人撤走，会发生什么？流水线断掉，MTA 没人回收，在细胞里**越堆越高**。垃圾不会凭空消失，这就是 MTAP 缺失的第一个、也是最直接的后果：**细胞内 MTA 浓度异常升高**。记住这堆垃圾，第四章它就变成武器。

它是怎么丢的：一场「连坐」

这里有个绝大多数科普不会讲、但对这本书极其重要的事实：**MTAP 通常不是自己被单独弄丢的，它是被邻居连累的。**

基因在染色体上排成像一串门牌号。MTAP 住在 9 号染色体短臂的 9p21 区，它的隔壁邻居叫 CDKN2A——这才是真正的明星抑癌基因，相当于细胞里最重要的刹车片（上一章说的那种）。癌细胞为了拆掉这个刹车，常常把 9p21 这一整段 DNA **整段删除**。删除不是精确到门牌号的拆迁，而是推土机式的连片拆除——MTAP 就住在隔壁，跟着一起没了。

大白话

打个比方：罪犯的目标是拆掉隔壁的刹车工厂（CDKN2A），用的是炸药而不是螺丝刀。MTAP 的垃圾回收站就在隔壁，爆炸一起把它掀了。MTAP 不是「罪犯的目标」，是「爆炸的附带损伤」。大约八九成的 MTAP 缺失都和 CDKN2A 缺失同时发生，原因就在这。

这个「连坐」机制解释了两个常见疑问：

- **为什么 MTAP 缺失这么常见？** 因为癌细胞本来就拼命想删 CDKN2A，MTAP 是顺带的赠品。大约 10%-15% 的人类肿瘤带 MTAP 缺失，非小细胞肺癌里也在 13% 上下——也就是说，每七八个肺癌患者里就有一个。
- **为什么癌细胞缺了 MTAP 还能活得好好的？** 因为回收流水线不是命门，断了只是效率低一点，细胞还能从别处获取甲硫氨酸。MTAP 缺失本身几乎不伤害癌细胞——它只是一个记号，标记着这片染色体被动过大手术。

垃圾堆旁边的另一个工人

故事还剩最后一个角色。PRMT5 是细胞里另一种酶，干的活是给蛋白质贴「甲基标签」——这些标签参与调控基因怎么被读取、mRNA 怎么被剪接。PRMT5 对细胞来说是**刚需**：没有它，正常细胞和癌细胞都活不成。

关键的化学细节来了：MTA 这种垃圾，在分子形状上恰好能卡住 PRMT5 的活性位点，起到**部分抑制**的作用。于是 MTAP 缺失的细胞面临这样的处境：MTA 垃圾堆积如山，PRMT5 这台刚需机器被迫在半堵车状态下运转——打个比方，原来四车道的高速路被垃圾占了两个车道，车流还在走，但只剩一半通行能力。

大白话

一句话总结全章：MTAP 缺失 = 垃圾（MTA）堆积 = PRMT5 这台刚需机器已经在半速运转。癌细胞靠着这仅剩的一半通行能力活着——这既是它的现状，也是它的软肋。

为什么是软肋？正常细胞的 PRMT5 是全速运转的，你要压垮它得把油门踩到底；而 MTAP 缺失的细胞只剩一半余量，同样一脚刹车下去，先翻车的是它。这个「余量差」就是第四章的主角——合成致死。

第四章 · 借刀杀人：合成致死

上一章留下一个「余量差」：正常细胞的 PRMT5 全速运转，MTAP 缺失的癌细胞只剩一半余量。这一章讲的是，怎么把这个余量差变成武器。武器的名字叫合成致死。

两个单独都不致命的伤

合成致死的字面意思反过来念更好懂：致死，来自合成——两个单独发生都不致命的基因缺陷，凑在一起就要了命。

最贴切的类比是跳伞。降落伞有主伞和备份伞。正常细胞两套都有；某种癌细胞出生时主伞就坏了，但它还挂着备份伞，照样活着、照样增殖——你单从外观根本看不出它缺少了什么。现在，如果有人能发明一种「只剪备份伞」的刀，会发生什么？正常细胞挨一刀，主伞还在，安然无恙；癌细胞挨一刀，备份伞没了，主伞早就坏了——自由落体。

大白话

合成致死的精髓不是「刀更锋利」，而是「挑人下刀」：利用癌细胞自己已经缺了一个零件这个事实，再抽掉它仅剩的备份。正常细胞因为零件齐全，挨同样的刀毫发无伤。

这不是理论游戏。合成致死已经在临床上成功过一次，而且是大获成功：PARP 抑制剂治 BRCA 突变的卵巢癌和乳腺癌。BRCA 基因是 DNA 修理工，PARP 是另一个修理工；BRCA 突变的癌细胞已经瘫了一个修理队，PARP 抑制剂再端掉另一个，癌细胞的 DNA 损伤无人修复，累积到崩溃。奥拉帕利（Olaparib）等药物由此上市，改变了一整类患者的命运。MTAP 的故事，就是照着这个成功剧本翻拍的第二集。

MTAP 缺失细胞的「备份伞」问题

把跳伞类比装回 MTAP 的场景：

- **主伞已坏**：MTAP 缺失 → MTA 垃圾堆积 → PRMT5 已经被垃圾部分堵死，只剩一半活性（第三章的四车道被占了两个）。

- **备份伞**：剩下的那一半 PRMT5 活性——它现在不是「余量」，而是癌细胞赖以续命的全部家当。
- **那把刀**：一种能进一步抑制 PRMT5 的药。

正常细胞吃这个药：PRMT5 从 100% 压到比如 60%，高速公路少了一条车道，车流慢了点，但城市照常运转。MTAP 缺失的癌细胞吃同样的药：PRMT5 从仅剩的 50% 压到 10%——低于生存线，蛋白质标签贴不上、基因剪接乱套，细胞崩了。**同一种药、同一个剂量，对正常细胞是减速带，对癌细胞是悬崖。**这个差距就是药理学家说的治疗窗——药物在「杀得死癌」和「毒不倒人」之间的安全区间。窗口越宽，药越好用。

为什么这个思路晚了将近二十年才成药

MTAP 缺失和 PRMT5 的这段关系，2005 年前后就有人在论文里指出了；到 2016 年，三篇重量级的科学论文几乎同时把这个机制钉死。一个清晰、普遍（十分之一的肿瘤！）、机理明确的靶点，为什么直到最近几年才有像样的药进临床？

答案预告了第八章的内容：知道「该砍谁」和「造得出只砍谁的刀」之间，隔着一整代药物的失败。第一代 PRMT5 抑制剂不挑人——正常细胞的 PRMT5 它也照砍，结果治疗窗窄得几乎没有，毒副作用先把病人放倒了。真正让这条路线起死回生的，是一个精妙的设计：让药物专门挑那些泡在 MTA 垃圾堆里的细胞下手。怎么做到的，第九章细讲。

大白话

本章一句话：MTAP 缺失本身不伤癌细胞，但它把癌细胞逼成了「只剩半条命吊在 PRMT5 上」的状态——这时候再压 PRMT5，就实现了对癌细胞的选择性绞杀。这就是朋友要进的那个临床试验背后全部的科学。

但请注意，这一切成立有一个大前提：**她体内现在的癌细胞，真的还带着 MTAP 缺失。**没有这个前提，再精妙的刀也砍错了人。所以接下来两章，我们回到那个最核心的悬念：原发灶已经切掉了，缺失到底还在不在？新报告为什么又是阴性？

第五章 · 切掉原发灶，靶点会跟着消失吗

现在进入全书的推理核心。第一个问题：原发灶被手术切掉了，MTAP 缺失会不会像肿瘤本体一样，「被切没了」？

直觉上这个担心很合理：带缺失的组织切掉了，后面的癌细胞是新长出来的，凭什么还带着缺失？要回答它，需要一棵「家谱树」的视角。

肿瘤是一棵树，不是一团泥

一颗肿瘤的起点是一个细胞。它先坏掉几个关键基因，获得无限分裂的能力，然后一变二、二变四，指数扩增。扩增过程中每个后代还在不断抄错基因，产生新变异——这些变异只属于它自己这一支后代。于是肿瘤长着长着就长成了一棵进化树：树根和树干是所有癌细胞共有的早期变异，树冠的枝枝杈杈是各个小分支后来各自攒下的私有变异。

这个图景带来一组关键概念：主干变异（trunk mutation）发生在肿瘤史的早期，存在于几乎每一个癌细胞里；分支变异发生得晚，只存在于某一撮细胞里。区分两者有一把简单的尺子：**切几块不同部位的肿瘤组织分别测基因，处处都有的变异就是主干，只有一处有的就是分支。**

那么，9p21 区段的缺失（连带着 CDKN2A 和 MTAP）在肺癌里通常是主干还是分支？研究答案相当一致：**它是典型的早期、主干事件。**道理也直白——第三章说过，这场删除的「目标」是刹车基因 CDKN2A，刹车拆得越早，细胞获得的生长优势越大，这一支就越是所向披靡，最终它的后代占据肿瘤的绝大部分。大型的肺癌进化研究（如 TRACERx 计划，对上百名患者做多部位取样测序）反复观察到：9p21 缺失这类事件在原发灶的各个区域普遍存在，并且原发灶和转移灶之间**共享**。

大白话

主干变异像家族的姓：每个后代都带着。分支变异像某个人后来改的微信昵称：只有他自己有。MTAP 缺失在肺癌里通常是「姓」那个级别的——切掉原发灶等于把家族的老宅拆了，但流散在外的家族成员，姓不变。

缺失是单行道：删掉的东西长不回来

还有一个更深一层的理由，决定了「缺失消失」这条路在生物学上几乎走不通。

基因变异分两种：点突变是改错一个字母，理论上小概率还能改回来；而 MTAP 的情况通常是纯合缺失——这一段 DNA 的两份拷贝（来自父母各一份）被**整段物理删除**了。这不是写错的字，是被撕掉还扔了的一页书。细胞没有任何机制能把扔掉的 DNA 原样长回来。也就是说：**一个细胞一旦纯合缺失了 MTAP，它的所有子子孙孙永远带着这个缺失，无一例外。**缺失是一条单行道，只能进，不能出。

把两个事实合起来：

1. 9p21/MTAP 缺失在肺癌里通常是主干事件——创始细胞就有，后代全有；
2. 纯合缺失不可逆——后代想甩也甩不掉。

结论相当强：**只要当年原发灶里的缺失是真的、而且发生在主干上，那么今天她体内任何一处转移灶——包括骨头里的——都必然还带着 MTAP 缺失。**手术切掉的是组织，不是写在每个后代细胞 DNA 里的家族印记。

那「缺失真的消失」还有戏吗

有，但只剩一条窄路：**当年的缺失不是主干事件，而是只存在于某个分支里**——也就是说，当年原发灶里其实混着两拨细胞：一拨带缺失（恰好被取样的那块切下来测了），一拨不带；手术把整块都切了，但转移出去的种子恰好来自「不带」的那一拨。

这条路不是零概率，但每一环都在打折扣：

- 首先，9p21 缺失是分支事件的概率本身就不高——它是教科书级的早期事件；
- 其次，转移种子得恰好从不带缺失的区域脱落；
- 第三，CDKN2A 缺失是有生长优势的——不带缺失的那拨细胞，在两年的生存竞赛里本该处于劣势。

综合下来，从纯生物学推断：「转移灶真的不带 MTAP 缺失」是一个**小概率但并非不可能**的情形。凭经验给个数感：可能在一到两成。反过来说，「缺失其实还在」是大概率情形，七八成往上。

等等——这意味着新报告有七八成概率是错的？先别急着下这个结论。「报告说没找到」和「事实上没有」之间，还隔着一台检测仪器的分辨率。生物学上大概率还在的东西，仪器能不能看见，是另一个独立的问题——这就是下一章。

本章小结

肿瘤是棵进化树；MTAP 缺失在肺癌里通常刻在树干上；纯合缺失不可恢复。所以「手术把缺失切没了」的直觉，在生物学上基本不成立——除非当年的缺失本就是分支事件。可能性天平已经明显倾向「缺失还在」，现在压力来到了检测这一边。

第六章 · 报告为什么会「说谎」

上一章的结论：MTAP 缺失大概率还在她体内。那为什么新报告说「阴性」？这一章要看清基因检测这台仪器的底细——它有三种完全不同的工作方式，各自有各自的盲区。

方法一：NGS——给肿瘤「点名」，但人太少就点不准

目前主流的基因检测是 NGS（二代测序）：把肿瘤组织里的 DNA 打碎，高速读出片段序列，再拼回去看哪些基因变了。点突变它是强项；但 MTAP 的情况不是点突变，是整段缺失——而 NGS 判断「缺失」靠的是**数票数**：测到的这段 DNA 片段数量明显比别的区域少，才判定拷贝数丢失。

问题出在哪？手术或穿刺取出来的组织从来不是纯肿瘤，里面混着大量正常细胞（血管、免疫、间质）。正常细胞人人都有两份完好无损的 MTAP。如果样本里肿瘤细胞只占两三成，那么正常细胞的 MTAP 信号就会把缺失「冲淡」——就像给一杯浓咖啡兑了三倍的水，你再尝，很难断定原来是不是浓的。业内的一般经验是：**肿瘤纯度低于约 20% 时，拷贝数缺失的判读就很不可靠，假阴性大增**。这不是理论担忧——针对间皮瘤的研究（MSK 的大 panel 数据）发现，IHC 明确显示 MTAP 丢失但 NGS 没报缺失的不一致病例，恰恰集中在低纯度样本里；而 NSCLC 的研究里，一批「IHC 阴性但 NGS 没报缺失」的病例拿去用第三种方法复核，大多数被证实**确实有纯合缺失**。

大白话

一句话：NGS 测缺失，是拿整个样本做「全民公投」——正常细胞也是选民。肿瘤占比太低时，多数正常细胞的票把少数肿瘤细胞的「缺失票」淹没了。

方法二：血液检测（ctDNA）——方便，但查缺失天生吃亏

复发后的检测经常用血液，即 ctDNA 检测（液体活检）：肿瘤细胞死亡后会吧 DNA 碎片释放到血液里，抽一管血就能测。它不用穿刺、没有创伤，对晚期病人很友好。但对「查缺失」这个任务，它有一个结构性短板：

缺失的检测，本质上是「寻找缺席」。而缺席是不发声的。查点突变，是在血液里找「带着错别字的分子」——它存在，有信号，只是信号弱；查纯合缺失，是发现「某个位置的信号比正常少」——但血液里本来 99% 以上的 DNA 都来自正常细胞，肿瘤释放的常常只占百分之零点几。要在 99.5% 的正常背景里察觉「某个位置少了 0.5% 的信号」，难上加难。所以业内公认：**ctDNA 对点突变灵敏，对纯合缺失的灵敏度明显更低**，肿瘤释放量少的时候（骨转移为主的病人释放量常常不高），漏检是常态而非意外。

方法三：IHC——不看 DNA，看蛋白质成品

第三种方法思路完全不同。IHC（免疫组化）不测基因，而是用抗体给组织切片染色，直接看肿瘤细胞里还有没有 MTAP 蛋白质。它有一个 NGS 没有的巨大优势：**病理医生是在显微镜下只盯着肿瘤细胞看的**，正常细胞染不染得上不影响判断——肿瘤细胞那一片没有颜色，就是丢失。这相当于不搞全民公投，而是让记者直接到现场数人头。研究里 MTAP 的 IHC 对纯合缺失的灵敏度可以达到 96% 左右。

所以 NSCLC 的检测综述给了一条明确的裁判规则：**当 IHC 明确显示 MTAP 丢失、而 NGS 却报「完整」时，应以 IHC 为准**，拿不准的再用 FISH（荧光原位杂交，直接在显微镜下看那段 DNA 在不在）做最终仲裁。

回到那份阴性报告：先问三个问题

现在可以精确地给「阴性」拆包了。拿到任何一份报告，先问：

1. **样本是什么？** 血液 ctDNA？新穿刺的组织？还是胸水？——血液测缺失天生吃亏；组织则要看下一问。
2. **肿瘤纯度多少？** 报告上一般有「肿瘤细胞占比」。低于 20%-30%，缺失判读的可信度大打折扣。
3. **方法是什么？** NGS 大 panel？小 panel 可能根本没好好覆盖拷贝数；还是只做了 IHC？

把两章推理合流：生物学说缺失大概率还在（第七章会给综合概率），检测学说「阴性」在低纯度、血液样本、拷贝数判读门槛高等情形下极易产生。两条线指向同一个结论——这份阴性报告，大概率是「没测到」，而不是「真的没有」。

但「大概率」不是「确定」。好在，确证它的办法不但存在，而且便宜得惊人——下一章，我们把推断和验证方案一起落到这位妈妈身上。

第七章 · 给这位妈妈的推断

前六章的铺垫到此为止，这一章把推理的箭头对准这位妈妈本人。分三步：给结论、给验证路径、给行动清单。

第一步：两种解释，各给多少概率

把第五章（生物学）和第六章（检测学）的结论叠在贝叶斯天平上：

天平左盘：「缺失真的消失了」。需要同时满足：当年的缺失只是分支事件（低概率）+ 转移种子恰好来自不带缺失的分支（再打折扣）+ 两年演化竞争中不带缺失的一支逆袭成为优势种群（逆势而行）。三环相乘，保守估计**一至两成**。

天平右盘：「缺失还在，只是没测出来」。需要的仅仅是：缺失是主干事件（大概率）+ 新检测恰好落在某个已知盲区里——而盲区又多又宽：如果新报告用的是血液 ctDNA，查缺失天生吃亏；如果是组织但肿瘤纯度不高，NGS 数票数不清；甚至 panel 的拷贝数判读阈值设得偏保守，都会吐出「阴性」。这些盲区每一个都不罕见，加起来让「假阴性」成为一件相当普通的事。综合估计**八至九成**。

大白话

我的推断结论：**她体内现在的癌细胞大概率仍带 MTAP 缺失，新的阴性报告大概率是假阴性。**
注意措辞——这是基于病程规律和检测方法学的概率推断，不是诊断。概率推断的价值在于：它告诉你值得花小钱去验证，而不是直接拿命去赌。

第二步：三条验证路径，按性价比排序

这是本章最实用的部分。三条路径，从便宜到贵：

路径一（首选）：把当年手术的病理蜡块找出来，补做一个 MTAP 的 IHC。医院病理科常规会把手术切下的组织做成石蜡块保存很多年。花几百元、几天时间，就能在当年的组织上直接看 MTAP 蛋白在不在。这一步的意义：首先确认当年的「缺失」是不是铁板钉钉（万一

当年的报告本身就有水分，后面所有推理都要重算)；如果当年 IHC 确认丢失，结合第五章的「单行道」论证，「现在还有」的底气就更足了。

路径二：弄清新报告的底细，必要时换方法重测。回到第六章的三个问题：样本是血还是组织？肿瘤纯度多少？用的什么 panel？如果是血液 ctDNA 出的阴性，那这份报告对「缺失」这个项目的证明力本来就弱，不必过度纠结；可以考虑用骨转移灶或其他病灶的穿刺组织做 IHC 或 FISH——对缺失而言，这两种方法都比 NGS 更可靠。

路径三（最硬）：直接做转移灶活检+FISH。如果前两步仍有分歧，对新病灶穿刺取组织，IHC 和 FISH 一起做。FISH 是在显微镜下直接数那段 DNA 在不在，堪称缺失检测的「终审法庭」。代价是一次穿刺的创伤和几千元费用，对于要拿几个月生命去搏的决策，这个代价是值得的。

第三步：带着这些证据去和试验方谈

很多人不知道的一件事：**临床试验的入组标准里，「MTAP 缺失」的认定方式是可以谈的。**不同的试验对检测方法的要求不同——有的认组织的 NGS，有的认 IHC，不少试验还有自己的中心实验室，愿意给候选者免费重测。所以行动顺序应该是：

1. 先做路径一（原发灶蜡块 IHC），把「当年确实缺失」钉死；
2. 把新旧两份报告、病理切片一起带给临床试验的研究者，直接问：「贵组的 MTAP 认定标准是什么？我这种情况能不能用 IHC 证据，或者由你们中心实验室复测？」；
3. 如果试验方复测仍为阴性且用的是可靠方法（组织 IHC/FISH），那时再接受「缺失可能真的不在了」，转向也不迟。

大白话

把「要不要进组」这个一步到位的豪赌，拆成「先花几百元买信息、再下注」的两步走——这是全书最重要的一个行动建议。信息的价值在这里高得离谱：一次 IHC 的钱，换的是把赌局的胜率从「五五开的感觉」变成「八九成的推断」。

当然，即使缺失确认还在，也还有第二个大问题没回答：这个药本身行不行？搏它的期望值是多少？这就要走进药物研发的前线了——先看第一代药是怎么失败的，再看第二代药凭什么让人重新燃起希望。

第八章·第一代 PRMT5 抑制剂：赢了道理，输了毒性

第四章留了悬念：机制 2016 年就钉死了，为什么药到现在才像样？这一章讲第一代 PRMT5 抑制剂的集体失败——这段失败史值得讲，因为它回答了一个患者家属最该问的问题：「这个方向的药，会不会又是一场空？」

第一批吃螃蟹的药

机制论文一发表，大厂蜂拥而至。葛兰素史克的 GSK3326595、强生的 JNJ-64619178、辉瑞的 PF-06939999 先后进入临床试验。它们的设计思路直白：PRMT5 是个酶，酶都有活性口袋，那就造一个小分子嵌进口袋里把它堵住——管你是癌细胞还是正常细胞，堵了再说。

体外实验漂亮极了：MTAP 缺失的癌细胞成片死亡，和理论预言的一模一样。然后，人体试验开始了，故事急转直下。

撞上了同一堵墙：骨髓

几乎所有第一代药都栽在同一个地方——**血液毒性**。贫血、血小板减少、中性粒细胞减少，成了普遍的剂量限制性毒性：药量还没加到能杀癌的水平，病人的骨髓先受不了了。

原因在分子层面清清楚楚，而且回头看好笑得心酸：**这些药不分敌我**。第四章说的「治疗窗」——正常细胞 PRMT5 从 100% 压到 60% 没事、癌细胞从 50% 压到 10% 就死——这个窗口理论上是存在的。但骨髓里的造血祖细胞是全身分裂最旺盛的正常细胞，对 PRMT5 被压制异常敏感；而第一代药在血液和骨髓里畅通无阻地蓄积，把造血细胞的 PRMT5 也照压不误。结果就是：想压死癌细胞需要的剂量，先把病人的血象压垮了。治疗窗在纸面上存在，在人体里被骨髓「吃掉」了。

大白话

用第四章的跳伞类比说：第一代药确实是「剪备份伞的刀」，但这把刀挥舞起来没长眼睛——它在剪癌细胞备份伞的同时，把骨髓里正常细胞的主伞也划出了口子。正常的跳伞者没被推下飞机，但他们的伞包全被割破了。

结局乏善可陈：有效率普遍只有一成上下，还伴随严重副作用；几个项目相继终止或无声无息地降级。2019 到 2021 年那阵子，「PRMT5 是个漂亮但做不成的靶点」成了业内流行的说法。

失败里提炼出的那一条真知

但这场集体失败并不是白失败。它把一个模糊的认识钉成了一条铁律：

PRMT5 这个靶点本身没有错，错在「怎么抑制」。出路只有一条：药物必须自己能认出癌细胞，只在那里发力。

问题来了——药物是个小分子，没有眼睛，怎么「认」？答案藏在一个绝妙的巧合里，也是第三代……不，第二代药物全部设计的出发点：

癌细胞和正常细胞的一个本质区别，是癌细胞泡在 MTA 垃圾堆里（第三章）。MTA 分子本身就是堵在 PRMT5 口袋里的「半瓶塞子」。于是有人想到一个天才的主意：不跟 MTA 抢口袋，而是造一个专门喜欢和 MTA 一起堵口袋的分子——MTA 在场时它结合得又紧又牢，MTA 不在场时它松垮无力。这样的药物，只有在垃圾堆积的癌细胞里才火力全开；到了干净细胞的 PRMT5 面前，它连口袋都懒得进。

大白话

这就是「MTA 协同抑制剂」的核心思想：让癌细胞自己的垃圾当内应。垃圾越多，刀越快——肿瘤最狼狈的特征，反过来成了引导药物的灯塔。

这个思路不只停留在幻灯片上。到 2025 年，至少三款按此原理设计的药物拿出了像样的人体数据，下一章逐一盘点——其中就包括朋友可能遇到的那一类。

第九章·第二代药：让 MTA 给药物指路

第八章结尾的设计思想——「让癌细胞自己的 MTA 垃圾当内应」——造出来的药有个统一的类别名：MTA 协同 PRMT5 抑制剂。到 2025 年，这个赛道已经跑出了三位明星选手，并且都有真实的人体数据。这一章把它们的底牌一张张翻开。

选手一：BMS-986504（原名 MRTX1719）

这是 Mirati 公司首创、后被百时美施贵宝收入囊中的分子，也是目前肺癌数据最硬的一个。2025 年世界肺癌大会上公布的 MTAP 缺失非小细胞肺癌队列：35 名可评估患者，**客观缓解率 29%**（肿瘤明显缩小的比例），**疾病控制率 80%**（缩小+稳定不长的比例），缓解的患者中位维持了 **10.5 个月**。

有两个细节对这位妈妈格外重要：

- 这些患者是**重度经治**的——都经过多线治疗失败，和「两轮靶向药后复发」的处境同病相怜；
- 队列里包括了 **EGFR 和 ALK 靶向药耐药后的患者**，其中 EGFR 突变者 7 人里 4 人缓解、ALK 者 4 人里 2 人缓解——正是「靶向药吃完两轮」之后的这批人，药照样起效。这不奇怪：MTAP 缺失和驱动基因突变是两条独立的缺陷，靶向药杀的是油门，这个药炸的是回收站。

选手二：AMG 193（安进）

安进的分子，首个发表完整一期数据（2024 年《肿瘤学年鉴》）：80 名 MTAP 缺失的晚期实体瘤患者，在有效剂量组里**客观缓解率 21.4%**，缓解横跨 8 个癌种。安全性谱系和第一代药形成鲜明对照：最常见的不良反应是恶心（48.8%）、疲劳（31.3%）、呕吐（30.0%）——主要是胃肠道的难受，**而不是第一代那种骨髓崩盘**。它在临床前还显示能进入脑组织，对有脑转移风险的患者是潜在加分项。

选手三：TNG462（vopimetostat，Tango 公司）

2025 年 10 月公布的一/二期数据：94 名可评估患者整体**缓解率 27%、中位无进展生存 6.4 个月**；剔除肺癌/胰腺癌/肉瘤后的「泛癌种」队列更亮眼——缓解率 49%，中位无进展生存 9.1 个月。安全性目前是同类里最干净的之一：无药物相关的停药，仅约 8% 需要减量。肺癌专门队列的数据预计 2026 年成熟。

国内进展

这个赛道不只是跨国药企的游戏。百济神州等国内公司都在布局 MTA 协同 PRMT5 抑制剂，BMS-986504 也已在中国开展针对 MTAP 纯合缺失非小细胞肺癌的临床试验——也就是说，朋友打听到的「这个临床组」，很大概率就是这类试验之一，而且在国内就有机会入组，不必出国。

怎么读这些数字（比数字本身更重要）

三个数字——29%、21.4%、27%——放在平时的抗癌新闻里不算炸裂。但请放进正确的参照系：

大白话

参照系一：这批患者是标准治疗已经穷尽的末线病人，历史上这个人群对化疗的缓解率大约只有一成。参照系二：同类药的疾病控制率（含肿瘤稳定）在七八成——对晚期病人，「不长」本身就是赢。参照系三：缓解一旦起效，中位能维持近一年，而不是化疗常见的一两个月就反弹。

同时必须泼三盆冷水，都是实话：

1. **都是一/二期数据**，没有随机对照，没有获批上市——「有效」目前还是「有希望」级别的有效；
2. 缓解率意味着**仍有七成上下的患者不缓解**，这不是神药，是一场胜率三成上下、控制率七八成的赌局；
3. 这些数字的前提都是 **MTAP 真缺失**——如果她的缺失不在了，这套数字跟她无关（好在第七、八章的推断和验证路径就是干这个的）。

还有第二条腿：MAT2A

补一条支线。MTAP 缺失的软肋不止 PRMT5 一个。另一个酶 MAT2A 是制造甲基原料（SAM）的上游工厂——抑制它等于给 PRMT5 断粮，效果与直接堵 PRMT5 殊途同归。Ideaya 公司的 IDE397 就是这类药，已在 MTAP 缺失的肺癌和尿路上皮癌拿出初步缓解数据，并且正在和 AMG 193 做「断粮+堵机器」的联合试验。对患者家属而言只需记住一点：**这条路线上不止一款药、不止一家公司**——就算某个试验进不去、某款药不合适，同靶点的备选是存在的。

数据摆完了，下一个问题自然是：这些药用在晚期、已经历多轮治疗的身体上，扛得住吗？下一章正面回答。

第十章 · 末期的身体扛得住吗

「搏一把」三个字里最实际的顾虑是：她已经是晚期、经历过手术和两轮靶向、现在有骨转移——这副身体还经得起折腾吗？这一章分两半：先算药物的「毒性账」，再算身体的「本钱账」。

毒性账：新药 vs 化疗

把第二代 MTA 协同抑制剂和常规化疗摆在一起对比，结论可能反直觉：**这个「试验药」的毒性谱，很可能比备选方案里的常规化疗更温和。**

从第九章的数据看，这类药的典型副作用是恶心、疲劳、呕吐、食欲下降，多为轻中度；血液学毒性存在（如 TNG462 在较高剂量下可见血小板减少），但幅度和第一代药不可同日而语——AMG 193 的一期里甚至没有以骨髓毒性为主要限制。停药率是个硬指标：TNG462 报告**无一例因药物相关原因停药**，仅约 8% 需要减量。

再看常规化疗那一侧。晚期非小细胞肺癌末线常用的多西他赛、培美曲塞这类药：骨髓抑制是家常便饭（白细胞掉到需要打升白针）、脱发、乏力、神经毒性，且每次用药要住院或长坐输液。真实世界数据里，MTAP 缺失患者用多西他赛为基础的方案，中位无进展生存只有**1.6 个月**——毒性不小，获益很短。这组对比不是替新药拉票，而是纠正一个常见错觉：「进试验」不等于「当小白鼠遭罪」，在这类口服靶向药上，它常常意味着**更轻的副作用负担**。

大白话

直觉以为的排序：「安全的中药 < 温和的新药试验 < 凶狠的化疗」。在 MTAP 这个场景里更可能的真实排序是：口服新药试验的副作用 $\leq$ 化疗，而效果的上限比化疗高。真正消耗人的往往不是药本身，是下一节说的那些。

本钱账：医学上怎么衡量「扛不扛得住」

医生判断一个晚期病人「扛不扛得住」，不靠感觉，靠一把标准化尺子：ECOG 评分——把患者的体力状态分成 0 到 4 级：0 是活蹦乱跳；1 是重活干不了、轻活照常；2 是生活能自理但白天有一半时间要躺着坐着；3、4 基本卧床。**绝大多数临床试验的入组门槛是 ECOG 0-1 分。**

这把尺子有双重用途。第一，它是能不能进组的硬门槛——如果她白天大半时间已经离不开床，多数试验客观上不收。第二，它也是一个诚实的决策信号：ECOG 2 分以上的患者，无论化疗还是试验药，获益都大打折扣、风险都明显上升。所以「扛不扛得住」这个问题的答案，其实写在她的日常状态里：能自己下楼散步买菜，和需要人搀扶上厕所，是两个完全不同的决策世界。

骨转移带来的特别注意事项

骨转移本身会改变耐受性的账本：

- **骨保护治疗不要停。**地舒单抗或双膦酸盐这类「护骨针」能降低病理性骨折和高钙血症风险，进试验期间通常可以也应该继续；
- **疼痛管理是体力状态的放大器。**骨痛控制得好，ECOG 评分就好，吃睡就好，身体本钱就厚——该用的止痛药、该做的局部放疗不要硬扛；
- **警惕「最后一件小事」。**晚期病人出大问题，常常不是肿瘤直接压垮的，而是一次骨折、一场感染、一轮营养不良。进试验期间密集的随访（每两三周验血、每一个多月拍片）反而是种保护——不良反应会被早早逮住。

一个容易忽略的隐性成本

试验方案规定的随访频率通常远高于常规门诊：频繁抽血、定期影像、心电图，可能要跑很远的中心。对一个体力有限的老人和陪诊的家属，这是真实的时间与精力成本。好消息是国内这类试验的检查、药物本身通常免费，坏消息是通勤和陪护的账要自己算。这一点，下一章的「十个问题」里有对应的具体问法。

大白话

本章结论：如果她的 ECOG 在 0-1 分、血象肝肾功能基本达标，从毒性角度看，这类口服新药她的身体大概率扛得住，甚至比化疗更扛得住。真正的门槛不是药，是她的体力评分和往返医院的能力。

第十一章 · 进组前必须问清的十个问题

假设推断和验证都指向「该进」，接下来是一场和试验方的对话。大多数家属在这场对话里只会点头——不知道该问什么，也不知道哪些答案会改变决定。这一章给一份可以直接抄去用的清单。每个问题后面，我注明「为什么这么问」和「什么答案算好答案」。

关于「能不能进」

问题 1：贵组的 MTAP 认定标准是什么？认 IHC 吗？能安排中心实验室复测吗？

为什么问：这是第七章的直接延伸——她手里有一份矛盾的阴性报告。不少试验允许用多种方法证明缺失，或由申办方免费复测。

好答案：「可以先用你们的病理切片做 IHC，或者我们中心实验室重测。」坏答案：「只认我们指定 panel 的报告」且拒绝复核——那就得掂量这份阴性报告的成色了。

问题 2：骨转移在排除标准里吗？脑转移呢？

为什么问：有些方案排除「有症状」的骨转移或未经处理的脑转移。她有骨转移，这一条不问清，可能白做一堆检查才被告知不合格。

好答案：「稳定的骨转移可以入组。」

问题 3：入组筛查要多久？结果出来前病情会不会等不及？

为什么问：筛查期（各种检查＋等报告）动辄两三周。晚期病人最怕的就是「等资格的时间里肿瘤在跑」。问清时间线，才好和主治医生商量这期间要不要先用点什么过渡。

关于「进去之后拿到的是什么」

问题 4：这是几期试验？是单臂还是有对照组？

为什么问：一期剂量爬坡阶段，你可能被分到无效的低剂量组；有对照组的二期/三期，你可能被随机分到对照组。

好答案（对末线患者而言）：「二期扩展队列，剂量已确定，单臂用药」或「对照组进展后允许交叉到试验药」。

问题 5：上一段治疗结束后，需要多长的洗脱期才能用药？

为什么问：很多方案要求停药 2-4 周「洗脱」。对进展快的肿瘤，洗脱期本身就是风险窗口，要问清洗脱期内允许什么支持治疗。

问题 6：用药方式是什么？多久跑一次医院？

为什么问：这类 MTA 协同抑制剂大多是口服药，每天吃就行，但随访检查（验血、心电图、影像）的频率各家差异大。把频率和单程通勤时间相乘，就是这份试验对全家的真实成本。

关于「钱和安全网」

问题 7：药、检查、住院分别谁付费？有没有交通住宿补贴？

为什么问：正规试验中试验药物和方案规定的检查免费，但「方案规定之外」的检查、并发症的处理、家属的陪护开销常常自理。问清边界，避免事后扯皮。

问题 8：出现副作用怎么办？能随时退出吗？

为什么问：标准答案是「可以减量、暂停，且患者有随时退出的权利，不影响后续常规治疗」——这是知情同意书的法定内容。如果对方对「退出」含糊其辞，是危险信号。

问题 9：如果药无效或进展了，之后还能回头做化疗吗？

为什么问：很多人把「进试验」和「放弃化疗」当成二选一，其实绝大多数方案在进展后允许回归标准治疗。确认这一点，「搏一把」就从「赌上全部」降为「先试一个窗口期」——风险结构完全不同。

最后一个问题，问自己

问题 10：她的 ECOG 评分是多少？她自己怎么想？

为什么问：前九个问题问的是试验，这个问题问的是人。体力评分达标只是入场券；她本人对「频繁跑医院」和「在家安生」的偏好、对副作用的容忍度、对「多几个月」的渴望程度，才是这个决定的主人。家属能做的是把信息备齐，而不是替她想要。

这十个问题不需要懂医才能问。把这一章打印出来带去门诊，逐条问、逐条记答案——医生对「有备而来」的家属，通常也会给出更有信息量的回答。

信息备齐之后，就是终局问题：所有这些摆在一起，到底该怎么选？最后一章，我换上医生的视角，把整盘账算给你看。

第十二章 · 如果我是医生：这场博弈的期望值

最后一章，兑现第一章的承诺：假如我是她的医生，把所有证据摆上桌，这盘棋我会怎么下。先说结论，再给推理，最后说清这个结论的边界。

我的结论

值得搏，但不是「蒙着眼搏」，而是「先花小钱验明正身，再光明正大地搏」。具体顺序：第一步，用手术蜡块补做 MTAP 的 IHC（几百元、几天），同时向临床试验方申请按他们的标准复测；第二步，只要任何一条可靠证据确认缺失还在，就优先争取入组；第三步，化疗不必现在「放弃」——把它留作试验失败后的后手，化疗不会过期。

为什么这样排：算一遍期望值

把「搏」从情绪变成算术。两个选项摆在桌面上：

选项 A：直接上末线常规化疗。真实世界数据里，MTAP 缺失的晚期肺癌用多西他赛类方案，缓解率大约一成，中位无进展生存约 1.6 个月，且骨髓抑制、乏力、神经毒性一样不少。这是「下限选项」——确定性高，但天花板低。

选项 B：进 MTA 协同抑制剂的试验。如果缺失确实在（第七、八章的推断：八至九成概率），面对的是一个缓解率约两到三成、疾病控制率约八成、缓解后中位维持约 10 个月、副作用以轻中度胃肠道反应为主的口服药。如果缺失不在（一到两成概率），药无效，浪费的是几周时间和一些轻度副作用——然后退出，回到选项 A。**注意这个结构：选项 B 的最坏结局，约等于晚几周进入选项 A；而选项 B 的最好结局，是选项 A 完全够不着的近一年控制期。**

大白话

这就是期望值语言下的答案：B 的下限 $\approx$ A，B 的上限 $\gg$ A，而 B 上限兑现的概率（缺失仍在 $\times$ 药物有效）粗算也有两三成。除非进组的隐性成本（通勤、洗脱期、等待）高到承受不起，否则 B 的期望值明确占优。这不是赌徒逻辑，是不对称下注——输得起，赢得值。

但要先说清三个「不适用」

这个结论有三个明确的前提，缺一个就要重算：

1. **体力关**。如果她的 ECOG 已到 2 分以上（白天大半时间卧床或需人照料），试验多半不收，此时任何积极治疗的风险收益比都会恶化。这时的最优解可能转向以症状控制为中心的安宁疗护——这不是「放弃」，而是把目标从「延长时间」换成「保住质量」，两者都是正当的医学目标。
2. **验证关**。如果蜡块 IHC 和试验方复测都显示缺失真的消失了（小概率，但存在），那这个试验对她就不成立，立刻回到标准路径，别恋战。
3. **时间关**。如果筛查加洗脱要等一个多月，而肿瘤正在快速进展（症状明显加重），等不起就先用一程化疗压住，再看有没有下一个试验窗口——两条路不是单程票。

最后，把权力还给病人

推演到这里，我能给的全给了。但有一件事任何推演都替代不了：这个决定最终是她的，不是子女的，不是医生的，更不是一本书的。

家人能做的最有价值的事，不是替她选 A 还是 B，而是确保她是在知情的状态下选的：知道那份阴性报告很可能不可靠，知道这个药的真面目（不是神药，也不是洪水猛兽），知道化疗还在原地等她，知道随时可以喊停。在晚期癌症里，「知情地选择」本身就是一种疗效——它换来的是掌控感，而掌控感是最后阶段最稀缺的药。

大白话

边界声明：全书是基于公开研究证据的推理演示，不是针对任何具体患者的医疗建议。这位妈妈的每一步——复测、入组、化疗、安宁疗护——都必须由她的主治团队结合完整病历拍板。这本书的用途只有一个：让你走进诊室时，问得出对的问题，听得懂医生的回答。

回到最初的问题

「是 MTAP 被切掉了所以没有了，还是其实还有但没测出来？」——现在可以给出完整的回答：**从肿瘤演化的规律看，纯合缺失一旦写入主干就甩不掉，转移灶大概率还带着它；从检**

测方法的盲区看，复发后的阴性报告有相当多的技术性假阴性渠道。两路证据合流：后者是大概率事件，值得花很小的代价去验证，而验证的结果值得用一次临床试验去搏。

愿她和家人，在信息的光亮里，做出不后悔的选择。

MTAP 之谜：当一份基因报告给出两个答案 · 蜜蜡