multidisciplinary team involvement[J]. J Obstet Gynecol, 2023, 62(6): 921-924.
[4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 羊水栓塞临床诊断与处理专家共识(2018)[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):831-835.
[5] CALLAWAY C W, DONNINO M W, FINK E L, et al. Part 8: Post-cardiac arrest care: 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S465-S482.
[6] SHAMSHIRSAZ A A, CLARK S L. Amniotic fluid embolism[J]. Obstet Gynecol Clin N Am, 2016, 43(4): 779-790.
[7] 杨明安,胡银廷.剖宫产术中羊水栓塞救治成功病例报道[J].内蒙古医学杂志,2023,55(11):1407-1409.
[8] PACHECO L D, SAADE G, HANKINS G D V, et al. Amniotic fluid embolism: Diagnosis and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(2): B16-B24.

收稿日期:2025-09-09
(本文编辑:钟美春)

克唑替尼相关复杂性肾囊肿 1 例报告

程勇辉,朱浩,张冀松

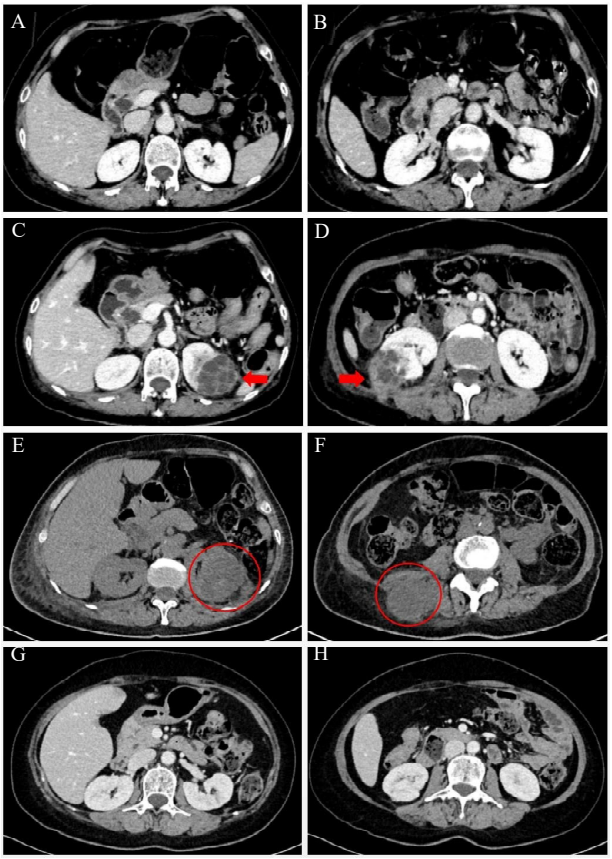
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.026
【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1671-0800(2025)12-1306-03

克唑替尼相关性肾囊肿(Crizotinib-associated renal cysts,CARCs)是指在克唑替尼治疗期间出现的肾脏囊性病变或在原有肾囊肿基础上囊性病变持续进展,是克唑替尼罕见但值得关注的肾脏不良反应之一,总体发生率为 4%。CARCs 多数为良性且无症状,但也可出现侵袭性表现,侵犯肾脏及周围器官组织,出现发热、腰痛及占位压迫等症状,需与肾脓肿、转移性肿瘤及原发肾脏肿瘤相鉴别,大多数在停药或更改治疗方案后自行缓解。本文回顾性分析 1 例晚期肺腺癌 ROS1 融合突变患者在克唑替尼治疗期间出现双侧复杂性肾囊肿的诊治过程及临床表现,现报道如下。

1 病例

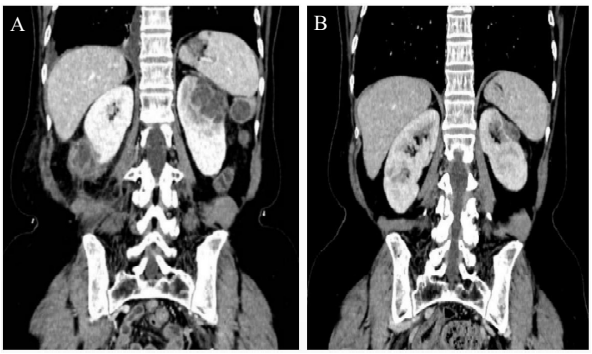
患者女,59 岁,因"发现胸腔积液 1 个月"于 2022 年 9 月 13 日入住浙江大学医学院附属邵逸夫医院。入院后胸腔镜检查见壁层胸膜多发性结节,病理提示肺腺癌,免疫组化:TTF-1(+)、NapsinA(+)、CK-pan(AE1/AE3)(+)、WT-1(−)、Calretinin(−)、Ki-67(约 30%),肿瘤驱动基因检测提示*ROS1-Exon-32/34* 突变,确诊肺腺癌 cT4N2M1 IV 期,2022 年 9 月 20 日开始克唑替尼(250 mg,每天 2 次)治疗。2022 年 10 月 21 日(克唑替尼治疗 1 个月后)查腹部增强 CT 提示两肾细小囊肿,见图 1A、B。期间多次评估肺癌疗效为疾病稳定(SD)。2023 年 7 月 20 日患者出现腰痛、乏力及反复发热。2023 年 7 月 28 日(克唑替尼治疗 10 个月后)查腹部增强 CT 提示两肾低密度团块,两肾周多发渗出,转移、脓肿待排,双肾病变新发(对比前一次检查)。双肾囊性病变的囊壁及分隔不规则增厚,且性质不确定,依据 Bosniak 分级标准为 III 级,见图 1C、D,图 2A。2023 年 7 月 31 日正电子发射断层扫描(PET)-CT 提示双肾团块伴氟代脱氧葡萄糖(FDG)增高,考虑脓肿可能性大,转移难除外(图 3)。予以哌拉西林他唑巴坦针抗感染,但仍有反复发热。2023 年 8 月 4 日超声引导下肾穿刺活检,病理显示纤维组织增生伴慢性炎症及坏死,穿刺组织及血液进行宏基因组高通量测序(mNGS)检查未提示明确病原菌。因持续发热,调整美罗培南针治疗,效果仍欠佳。2023 年 8 月 9 日超声引导下肾囊肿穿刺引流,穿刺液脱落细胞学检查未见肿瘤细胞。2023 年 8 月 28 日患者再次出现腰痛及发热,腹部 CT 显示两肾及左肾周低密度团块伴周围渗出,部分病灶增大,右腰部皮下软组织新发相似密度影(图 1E、F),考虑 CARCs 可能。2023 年 9 月 15 日停用克唑替尼,调整为洛普替尼靶向治疗。停用克唑替尼后多次复查腹部CT显示双肾囊肿逐渐缩小。2024 年 6 月 16 日复查腹部增强 CT 显示双肾囊肿已基本消退(图 1G、H,图 2B),确诊为 CARCs。目

作者单位: 321200 浙江省武义,武义县第一人民医院(程勇辉、朱浩);浙江大学医学院附属邵逸夫医院(张冀松)
通信作者: 张冀松,Email:zhangjisong@zju.edu.cn



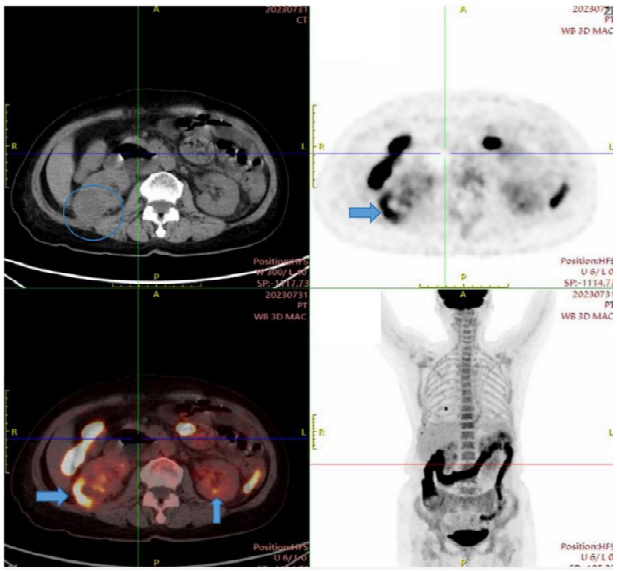
注：A、B 为克唑替尼治疗 1 个月后（2022 年 10 月 21 日）两肾细小囊肿；C、D 为克唑替尼治疗 10 个月后（2023 年 7 月 28 日）两肾低密度团块，两肾周多发渗出；E、F 为克唑替尼治疗 11 个月后（2023 年 8 月 28 日）两肾及左肾周低密度团块版周围渗出，部分病灶进展，右腰部皮下软组织新发影；G、H 为停用克唑替尼 9 个月后（2024 年 6 月 16 日）两肾囊肿消退

图 1　靶向治疗前后双侧肾囊肿轴位面影像



注：A 为 2023 年 7 月 28 日腹部增强 CT 冠状位，左肾上极和右肾下极囊肿样病变，可见蜂窝样强化，内见多发分隔，右肾团块侵犯腹膜。B 为 2024 年 6 月 16 日腹部增强 CT 冠状位，左肾上极囊肿样病变基本消退，右肾下极囊肿样病变完全消退

图 2　靶向治疗前后双侧肾囊肿冠状位影像



注：双肾团块伴 FDG 增高，考虑脓肿可能性大，转移难除外

图 3　PET-CT 检查影像

前继续洛普替尼维持治疗，病情稳定。

本研究获得浙江大学医学院附属邵逸夫医院医学伦理委员会批准，免除知情同意。

2　讨论

克唑替尼主要靶向间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）、肝细胞生长因子受体（hepatocyte growth factor receptor，HGFR/c-Met）和 C-ros 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶（C-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase，ROS1）[1]，是 ROS1 融合基因阳性的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）一线治疗Ⅰ级推荐用药[2]。其不良反应涉及多个系统，以消化系统、呼吸系统、心血管系统、血液系统、眼及其他感官系统损害为主[3]。肾囊肿是克唑替尼已知的不良反应之一，总体发生率为 4%[4]。接受克唑替尼治疗的亚洲患者，现有的肾囊肿进展和新发肾囊肿的发生率较高[5]。一项针对克唑替尼安全性的研究显示，入组 1 719 例患者中有 3.0%发生肾囊肿，大多数为复杂性肾囊肿，同时观察到局部囊性侵及肾脏，某些病例的影像特征表明脓肿形成，但临床微生物检测均未确认肾脓肿[4]。本例患者在使用克唑替尼 10 个月后，发现双肾复杂性囊肿，因伴有发热，考虑肾脓肿，经抗感染治疗后效果不佳，肾穿刺组织及血液 mNGS 检查无感染依据，排除脓肿可能。本例患者双肾囊肿的发生及进展与克唑替尼治疗时间线相符，在停用克唑替尼更改靶向药物治疗后，双肾囊肿消失，最后确诊为 CARCs。

关于 CARCs 的治疗目前缺乏临床指南，美国食品药品监督管理局（FDA）药品说明书中也未提及是

否继续、减量或者停止治疗。囊性病变是肾脏最常见的占位性病变，绝大多数为单纯性肾囊肿，合并有囊肿内分隔、囊壁或分隔钙化、囊壁或分隔强化结节、高密度囊液等特征的称为复杂性肾囊肿。在肾囊肿良恶性评估上 Bosniak 分级被广泛应用[6]。Bosniak 分级根据 CT 上囊肿的外观和增强程度分为 5 种类型，其中 I 型、II 型为单纯性囊肿，IIF 型、III 型和 IV 型为复杂性囊肿，且恶性肿瘤的可能性增加[7]。Curry 等[8]指出，III 型病变是不确定囊性肿块，具有恶性可能，须手术评估，IV 型病变几乎是恶性的，而最难区分是 II 型与 III 型，因为这决定了是否需要进行手术。本例患者的 Bosniak 分级为 III 级，PET-CT 提示双肾软团 FDG 代谢增高，肿瘤转移难以排除。但多次肾穿刺病理活检均提示慢性炎症及坏死，排除原发肿瘤或转移可能。

一项对 32 例 ALK 阳性非小细胞型肺癌患者接受克唑替尼治疗的随访研究发现，出现明显囊性变化 7 例（22%），大多数患者在停用克唑替尼后自行消退[9]。Lin 等[10]研究发现，CARCs 患者停用克唑替尼后囊肿会自行消退，恢复使用克唑替尼后再次出现，肾囊肿的发展似乎是一个良性的病程。本例患者在停用克唑替尼 9 个月后双侧肾囊肿已基本消失。有研究提出如果患者是无症状的 CARCs，没有必要停用或减少克唑替尼剂量，但需监测肾囊肿变化[11]。

克唑替尼引起肾囊肿的发病机制尚不清楚。有研究发现，肝细胞生长因子（HGF）是肾小管细胞的一种有效的有丝分裂原，HGF 及其受体（C-MET）可诱导上皮细胞管腔形成，是一种可能介导肾囊肿形成的生长因子[12]。在肾脏中，HGF 在系膜细胞和间质基质细胞中表达，而 C-MET 可在肾小管上皮细胞这些非间充质细胞中表达[13]。HGF 和 C-MET 的共同表达可诱导间充质细胞向上皮细胞转化[14]，也可介导上皮细胞的管腔形成[15]。HGF/C-MET 通路可促进肾囊肿形成，克唑替尼作为 C-MET 抑制剂应抑制而不是诱导囊肿的形成，其可能是通过其他途径增加囊肿内 HGF 的表达。

综上所述，CARCs 是克唑替尼治疗不可忽略的不良反应之一，临床表现缺乏特异性，需警惕肾囊肿感染及肿瘤进展，一般在停药或更改抗肿瘤治疗方案后自行消退。对肿瘤患者需定期评估疗效，监测药物不良反应，以免影响抗肿瘤治疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BLACKHALL F, CAPPUZZO F. Crizotinib: From discovery to accelerated development to front-line treatment[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 1073.

[2] WU Y L, YANG J C, KIM D W, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14): 1405-1411.

[3] 顾群,施晓薇,黄琳,等. 克唑替尼不良反应文献分析[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(6):76-79.

[4] PFIZER INC. XALKORI (crizotinib) [EB/OL].[2025-11-27]. https://www.pfizermedicalinformation.cn/products/package-insert/xalkori.

[5] EIAMPRAPAPORN P, MUNGWATTHANA N, TWINPRAI P, et al. Crizotinib-associated renal cysts in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients: A single-center experience[J]. Urol Int, 2020, 104(3/4): 269-272.

[6] 侯伟斌,董德鑫,肖河,等.术前怀疑恶性的复杂肾囊肿临床诊治分析[J].中华医学杂志,2015,95(24):1944-1946.

[7] ISRAEL G M, BOSNIAK M A. An update of the Bosniak renal cyst classification system[J]. Urology, 2005, 66(3): 484-488.

[8] CURRY N S, COCHRAN S T, BISSADA N K. Cystic renal masses: Accurate Bosniak classification requires adequate renal CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 175(2): 339-342.

[9] VARELLA-GARCIA M, BERRY L D, SU P F, et al. ALK and MET genes in advanced lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium experience[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15_suppl): 7589.

[10] LIN Y T, WANG Y F, YANG J C, et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1720-1725.

[11] SCHNELL P, BARTLETT C H, SOLOMON B J, et al. Complex renal cysts associated with crizotinib treatment[J]. Cancer Med, 2015, 4(6): 887-896.

[12] HORIE S, KANO M, KAWABE K, et al. Mediation of renal cyst formation by hepatocyte growth factor[J]. Lancet, 1994, 344 (8925): 789-791.

[13] MATSUMOTO K, NAKAMURA T. Hepatocyte growth factor: Molecular structure and implications for a central role in liver regeneration[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6(5): 509-519.

[14] TSUBOUCHI H, KAWAKAMI S, HIRONO S, et al. Prediction of outcome in fulminant hepatic failure by serum human hepatocyte growth factor[J]. Lancet, 1992, 340(8814): 307.

[15] TSARFATY I, RONG S, RESAU J H, et al. The met proto-oncogene mesenchymal to epithelial cell conversion[J]. Science, 1994, 263 (5143): 98-101.

收稿日期：2025-05-21

（本文编辑：孙海儿）