中图分类号:R95;R979.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)23－0134－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.23.027

1例伴ROS原癌基因1重排阳性肺腺癌经克唑替尼新辅助治疗联合微创手术的临床分析*

李　帅,吴　华,杨志雄

(广东医科大学附属医院,广东 湛江　524000)

摘要:目的　探讨克唑替尼新辅助治疗联合微创手术治疗伴ROS原癌基因1(ROS1)重排阳性肺腺癌的有效性与安全性。**方法**　以医院收治的1例伴ROS1重排阳性肺腺癌患者为研究对象,予克唑替尼新辅助治疗联合微创手术治疗,观察其有效性与安全性。**结果**　该例患者的肺腺癌实现了部分缓解和肿瘤病理学降期;术后4个月随访时未观察到复发情况。**结论**　伴ROS1重排阳性肺腺癌经克唑替尼新辅助治疗联合微创手术治疗的临床有效性与安全性均较好,实现了肿瘤病理学降期,且为手术治疗提供了可能。

关键词:ROS原癌基因1重排;肺腺癌;克唑替尼;新辅助治疗;微创手术;有效性;安全性

*基金项目:国家自然科学基金[81871883]。
第一作者:李帅,男,主治医师,硕士研究生,研究方向为肺癌、鼻咽癌等的诊治,(电子信箱)lishuai19960504@163.com。
△通信作者:吴华,男,主任医师,硕士研究生,研究方向为肺癌、鼻咽癌等的诊治,(电子信箱)3478305137@qq.com。

南(2023年)[J]. 中国循环杂志,2023,38(3):237－271.
[13] MAKOVER ME, SURMA S, BANACH M, et al. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk [J]. Eur Heart J,2023,44(45):4731－4733.
[14] 邓银华,覃文杰,颜素岚,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病致慢性心力衰竭老年患者临床观察[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(22):2338－2341.
[15] JERING KS, CLAGGETT B, PFEFFER MA, et al. Prospective ARNI *vs.* ACE inhibitor trial to determine superiority in reducing heart failure events after myocardial infarction (PARADISE－MI): design and baseline characteristics[J]. Eur J Heart Fail, 2021,23(6):1040－1048.
[16] 中国老年医学学会高血压分会,北京高血压防治协会,国家老年疾病临床医学研究中心. 中国老年高血压管理指南2023[J]. 中华高血压杂志,2023,31(6):508－538.
[17] 中国心力衰竭中心联盟专家委员会. 心力衰竭SGLT2抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(8):599－605.
[18]《钠－葡萄糖转运体2抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023年版)》专家组. 钠－葡萄糖转运体2抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023年版)[J]. 中华肾脏病杂志,2023,39(11):879－888.
[19] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024版)[J]. 中华老年医学杂志,2024,43(2):105－147.
[20] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 口服抗栓药物相关消化道损伤防治专家共识[J]. 中华心血管病杂志:网络版,2021,4(1):1－8.
[21]《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,19(9):1409－1435.
[22] HERRMANN－LINGEN C, ALBUS C, DE ZWAAN M, et al. Efficacy of team－based collaborative care for distressed patients in secondary prevention of chronic coronary heart disease (TEACH): study protocol of a multicenter randomized controlled trial[J]. BMC Cardiovasc Disord,2020,20(1):520.
[23] LIU J. Highlights of the 2024 Chinese hypertension guidelines[J]. Hypertension Research,2025,48(3):1048－1053.
[24] AG AHMED MA, RAVINETTO R, DIOP K, et al. Evaluation of rational medicines use based on World Health Organization core indicators: a cross－sectional study in five health districts in mauritania [J]. Integrated Pharmacy Research and Practice,2024,13:17－29.
[25] BAO J, ZHOU L, XU M, et al. The impact of pharmacist intervention on the intravenous－to－oral switch therapy of proton pump inhibitors in cardiovascular surgery[J]. Expert Opinion on Drug Safety,2023,22(7):611－619.
[26] JOURDI G, HULOT JS, GAUSSEM P. An update on oral antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors: what are the risks?[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,2024,20(8):749－764.
[27] DE OLIVEIRA LATERZA RIBEIRO M, CORREIA VM, Herling de Oliveira L L, et al. Evolving diagnostic and management advances in coronary heart disease [J]. Life (Basel), 2023,13(4):951.
[28] KURZ DJ, RADOVANOVIC D, SEIFERT B, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel－treated patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a propensity score－matched analysis of the Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS)－Plus Registry[J]. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2016, 5(1):13－22.

(收稿日期:2024－04－16;修回日期:2025－07－27)

Clinical Analysis of Crizotinib Neoadjuvant Therapy Combined with Minimally Invasive Surgery in the Treatment of One Case of Positive Lung Adenocarcinoma with ROS Oncogene 1 Rearrangement

LI Shuai, WU Hua, YANG Zhixiong

(Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China 524000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of crizotinib neoadjuvant therapy combined with minimally invasive surgery in the treatment of positive lung adenocarcinoma with ROS oncogene 1 (ROS1) rearrangement. **Methods** A patient with positive lung adenocarcinoma with ROS1 rearrangement admitted to the hospital was selected as the research object. The efficacy and safety of crizotinib neoadjuvant therapy combined with minimally invasive surgery were observed. **Results** The patient's lung adenocarcinoma achieved partial remission (PR) and pathological tumor decline. No recurrence was observed during the 4 - month follow - up after surgery. **Conclusion** The clinical efficacy and safety of crizotinib neoadjuvant therapy combined with minimally invasive surgery in patients with positive lung adenocarcinoma with ROS1 rearrangement are good, which can achieve pathological tumor decline and provide the possibility for surgical treatment.

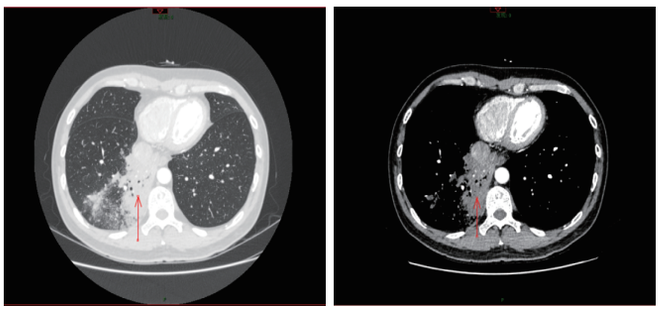
Key words: ROS oncogene 1 rearrangement; lung adenocarcinoma; neocrizotinib; adjuvant therapy; minimally invasive surgery; efficacy; safety

肺腺癌为肺癌最常见的组织学类型，占肺癌的40%以上[1]。肺腺癌为非小细胞肺癌（NSCLC）的一种，其临床最佳治疗手段仍是及早手术切除，但大部分患者确诊时已是晚期，且病灶较大，能经手术切除治疗的较少，即使经手术治疗，其5年内的生存率也仅为27%～35%，生存时间仅16～49个月[2]。近年来，靶向药物的研制，可使中、晚期NSCLC的临床治疗实现个体化。表皮生长因子受体（EGFR）是一种重要的致癌驱动基因，其突变在东亚人腺癌患者中的占比为60.5%[3]。ROS原癌基因1（ROS1）是一种新型的NSCLC驱动基因，ROS1重排在NSCLC中的占比为1%[4]。ROS1为原致癌因子，将ROS1定位在6q21染色体上，共含有2 347个氨基酸。在成人体内，ROS1在肾、小脑、外周神经、胃部、肠、结肠中均有表达[5]。ROS1重排在非吸烟或轻微吸烟的年轻肺腺癌患者中更常见，且与其他驱动基因并不重合。大多数间变性淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂（如克唑替尼）已被证明其对ROS1突变的NSCLC有效，因其与ROS1激酶结构域有49%的氨基酸序列同源性。克唑替尼为美国食品与药物管理局（FDA）批准的多靶点酪氨酸激酶抑制剂（TKI），于2013年在中国上市，目前已在我国被推荐用于晚期NSCLC伴ROS1重排阳性患者。随着新型辅助治疗的应用，部分局部晚期肺癌患者还可通过围术期放射治疗（简称放疗）和化学治疗（简称化疗）缩小肿瘤，从而获得手术机会和更好的疗效[6-7]。新辅助靶向治疗对ROS1阳性患者的客观缓解率、中位无进展生存期、总生存期均显著长于传统化疗[8-11]，且未观察到严重毒性。手术治疗围术期联合克唑替尼治疗的患者均顺利完成手术，且未观察到严重毒性[12]。ROS1作为NSCLC的有效治疗靶点已被多项研究证明[13-14]，但上述结论是否可推广至ROS1重排阳性患者还需进一步探索。ZHAO等[15]研究显示，1例ROS1阳性NSCLC患者接受克唑替尼新辅助治疗（每次250 mg，每日2次）后，取得了放射学主要缓解和病理学部分缓解；治疗2个月后，肺部肿瘤和淋巴结明显缩小；治疗第10个月，肿瘤缩小了近80%；鉴于取得了显著的放射学缓解，成功进行了右下肺叶切除术和全身淋巴结切除术。但ALK靶向治疗对肺腺癌患者仍有排他性。此外，间变性淋巴瘤激酶抑制剂-酪氨酸激酶抑制剂（ALK-TKI）作为新辅助治疗也鲜有研究。故本研究中报道了1例ROS1阳性ⅢA期肺腺癌患者的治疗情况，该患者早期被误诊为肺炎，围术期予克唑替尼辅助治疗后显著缓解。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例介绍

患者，男，36岁，于2021年10月15日因“反复干咳6个月、胸闷1个月”入住我院呼吸内科，但无咯血、发热、呼吸困难等症状，无吸烟史或肿瘤疾病史，1个月前于其他医院的胸片显示肺部浸润，抗菌药物治疗不成功。辅助检查示：1）2021年10月15日做增强电子计算机断层扫描（CT）示右肺后基底段局部实变（红色箭头），部分支气管狭窄闭塞，强化不均匀，双肺多发小结节，肺门、纵隔多发肿大淋巴结，详见图1。2）2021年10月22日，正电子发射断层扫描CT（PET-CT）显示右下肺叶有高水平18-氟脱氧葡萄糖（FDG）摄取，大小约为64 mm×40 mm×84 mm，高度预示恶性疾病。3）支气管镜活检示：乳头状腺瘤；免疫组化检查示：Ki-67 5%～10%（+），细胞角蛋白7（CK7）、EGFR、天冬氨酸蛋白酶A（NapsinA）、P63蛋白（P63）、甲状腺转录因子1（TTF-1）均呈阳性。4）CT引导下经皮肺肿块活检，病理学检查示：右肺肿块为浸润性肺腺癌。5）基因突变检测示：ROS1重排阳性。6）血清肿瘤标志物检查示：正常范围内的癌胚抗原、癌胚抗原125和循环细胞角蛋白19片段。综合分析以上检查，患者被诊断为临床ⅢA期（CT4N0M0，AJCC8期）肺腺癌，伴ROS1重排阳性。



A　　B

A. 纵隔窗　B. 肺窗

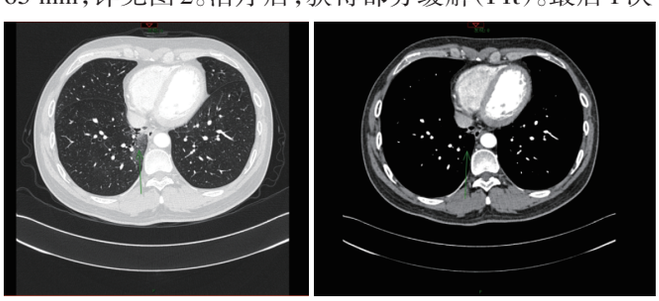
图1　肺腺癌患者胸部CT（2021年10月15日）

A. Mediastinal window　B. Pulmonary window

Fig. 1　Chest CT scan of patients with lung adenocarcinoma (October 15, 2021)

1.2　治疗经过

组建多学科小组讨论，结果认为该患者属可切除的ⅢA期病例，选用新辅助治疗药物克唑替尼以诱导肿瘤病理学降期，以促进后续的手术治疗。经患者同意后开展治疗，于克唑替尼胶囊（美国Pfizer公司，国药准字H20140696，规格为每粒250 mg），每次250 mg，每日2次，连续治疗1个月。2021年11月30日再次行胸部CT检查，结果右下肺叶肿块明显缩小至36 mm × 26 mm × 65 mm，详见图2。治疗后，获得部分缓解（PR）。最后1次治疗2周后，于2021年12月22日进行胸腔镜下右肺叶切除术＋纵隔淋巴结清扫术，术后病理学检查示，右肺病灶为浸润性肺腺癌伴乳头状肺腺癌，右隆突下（2R）和右肺门（10R）淋巴结受累，详见图3。术后分期确认为ypT3N2M0（ⅢB期）。患者术后恢复良好，复发风险较低，术后继续接受克唑替尼靶向治疗，每次250 mg，每日2次，持续治疗2年。最后1次随访在术后4个月（2022年3月12日），胸部CT检查未观察到复发情况，详见图4。



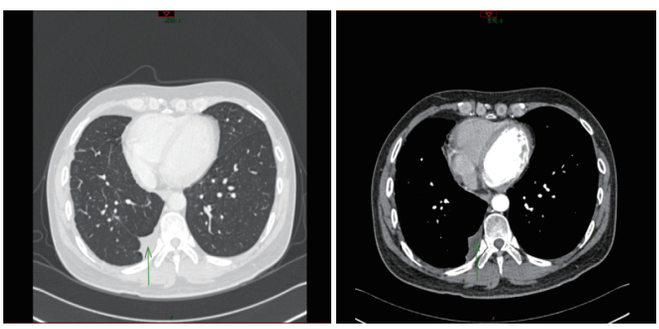
A　　B

A. 纵隔窗　B. 肺窗

图2　肺腺癌患者胸部CT（2021年11月30日）

A. Mediastinal window　B. Pulmonary window

Fig. 2　Chest CT scan of patients with lung adenocarcinoma (November 30, 2021)



A　　B

A. 纵隔窗　B. 肺窗

图4　肺腺癌患者胸部CT（2022年3月12日）

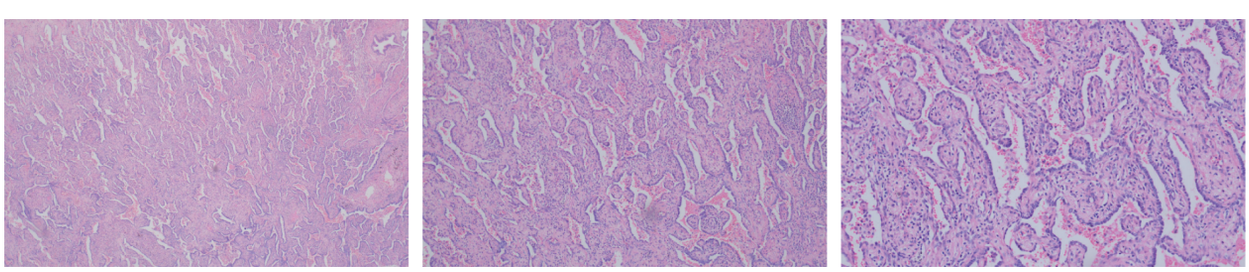
A. Mediastinal window　B. Pulmonary window

Fig. 4　Chest CT scan of patients with lung adenocarcinoma (March 12, 2022)

2　讨论

2.1　肺腺癌特点分析

肺腺癌为肺癌的1种，还被称为炎症型细支气管肺泡癌。该疾病原发病灶并不明显，胸部X线或CT检查提示为大片状或斑片状模糊阴影肺癌，临床表现主要为胸痛、胸闷、咳嗽、咳痰、呼吸困难、发热、淋巴结肿大、咳血丝痰、咯血等。肺腺癌属周围型肺癌，在原发性肺癌中的占比为0.48%～3.33%[16]，其临床表现至今尚未明确。有学者认为该疾病与病毒感染、吸烟、细胞周期调控改变、肺实质受损等相关[17-18]。该病最常见的病理类型为肺腺癌，但也有报道为小细胞肺癌、鳞腺癌、鳞癌等，只是占比较小。肺腺癌多为周围型



A　　B　　C

A. 放大4倍　B. 放大10倍　C. 放大20倍

图3　肺腺癌患者术后病理学检查结果（2021年12月22日）

A. Magnified 4 times　B. Magnified 10 times　C. Magnified 20 times

Fig. 3　Results of the postoperative pathological examination of patients with lung adenocarcinoma (December 22, 2021)

NSCLC[19]。在第 8 版肺癌淋巴结分期系统中，肺腺癌作为一种罕见的肺癌形式被引入，其中大多数为肺炎型浸润性黏液腺癌[20]。有研究表明，肺腺癌对应于 2004 年世界卫生组织（WHO）分类中以黏液性组织学亚型为主的细支气管肺泡癌[21-22]。一般认为肺腺癌进展缓慢，胸部影像学与肺炎极相似，实验室检查大多无特异性，最终诊断主要依靠组织病理学活检、基因检测，故常被误诊。本例患者发病早期仅表现为干咳，胸部 CT 示肺部浸润，导致误诊为肺炎，经 PET-CT、病理会诊、经皮肺活检及基因检测确诊为肺腺癌。其诊疗过程提示，对于确诊为肺炎且抗菌药物治疗 2～3 周无效的患者，应考虑肺腺癌可能。

2.2 伴 ROS1 重排阳性肺腺癌的治疗

本例患者年龄 36 岁，无吸烟史。在无基因检测情况下，仅靠临床症状或易发病的群体来判定，或仅凭检出高比例的 EGFR，很难诊断，这将使患者丧失使用克唑替尼治疗的最佳时机。建议联合开展 EGFR，ROS1，ALK 重排及 ROS1 重排基因检测。针对伴 ROS1 重排阳性肺腺癌患者，目前尚无指南明确是否可用克唑替尼替代化疗，或化疗联合克唑替尼治疗。本例患者在克唑替尼新辅助治疗下实现了 PR 和肿瘤病理学降期，为患者赢得了行根治性手术的机会。这表明局部晚期 ROS1 重排阳性肺腺癌患者可能会受益于围术期克唑替尼治疗，且在不增加手术难度和并发症的情况下，提供了安全、有效的手术机会。

2.3 克唑替尼使用注意事项与药品不良反应（ADR）

克唑替尼在使用过程中的注意事项较多，且易产生多种 ADR。1）在使用过程中应尽量和食物同服或空腹服用，并尽可能地每天在相同时间用药。2）注意与其他药物的相互作用，由于克唑替尼属细胞色素 P4503A4 酶（CYP3A4）强抑制剂，不可联合 CYP3A4 底物（如地塞米松）治疗，该类药物属 CYP3A4 诱导剂，会降低克唑替尼的血药浓度，进而影响其疗效。3）克唑替尼的 ADR 发生率较高，超过 25%，其中最常见的有水肿、便秘、呕吐、恶心、腹泻、视力障碍等，一般为 1 级或 2 级[22]。但有报道显示，克唑替尼治疗也有间质性肺炎、肝毒性发生风险，其中有 0.2% 致死性肝毒性[23]。在 FDA 说明书中记载，患者用药 2 个月内需间隔 14 d 检测 1 次肝功能，2 个月后需每月检测 1 次。此外，处理用药期间出现的 ADR 时应注意，如出现呕吐等情况时不可使用止吐药 5-羟色胺受体 3 型（5HT-3）拮抗剂（司琼类），同时也要禁止使用抗真菌药（咪唑类）、抗菌药物（大环内酯类、喹诺酮类）等，确保患者的用药安全。

2.4 小结

本例患者经克唑替尼治疗后，实现了肿瘤病理学降期，为手术治疗提供了可能，且治疗后的临床疗效较显著。本例患者是国内少见 ROS1 重排阳性ⅢB 期肺腺癌接受克唑替尼新辅助治疗和根治性微创手术的报道。表明克唑替尼新辅助治疗联合微创手术治疗伴 ROS1 重排阳性肺腺癌的安全性、有效性均良好。但需进一步开展更大样本量的临床试验验证其结论，为临床治疗提供更多实质性证据，并明确最佳方案。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] WISLE M, MASSIANI MA, MILLERON B, et al. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung[J]. Chest, 2003, 123(6): 1868-1877.

[3] 潘　诚，李志华，徐文正，等. 肺腺癌中 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性及其在预后中的价值[J]. 安徽医科大学学报，2022，57(2)：296-300.

[4] AUSTIN JHM, GARG K, ABERLE D, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung[J]. Radiology, 2013, 266(1): 62-71.

[5] 伍秉翔，杨雪荣，刘　龙. NSCLC 患者胸腔积液 ROS1、EGFR 基因突变与临床病理及靶向治疗的关系研究[J]. 检验医学与临床，2023，20(15)：2250-2255.

[6] FRÜH M, BETTICHER DC, STUPP R, et al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01)[J]. Elsevier, 2019, 14(1): 115-123.

[7] 康晓征，闫万璞，陈克能，等. 厄洛替尼与标准一线化疗作为新辅助治疗ⅢA-N2 期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者的疗效比较[J]. 循证医学，2019，19(1)：30-33.

[8] BENAYED R, DFFIN M, MULLANEY K, et al. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4712-4722.

[9] SHAW AT, RIELY GJ, BANG YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1121-1126.

[10] MORO-SIBILOT D, COZIC N, PÉROL M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase Ⅱ trial[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1985-1991.

[11] ZHANG C, LI SL, NIE Q, et al. Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(4): 726-731.

[12] YIN C, HU B, YANG X, et al. Neoadjuvant sintilimab combined with chemotherapy in resectable locally advanced non-