



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.06.035

http://www.lcbl.net/articles/802

ROS1基因在非小细胞肺癌靶向治疗中的研究进展

郑姣云, 李代强 综述

(中南大学湘雅二医院病理科, 长沙 410011)

[摘要] 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, ROS1基因是新近发现的出现在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的原癌基因, 它编码的蛋白是受体酪氨酸激酶超家族成员之一, 是一种对细胞生长和生存起着重要作用的蛋白。越来越多的研究表明, ROS1基因的改变是NSCLC个体化治疗的一个新的分子靶点。本文将重点综述ROS1的重排在NSCLC的特点、ROS1基因重排的检测方法, 以及NSCLC中以ROS1重排基因作为药物靶点的研究进展。

[关键词] ROS1融合基因; 非小细胞肺癌; 分子靶向治疗; 克唑替尼

Research progress in ROS1 gene in non-small cell lung cancer

ZHENG Jiaoyun, LI Daiqiang

(Department of Pathology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract Lung cancer is one of the most common malignant cancers. ROS1 is an oncogene which is newly found in non-small cell lung cancer (NSCLC). The protein encoded by ROS1 is a member of receptor tyrosine kinase superfamily, and it plays a vital role in cell growth and cell survival. More and more studies demonstrated that the alteration of ROS1 would be a new molecular target for individualized treatment of NSCLC. This review focus on the feature of ROS1 rearrangements in NSCLC, the detection methods of ROS1 rearrangement, and the research progress about taking ROS1 rearrangement as drug target in NSCLC

Key words ROS1; non-small-cell lung cancer; targeted therapy; crizotinib

目前, 在世界范围内, 肺癌是癌症相关死亡的首要原因, 在所有肺癌病例中, 非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)大约占据85%^[1]。针对肺癌的治疗, 肺癌传统的方法包括手术、放疗和化疗。肺癌晚期的患者, 则往往只能以姑息治疗, 通常效果不佳, 而很多患者确诊时便已是肿瘤晚期。近年来, 随着对肺癌的不断深

入研究, 发现NSCLC的发生发展与多种信号转导通路的紊乱息息相关, 它是一种因遗传变异而产生显性促癌基因驱动的一种异质性疾病, NSCLC肿瘤细胞的增殖常常依赖于这些活化的癌基因^[2]。通过抑制癌基因的活性阻止细胞增殖和细胞信号传导, 可以最终导致生长停滞和/或细胞死亡。因此, 针对基因的靶向治疗占据着越来越重要的地

收稿日期 (Date of reception): 2014-08-06

通信作者 (Corresponding author): 李代强, Email: lidqx@163.com

位。ROS1是新近发现的肺癌相关驱动基因, 本文将对其与肺癌的关系予以综述。

1 野生型 ROS1

ROS1是一种原癌基因, 野生型的ROS1定位于染色体6q21上, 编码2347个氨基酸^[3]; 受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族是由58个跨膜蛋白组成, 调节细胞的增殖、迁移和细胞周期进程。ROS1是RTK超家族成员之一, 属于II类RTK, 是由9个重复的纤维蛋白样模体、一个短的跨膜域和一个胞内TK区组成的胞外配体结合的结构域组成, 虽然目前很少知道这个胞外孤儿受体的功能, 但是ROS1的结构提示它可以直接耦合细胞外粘附介质产生以酪氨酸磷酸化为基础的细胞内信号传导^[3]。ROS1蛋白在成年人中表达最高的是肾脏, 但也发现在小脑, 周围神经组织, 胃, 小肠和结肠^[4]。目前发现, ROS1和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)之间在氨基酸激酶结构域范围内有49%的同源性, 并且在ATP结合位点77%的存在同一性, 这使得运用ALK激酶抑制剂治疗ROS1重排阳性的NSCLC成为可能^[5-6]。ROS1激酶的激活导致了几种致癌途径下游信号PI3K/AKT/mTOR, STAT3, RAS/MAPK/ERK, VAV3和PLC γ 的激活^[7], 通过染色体重排可以促进癌细胞的生长。

2 ROS1 基因的异常与临床特征

2.1 ROS1 融合基因的发现

ROS1基因重排是1987年第一次在神经胶质母细胞瘤中被发现的^[8], 随后发现存在于8.7%胆管癌^[9]和0.5%的卵巢癌^[10]患者中, ROS1在6q21的微缺失导致FIG融合, 从而形成FIG-ROS1融合基因, 这种融合蛋白是一种强效致癌基因, 它的转化潜力在于它能够与高尔基体相互作用的能力^[7]; 2007年, Rikova等^[11]在41例NSCLC细胞株和150例NSCLC临床样本中发现ROS1基因重排(SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1); 随着对癌基因ROS1融合蛋白的不断认识, 发现ROS1在多种癌中促进癌的恶性转化, 包括肺癌, 胆管细胞癌, 浆液性卵巢癌以及胃癌等, 目前已经发现ROS1有9种融合基因亚型(FIG-ROS1, CD74-ROS1, SLC34A2-ROS1, TPM3-ROS1, SDC4-ROS1, EZR-ROS1, LRIG3-ROS1, KDEL2-ROS1和CCDC6-ROS1)^[4,12-14]。ROS1所有已确定的断点均位于外显子32、34、

35, 这使得所有融合基因保留了ROS1的激酶结构域^[13], 并被证实在实验动物体内均有致癌作用^[15]。SLC34A2-ROS1和CD74-ROS1是基因重排中最常见的两种, 其中CD74-ROS1约占30%^[16], CD74-ROS1的表达具有高度侵袭性和转移能力, 此与突触延长样蛋白的E-SYT1的磷酸化有关^[14]。Preusser等研究^[17]表明, ROS1重排不是肺癌脑转移的危险因素, 但此结果仍有待进一步研究。

2.2 ROS1 融合基因在 NSCLC 中的检出率及临床病理特征

在一些大样本的研究中, ROS1的重排阳性率在NSCLC中为(18/1 073、1.7%, 13/1 476、0.9%, 5/482、1.2%)^[13,16,18]; 在单纯腺癌中的比率为(18/694、2.6%, 13/1 116、1.2%, 3/244、1.2%); 在单纯鳞癌中的比率为(0/200、0%, 0/233、0%, 2/138、1.4%)^[13,16,18]。上述研究提示ROS1在NSCLC中的比率约为1%~2%, 且大部分为肺腺癌患者。绝大多数ROS1重排阳性是与其他靶基因突变是互斥的^[18-21], 但在Go等^[19]和Rimkunas等^[4]的研究中, 分别检测到了一例和两例ROS1/EGFR融合突变患者。在EGFR/ALK/KRAS三阴的患者中其重排阳性率可提高到7.4%~14.5%^[19-20]; Sholl等在其他已知的靶向基因均为野生型的情况下, 在不吸烟的患者中检测到ROS1的重排阳性率为13%^[21]; 而Kima等^[22]在单纯未吸烟的患者中检出率为3.1%。ROS1重排阳性的患者临床特征与ALK重排阳性者类似, 其优势人群均倾向于亚裔、从不吸烟的肺腺癌年轻患者, 但Yoshida等^[23]也检测到一例ROS1融合阳性存在于腺鳞癌患者中; 在组织病理学的形态中往往局部存在伴有印戒细胞的实性区, 以及富含细胞外粘液的筛状结构, 或者局部为乳头状腺泡细胞癌, 在性别上趋向于女性^[13,19-21,23-24]; 所有ROS1重排阳性的病人其肿瘤细胞的免疫组织化学染色(亦称免疫组化, immunohistochemistry, IHC)中TTF-1均阳性, 而p63有些报道全为阴性, 有些则有少数阳性^[13,19-20]。ROS1阳性和阴性的病人总体生存期并无大的差异, 但是ROS1阳性的病人比阴性的无进展生存期(progress free survival, PFS)短, 预后差, ROS1重排阳性可能是NSCLC不良预后的一个独立因素, 因此融合阳性的患者在手术切除后可能需要更积极的辅助治疗和复发监测^[22,25]。

2.3 ROS1 的扩增和突变

用组织芯片的方法分析NSCLC发现20%~30%

的病例中有ROS1的表达量显著升高, 且其扩大部分是在肺腺癌患者中, 并且发现在33%~56%的脑膜瘤和脊膜瘤中均有扩增^[26]。在NSCLC中ROS1过表达率比基因重排的1%~2%的频率显著增高, 这种差异的存在表明可能存在其他机制, 如NSCLC中ROS1的激活除了基因重排外, 还可通过表观遗传机制, 如DNA启动子的甲基化^[27]。但是, 此基因的替代性的活化在下游信号通路中起着什么样的作用, 还有待于进一步研究。此外, ROS1突变也发现在NSCLC中, 但却是非腺癌的患者^[28], 在结肠、卵巢、乳腺、上呼吸道和皮肤的癌症患者中也报告了非常低频率的ROS1的体细胞突变^[26]。

3 ROS1 融合基因的检测方法

ROS1原癌基因的出现, 给NSCLC定义了一个新的分子亚型, 而ROS1重排阳性的患者通常对ALK抑制剂克唑替尼有效^[29]。因此, 快速和高效的识别出这种分子亚型的患者显得越来越重要, 从而使这种病人能够及时的接受有效的分子靶向治疗。最常见的三种方法为荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH), IHC, RT-PCR。FISH目前被认为是检测融合基因的金标准^[30]。IHC它是一种快速筛选试验, 对于低发生率的遗传改变如ROS1的检测较为理想, 目前所运用的IHC一抗为兔抗ROS1(克隆号D4D6)^[14,20-21]。RT-PCR法可以鉴定具体的融合伙伴和断点变种^[15,19]。此外, 新一代的测序和显色原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)的方法也可以检测ROS1的重排, 这两种方法已经被运用于ALK重排的临床检测中。在2014年ASCO会议上报道, 二代测序技术可以提高ROS1的阳性检测率。

4 ROS1 重排阳性的 NSCLC 的治疗以及治疗中出现的耐药

4.1 ROS1 重排阳性的 NSCLC 患者的治疗

ROS1是与ALK密切相关的RTK, 它同ALK基因一样在NSCLC以及其他癌症中通过基因重排产生融合基因, 这些融合蛋白便变成了致癌驱动基因, ROS1的抑制剂是通过抑制ROS1融合基因驱动的肿瘤细胞增殖。

Park等^[31]合成了两种吡唑类ROS1抑制剂KIST301072和KIST301080(IC50分别为199和209 nmol)。在这两种的基础上, 又设计合成了三

代吡唑类化合物16种, 这些化合物通过与ROS1的ATP结合位点相互作用, 从而起到强效抑制ROS1激酶的作用, 其IC50(13.6~283 nm)。在这些化合物中, 化合物9a(IC50=13.6 nm)相当于克唑替尼强度的五倍^[32]。

克唑替尼是多靶向酪氨酸激酶抑制剂, 它能够抑制细胞的增殖并诱导细胞的凋亡。Yasuda等^[33]研究中, 0.1 μM的克唑替尼可以抑制HCC78(此种细胞中隐藏了SLC34A2:ROS1融合基因, 可以检测到ROS1磷酸化)细胞株中31.3%的肿瘤细胞的增殖, 1 μM的剂量时可抑制58.1%, 并且克唑替尼可以诱导HCC78细胞的凋亡。Bos等^[34]报道了用克唑替尼(250 mg/bid)治疗一个55岁的ROS1融合阳性的IV期肺腺癌患者, 患者在用药一周之内呼吸困难及咳嗽等症状明显得到改善, 连续用药四周, CT复查时肿瘤明显缩小。Chiari等^[35]用克唑替尼(250 mg/bid)治疗8例ROS1融合阳性患者, 其中一例完全缓解, 其他7例部分缓解(ORR, 100%), 中位治疗时间为9个月。ROS1融合基因阳性的NSCLC患者的I期临床试验证明克唑替尼能有效地抑制ROS1^[29,33-36]。色锐替尼(LDK378)是二代ALK抑制剂, 于2014年4月经FDA批准, 可以临床运用于ALK阳性的NSCLC患者; Alice的细胞实验证明色锐替尼同样作用于ROS1重排阳性的细胞, Shen等^[37]利用分子模拟显示, 色锐替尼有可能有效作用于克唑替尼耐药的ROS1阳性患者, 但Alice证明色锐替尼在耐药突变的ROS1细胞上的药效呈5~10倍降低, 但这些都还有待于大量临床实验的进一步证实。2014年ASCO会议上, 周清报道了其正在进行的一项将LDK378(750 mg每日1次)用于ALK或ROS1基因重排患者的II期临床实验。TAE684, 一种有效的ALK选择性抑制剂, 在对HCC78细胞系体外研究中发现TAE684可以减弱下游ROS1信号的磷酸化, 并诱导FIG-ROS阳性的BaF细胞凋亡, 从而起到抑制肿瘤细胞的作用^[6,14-15,23]。AP26113和ASP3026为两种ALK抑制剂, 目前有尝试用于ROS1阳性的患者^[38-39]。

GTx-186是一种新型的RTK抑制剂, 同克唑替尼进行比较, 用这两种药同时作用于HCC78肺癌细胞, 发现GTx186用3 d时间抑制了磷酸化, 而克唑替尼需要6 d, 同磷酸化的结果类似, GTx186在3 d内被G0/G1细胞所捕获, 而克唑替尼需要6 d。并且在NIH3T3:FIG-ROS1细胞株中, GTx-186和克唑替尼的IC50值分别为39和26 nM, 均有效抑制细胞的增殖。在A549细胞中(此肺癌模型不表达ROS1), GTx-186和克唑替尼均无作用。此研究^[40]

表明GTx-186有可能成为针对ROS1融合蛋白阳性的这一类人群的靶向治疗的新方法。

Davare等^[41]发现foretinib(一种C-met抑制剂, GSK1363089)比克唑替尼更有效, foretinib强有力地抑制FIG-ROS和SLC-ROS(IC50分别为2和10 nM),其抑制强度相当于克唑替尼的20倍(IC50分别38和220 nM)。新近的研究证明运用克唑替尼治疗ROS1阳性的NSCLC一段时间后会有一定的耐药,但是在临床的安全范围内,却仍对foretinib敏感,此研究证明foretinib是一种强有力的抗ROS1阳性的非小细胞癌药物。

另外,培美曲塞抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)和其它叶酸依赖性酶,在Jonathan的一项回顾性研究表明ROS1阳性的病人运用培美曲塞与其他的化疗方案相比有更长的PFS,但是由于研究案例较少,仍有待进一步研究^[42]。

4.2 ROS1 重排阳性的 NSCLC 治疗过程中出现的耐药

用激酶抑制剂药物治疗ROS1阳性的病人不但提高了疗效,并且与传统的标准化治疗相比,副作用相对较小。尽管这些药物在筛选阳性的NSCLC中获得初始疗效,但通常在一年之内便获得耐药。有患者经历了两个28 d的治疗周期后肿瘤缩小了57%,然而,尽管连续治疗,在治疗开始后约18 w发现了疾病出现了进展。在细胞水平上,这种耐药的发生有几个机制:其中第一种机制是目标激酶结构域的突变,降低了药物的抑制激酶的能力;第二种是目标激酶的扩增;第三种重要的机制是替代信号的激活;在爱华德等人的研究中,此耐药是因为在ROS1融合基因的密码子2032获得突变(CD74-ROS1),这种突变被证明是干扰了克唑替尼和ROS1 ATP结合位点的结合,这与ALK重排的耐药机制是相似的^[43-44]。Sun等^[45]研究表明G2032R突变耐药的主要原因是P-loop环的稳固性,它一方面削弱了克唑替尼的直接结合,另一方面,缩短了药物的停留时间。也有研究^[46]表明EGFR通路的激活可能是ALK和ROS1耐药一个共同的机制,表皮生长因子受体抑制剂在世界各地已经批准的监管机构。因此,克唑替尼(或其他ROS1抑制剂)与表皮生长因子受体抑制的组合有可能延迟这一耐药的发生。

5 展望

虽然,ROS1重排在肺癌中发生率很低,但

是我们已经观察到ROS1重排阳性的病人比阴性的预后更差,并且运用ROS1抑制剂克唑替尼治疗了一部分ROS1阳性的NSCLC病人取得了良好的疗效。因此在未来的研究工作中,我们所面临的挑战有:如何找到一个准确快捷的检测方法,能够及时诊断出这一类病人使其尽早接受相关靶向治疗;其下游信号通路转导和相关分子机制的研究;耐药机制的研究,如何开发出新的有效的靶向药物。

参考文献

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
2. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 1097-1104.
3. Nagarajan L, Louie E, Tsujimoto Y, et al. The human c-ros gene (ROS) is located at chromosome region 6q16---6q22[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(17): 6568-6572.
4. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, et al. Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of a FIG-ROS1 Fusion[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16): 4449-4457.
5. Ou SH, Tan J, Yen Y, et al. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(4): 447-456.
6. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advance non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: abstr 7508.
7. Charest A, Wilker EW, McLaughlin ME, et al. ROS fusion tyrosine kinase activates a SH2 domain-containing phosphatase-2/ phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin signaling axis to form glioblastoma in mice[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7473-7481.
8. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M, et al. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(24): 9270-9274.
9. Gu TL, Deng X, Huang F, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15640.
10. Birch AH, Arcand SL, Oros KK, et al. Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarian serous tumours[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28250.
11. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine

- signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203.
12. Suehara Y, Arcila M, Wang L, et al. Identification of KIF5B-RET and GOPC-ROS1 Fusions in Lung Adenocarcinomas through a Comprehensive mRNA-Based Screen for Tyrosine Kinase Fusions[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6599-6608.
 13. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 378-381.
 14. Jun HJ, Johnson H, Bronson RT, et al. The Oncogenic Lung Cancer Fusion Kinase CD74-ROS Activates a Novel Invasiveness Pathway through E-Syt1 Phosphorylation[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(15): 3764-3774.
 15. Saborowski A, Saborowski M, Davare MA, et al. Mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma validates FIG-ROS as a potent fusion oncogene and therapeutic target[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(48): 19513-19518.
 16. Bergethon K, Shaw AT, Ou ST, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
 17. Preusser M, Streubel B, Birner P, et al. ROS1 translocations and amplifications in lung cancer brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2014, 118(2): 425-426.
 18. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and Targeting ROS1 Gene Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17): 4570-4579.
 19. Go H, Kim DW, Kim D, et al. Clinicopathologic Analysis of ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Proposal of a Diagnostic Algorithm[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(11): 1445-1450.
 20. Mescam-Mancini L, Lantuéjoul S, Moro-Sibilot D, et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 168-173.
 21. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 Immunohistochemistry for Detection of ROS1-Rearranged Lung Adenocarcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(9): 1441-1449.
 22. Kima MH, Shimb HS, Kang DR, et al. Clinical and prognostic implications of ALK and ROS1 rearrangements in never-smokers with surgically resected lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(3): 389-395.
 23. Yoshida A, Kohno T, Tsuta WK, et al. ROS1-Rearranged Lung Cancer A Clinicopathologic and Molecular Study of 15 Surgical Cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4): 554-562.
 24. Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 121-126.
 25. Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(3): 347-358.
 26. Chin LP, Soo RA, Soong R, et al. Targeting ROS1 with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors A Promising Therapeutic Strategy for a Newly Defined Molecular Subset of Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1625-1630.
 27. Lee HJ, Seol HS, Kim JY, et al. ROS1 Receptor Tyrosine Kinase, a Druggable Target, is Frequently Overexpressed in Non-Small Cell Lung Carcinomas Via Genetic and Epigenetic Mechanisms[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 200-208.
 28. Kan Z, Jaiswal BS, Stinson J, et al. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers[J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 869-873.
 29. 朱海波, 徐小玉, 王玲. 克里唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6): 321-324. ZHU Haibo, XU Xiaoyu, WANG Ling. Clinical Research of Crizotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(6): 321-324.
 30. Stumpfova M, Jänne PA. Zeroing in on ROS1 Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16): 4222-4224.
 31. Park BS, El-Deeb IM, Yoo KH, et al. Design, synthesis and biological evaluation of new potent and highly selective ROS1-tyrosine kinase inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(16): 4720-4723.
 32. Park BS, Al-Sanea MM, Abdelazem AZ, et al. Structure-based optimization and biological evaluation of trisubstituted pyrazole as a core structure of potent ROS1 kinase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(15): 3871-3878.
 33. Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, et al. Preclinical Rationale for Use of the Clinically Available Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Crizotinib in ROS1 -Translocated Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(7): 1086-1090.
 34. Bos M, Gardizi M, Schildhaus HU, et al. Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement after treatment with crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(1): 14-143.
 35. Chiari R, Buttitta F, Iacono D, et al. Dramatic Response to Crizotinib in ROS1 Fluorescent In Situ Hybridization- and Immunohistochemistry-Positive Lung Adenocarcinoma: A Case Series[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(6): 470-474.
 36. Pilotto S, Bria E, Peretti U, et al. Lung Adenocarcinoma Patient Refractory to Gefitinib and Responsive to Crizotinib, with Concurrent Rare Mutation of the Epidermal Growth Factor Receptor (L861Q) and Increased ALK/MET/ROS1 Gene Copy Number[J]. *J Thoracic Oncol*, 2013, 8(12): e105-e106.
 37. Shen L, Ji HF. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2537.
 38. Anjum R, Vodala S, Zhang S, et al. The dual ALK/EGFR inhibitor

- AP26113 also potently inhibits activated and gatekeeper mutant forms of ROS1[C]. EORTC Annual Meeting 2012: abstr 164.
39. Sang J, Acquaviva J, Friedland JC, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4): 430-443.
40. Narayanan R, Yepuru M, Coss CC, et al. Discovery and Preclinical Characterization of Novel Small Molecule TRK and ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Cancer and Inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83380.
41. Davare MA, Saborowski A, Eide CA, et al. Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(48): 19519-19524.
42. Riess JW, Padda SK, Bangs CD, et al. A Case Series of Lengthy Progression-Free Survival With Pemetrexed-Containing Therapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Harboring ROS1 Gene Rearrangements[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2013, 14(5): 592-595.
43. Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2395-2401.
44. Gerlinger M, Norton L, Swanton C, et al. Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1172-1173.
45. Sun H, Li Y, Tian S, et al. P-loop conformation governed crizotinib resistance in G2032R-mutated ROS1 tyrosine kinase: clues from free energy landscape[J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10(7): e1003729.
46. Davies KD, Mahale S, Astling D, et al. Resistance to ROS1 Inhibition Mediated by EGFR Pathway Activation in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82236.

本文引用: 郑皎云, 李代强. ROS1 基因在非小细胞肺癌靶向治疗中的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(6): 825-830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.06.035

Cite this article as: ZHENG Jiaoyun, LI Daiqiang. Research progress in ROS1 gene in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(6): 825-830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.06.035