



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.021
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):281-285.

· 文献综述 ·

ROS1 融合基因在恶性肿瘤中表达及研究现状

朱垒¹ 综述 郭宇星² 审校

(1. 中南大学湘雅三医院 肝胆胰外科, 湖南 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅二医院 心血管外科, 湖南 长沙 410011)

摘要

许多研究表明恶性肿瘤的生长、增殖等行为与激酶的活化存在密切的关系。因此, 靶向抑制激酶活性可能是一种有效的抗肿瘤疗法。ROS1 是一种受体酪氨酸激酶 (RTK), 目前已证实 ROS1 基因在多种恶性肿瘤中有基因重排的现象, 包括恶性胶质瘤、非小细胞性肺癌 (NSCLC)、肝胆管癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎性肌纤维母细胞瘤等。ROS1 融合蛋白组成性激活可驱动细胞增殖, 诱导细胞恶变、迁移、侵袭。已有研究证实, 以 ROS1 为靶向位点的抑制剂克唑替尼对于 ROS1 重排阳性的 NSCLC 患者有明显的疗效。因此, 进一步了解 ROS1 融合基因的表达及机制具有重要意义。

关键词

受体蛋白质酪氨酸激酶类; 分子靶向治疗; 综述文献
中图分类号: R730.1

ROS1 fusion gene expression in cancer and current research status

ZHU Lei¹, GUO Yuxing²

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410013, China;
2. Department of Cardiovascular Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Many studies demonstrated that the growth and proliferation of malignant tumors are closely associated with the activation of kinases. Therefore, targeted inhibition of the activation of kinases could be an effective anti-cancer method. ROS1 is a receptor tyrosine kinase (RTK), and it has recently been found to harbor rearrangements in a variety of human cancers such as glioblastoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), cholangiocarcinoma, gastric adenocarcinoma, colorectal cancer, inflammatory myofibroblastic tumor, and angiosarcoma. The constitutive activation of ROS1 fusion proteins can drive cell proliferation, and induce cell malignant transformation, migration and invasion. Recent study found that crizotinib, an inhibitor targeting ROS1 fusion proteins, had significant therapeutic effect on NSCLC patients with positive ROS1 rearrangement. Thus, further understanding the expression and mechanism of ROS1 fusion gene have important significance.

Key words

Receptor Protein-Tyrosine Kinases; Gene Fusion; Molecular Targeted Therapy; Review
CLC number: R730.1

受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase,

RTK) 在细胞的信号传导中发挥着重要作用, 它们作为细胞表面受体, 参与细胞生长, 激素分泌等活动的信号传导。同时, 它们也是启动和促进一些肿瘤进程的关键因子。在这些肿瘤中, 由于基因易位, 常会导致一些融合基因的出现, 并伴随着一些传导信号的异常激活, 影响了细胞各种生物学行为。而对于这些融合基因的研究有着

基金项目: 湖南省科学技术厅基金资助项目 (2014SK3071)。

收稿日期: 2015-09-26; 修订日期: 2015-12-14。

作者简介: 朱垒, 中南大学湘雅三医院住院医师, 主要从事胆管癌病因方面的研究。

通信作者: 郭宇星, Email: hubeifwq1989@hotmail.com

重大的意义,有助于研发针对肿瘤的靶向治疗手段。目前在人体中已发现58种RTK,而ROS1激酶由于其配体尚不明确,是其中唯一孤立性RTK。近年来,对于ROS1的研究越来越多,ROS1激酶的构成,生物学特性,基因融合机制及融合伙伴等都有了初步的研究结果。本文就此做一综述。

1 野生型 ROS1

ROS1基因最初在UR2鸟肉瘤病毒中确定为具有独特致癌作用的病毒原癌基因^[1-2]。ROS1基因编码一种受体酪氨酸激酶(RTK),是一种单向跨膜蛋白质,并伴有细胞内羧基末端酪氨酸激酶结构域以及大型细胞外氨基末端结构域。而且细胞外结构域序列与细胞黏附分子、细胞外基质(ECM)蛋白质中的序列相似,ROS1融合蛋白影响细胞迁移浸润行为可能与这种相似的序列结构有关^[3-4]。在正常成年人体内的ROS1蛋白在肾脏中表达最高,在小脑、末梢神经组织、胃部、小肠和结肠中有表达,而在其它组织中表达较低^[5]。ROS1蛋白在正常人类肺组织中不表达^[5]。目前,对野生型(WT)ROS1的功能尚不了解^[6]。有实验^[7]表明,缺少ROS1受体的小鼠相对比较健康,但是在此种雄性小鼠中观察到了一定比例的附睾畸形。而由于还未发现WT ROS1的受体,阻碍了对WT ROS1触发的下游信号的检测。有研究^[8-12]采用嵌合受体的方法表明:当表达嵌合体的细胞被相应生长因子所刺激时,可观察到PLC、PI3K/AKT、STAT3、VAV3和MAPK/ERK信号活化现象。

2 ROS1 基因融合的发现

尽管对WT-ROS1的功能尚未明了,但ROS1基因融合的表达可见于许多肿瘤细胞中,如恶性胶质瘤、非小细胞性肺癌(NSCLC)、肝胆管型肝癌、卵巢癌、胃腺癌、结肠直肠癌、炎性肌纤维母细胞瘤、恶性血管皮内细胞瘤等。研究^[13-14]者首次在人类脑胶质母细胞瘤细胞系U118MG中发现ROS1的自然重组,其6号染色体的缺失导致ROS1基因3'区域融合进FIG(GOPC)基因的5'区域中,FIG-ROS1基因融合还被发现存在于肝胆管型肝癌、卵巢癌和NSCLC患者的样本中^[5,15-17]。此外,在NSCLC样本中还观察到SLC34A2-、CD74-^[18]、TPM3-、SDC4-、EZR-、LRIG3-

KDEL2-和CCDC6-ROS1基因融合。SLC34A2-ROS1融合还可以在胃腺癌样本和结肠直肠癌样本中观察到,YWHAE-和TFG-ROS1基因融合被发现存在于炎性肌纤维母细胞瘤中,而CEP85L-ROS1基因融合被发现存在于恶性血管皮内细胞瘤患者的样本中^[19-22]。目前,在所有已知的融合基因中,ROS1的激酶结构域都被完整保留。

3 ROS1 融合蛋白的致癌性

现阶段,已知ROS1融合基因的表达(除KDEL2-、CCDC6-、YWHAE-、TFG-和CEP85L-ROS1融合基因外,因这些至今仍未在纤维原细胞中进行试验)已证实有阻碍正常生理功能、诱发病灶形成和致瘤性的特点^[23-25]。最近,FIG-ROS1和SDC4-ROS1融合基因在鼠科Ba/F3细胞中的表达再次证明了ROS1融合蛋白的致瘤作用^[5,26]。在小白鼠体内,FIG-ROS1融合基因被证明可以促进星形细胞瘤的形成,而在肺上皮细胞中,EZR-ROS1融合基因能够诱发肺腺癌^[27-28]。目前只有3种细胞系能够自然表达ROS1融合基因;即上述的U118MG恶性胶质瘤细胞系、U138MG细胞系(取自与U118MG相同的患者,并表达出相同的FIG-ROS1融合),以及表达出SLC34A2-ROS1融合的HCC78 NSCLC细胞系^[13-14,29]。在进一步的增殖试验中,U118MG细胞系对于ROS1抑制剂相对不太敏感,这表明FIG-ROS1融合蛋白在这些细胞中不是唯一的致癌驱动因子。而在HCC78细胞中,采用EGFR抑制剂吉非替尼能够提高ROS1抑制的敏感性,在一定程度上表明ROS1与EGFR共同促进该细胞系的增殖^[26,29]。

4 ROS1 融合蛋白的活化和信号路径

ROS1融合蛋白的活化机制还不明了。在与其他RTK融合有关的肿瘤细胞中,如ALK,融合的伙伴基因提供二聚体化功能域,诱发低聚反应,从而活化激酶^[30]。对于ROS1,仍不清楚二聚作用是否参与激酶的活化。在UR2禽类肉瘤病毒中的FIG-ROS1融合基因已经被证实只能作为单体存在^[24,31]。与该点一致的是,在许多已知的ROS1融合基因中不包含二聚结构域^[23]。FIG-ROS1融合蛋白在高尔基体中的定位对于激酶激活非常重要^[24]。然而,其它ROS1融合基因的定位似乎不同,有细胞

质、质膜和核周等类型^[15, 25, 29, 32]。

关于ROS1蛋白的信号路径,现阶段已经有研究^[15, 25-27]证实FIG-ROS1、CD74-ROS1或者SDC4-ROS1融合基因在纤维原细胞或者Ba/F3细胞中的表达会导致ROS1蛋白的自体磷酸化,同时也会引起SHP-2、MEK、ERK、STAT3和AKT的磷酸化,并且这些作用可被ROS1抑制剂所阻碍。ROS1抑制剂还能够导致HCC78细胞中已磷酸化的ROS1、SHP-2、AKT和ERK减少^[26, 33]。近期的一项研究^[25]表明,ROS1蛋白激活的下游信号可能因ROS1基因融合对象不同而有所差异,这项研究观察到CD74-ROS1导致了ESyt1的磷酸化,而FIG-ROS1则不能。并且这种差异性信号发送导致CD74-ROS1转导细胞更具侵略性^[25]。总体上,ROS1融合蛋白活化的信号主要涉及共同的生长和生存路径。

5 ROS1融合基因的临床研究

目前已经有研究证实WT ROS1在各种肿瘤中都存在异常表达,但是关于其意义还有待进一步探索。从现有的临床资料上分析,ROS1基因重组在恶性肿瘤中是一种相对罕见事件,在细胞系和患者样本中发生的概率如下:肝胆管型肝癌8.7% (2/23),卵巢癌0.5% (1/200),胃腺癌0.6% (3/495),结肠直肠癌0.8% (2/236),炎性肌纤维母细胞瘤7.7% (2/26),恶性血管皮内细胞瘤2.9% (1/34),和上皮样血管内皮瘤5% (1/20)^[16, 19-22]。对于恶性胶质瘤,在取自同一例恶性胶质瘤患者的两种细胞系中已经观察到ROS1基因重组,但未在该种疾病的临床样本中发现重组现象。因此,对于流行程度尚无准确估计。而对于NSCLC中ROS1基因重组现象则有着大量研究,有研究通过筛查大量患者样本(>100)来确定该基因重组的流行程度。其首次筛查了202例从未吸烟的肺腺癌东亚患者样本,通过RT-PCR,并采用检测CD74-ROS1和SLC34A2-ROS1基因融合的引物来检测ROS1基因重组现象^[34],发现其中2例具有CD74-ROS1融合基因(未发现SLC34A2-ROS1融合)。然而,因为筛查方法受限于仅有的两种已知融合对象基因,在该组调查对象中可能存在其它呈现ROS1基因重组阳性的样本而未被发现^[34]。后续研究采用断裂荧光原位杂交(break-apart/split FISH)来筛查大样本调查对象。这种检测方法主要检测ROS1基因重组,而不论为何种

融合伙伴。但是,当染色体倒位或缺失较小,或两个探针相距<12 Mbp,显微镜下分裂信号微小,检测准确度将降低。应用这种检测方法对NSCLC患者的ROS1融合基因进行检测,结果显示18/1 073 (1.7%)、13/1 476 (0.9%)和5/428 (1.2%)的NSCLC患者肿瘤细胞中出现ROS1基因重组^[23, 26, 35]。另一种采用ROS1特异性抗体的免疫组织化学检测方法(IHC)也应用于确定ROS1基因重组的流行程度的研究,发现9/556 (1.6%) NSCLC样本(包括3.3%腺癌和5%大细胞癌)染色呈阳性,并且再次运用FISH检测确认了ROS1基因重组^[5]。总体上,上述这些研究表明NSCLC中ROS1基因重组的流行程度介于1%~2%,且大部分样本为腺癌。尽管目前关于ROS1基因重组的临床案例较少,但是仍可总结出一些临床特征,通常,当缺乏其它已知致癌驱动因素(EGFR突变、KRAS突变和ALK重组)的证据时,就有可能存在ROS1基因重组事件。此外,ROS1基因重组阳性的患者倾向于年纪较小及非吸烟者^[23, 35]。这种患者特征与ALK重组阳性的NSCLC类似^[36]。

6 ROS1融合基因的临床检测

目前,关于ROS1融合基因的检测手段有多种,主要包括RT-PCR, FISH和IHC。如上所述,RT-PCR已经被成功用于识别阳性病例^[28, 34, 37]。然而,因为ROS1基因融合伙伴持续增加,采用特定融合伙伴的试验,如RT-PCR,可能错过一些阳性病例。上述FISH试验能够检测重组,而无需考虑融合伙伴,并且该诊断方法已经被用于克唑替尼临床试验的第一阶段来识别阳性患者^[38]。然而,与其它诊断方法相比, FISH对技术的要求较高,该特点限制了该方法的使用。IHC是一种常用的临床试验,可以用于检测肿瘤样本中异常ROS1基因表达^[5]。重要的是,该试验能够明确地识别ROS1基因重组阳性的病例,但是这种识别需要一个前提,即无基因重组的NSCLC肿瘤细胞中不表达ROS1基因。但是对该问题目前仍然具有争议,一些研究报道正常肺部和非重组NSCLC样本中存在ROS1基因表达,而有些研究的结论则认为没有^[4-5, 32]。在Shan等^[39]的研究中认为运用IHC技术检测ROS1基因重排是可靠的,有着较高的敏感性和特异性,在其研究中,3例IHC检测ROS1重排阳性而FISH检测阴性的病例中,运用RT-PCR再次检

测, 发现存在ROS1基因的重排事件。

7 ROS1 靶向治疗 NSCLC

目前, ALK抑制剂及EGFR激酶抑制剂在治疗ALK基因重组阳性和EGFR基因突变阳性的患者中取得了显著的临床疗效^[36, 40]。氨基酸序列分析发现, ALK和ROS1激酶结构域ATP-结合位点区域的同源性高达77%, ALK激酶抑制剂也可抑制ROS1激酶活性^[41]。已有研究^[42]表明, ROS1重组阳性的NSCLC患者使用克唑替尼的治疗取得了良好的效果。在治疗8周后, 其疾病控制率为79%, 该结果与克唑替尼治疗ALK重组阳性的肺癌患者中观察到的结果类似^[38, 43]。目前正研发中的激酶抑制剂药物, 如AP26113(特异ROS1激酶抑制剂)已经列入了ROS1基因重组阳性患者的临床试验(clinicaltrials.govNCT01449461)^[44]。

8 问题与展望

目前采用克唑替尼治疗ROS1融合基因表达阳性的患者已取得良好的效果。该重组事件不限于特定的癌症类型, 在其他ROS1基因重组阳性的肿瘤中, 是否也能够运用类似的ROS1抑制剂进行治疗是未来值得关注一个的方向。

另一方面, 针对EGFR基因突变阳性和ALK基因重组阳性NSCLC患者的靶向疗法的抗性机制已经得到充分了解^[30, 45]。以这些研究为基础, 进一步发现ROS1抑制剂的耐药机制以及研发新的特异性ROS1酪氨酸激酶抑制剂也是下一步研究方向。

参考文献

- [1] Matsushime H, Wang LH, Shibuya M. Human c-ros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptorlike molecule[J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(8):3000-3004.
- [2] Birchmeier C, Birnbaum D, Waitches G, et al. Characterization of an activated human ros gene[J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(9):3109-3116.
- [3] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome[J]. *Oncogene*, 2000, 19(49):5548-5557.
- [4] Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1795(1):37-52.
- [5] 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.
- [6] El-Deeb IM, Yoo KH, Lee SH. ROS receptor tyrosine kinase: a new potential target for anticancer drugs[J]. *Med Res Rev*, 2011, 31(5):794-818.
- [7] Sonnenberg-Riethmacher E, Walter B, Riethmacher D, et al. The c-ros tyrosine kinase receptor controls regionalization and differentiation of epithelial cells in the epididymis[J]. *Genes Dev*, 1996, 10(10):1184-1193.
- [8] Xiong Q, Chan JL, Zong CS, et al. Two chimeric receptors of epidermal growth factor receptor and c-Ros that differ in their transmembrane domains have opposite effects on cell growth[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(4):1509-1518.
- [9] Zong CS, Zeng L, Jiang Y, et al. Stat3 plays an important role in oncogenic Ros- and insulin-like growth factor I receptor-induced anchorage-independent growth[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(43):28065-28072.
- [10] Zeng L, Sachdev P, Yan L, et al. Vav3 mediates receptor protein tyrosine kinase signaling, regulates GTPase activity, modulates cell morphology, and induces cell transformation[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(24):9212-9224.
- [11] Biskup C, Böhmer A, Pusch R, et al. Visualization of SHP-1-target interaction[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 21):5165-5178.
- [12] Nguyen KT, Zong CS, Uttamsingh S, et al. The role of phosphatidylinositol 3-kinase, rho family GTPases, and STAT3 in Ros-induced cell transformation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):11107-11115.
- [13] Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(24):9270-9274.
- [14] Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21)[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 37(1):58-71.
- [15] 朱垒, 黄飞舟, 聂晚频, 等. FIG-ROS 融合基因在肝内胆管细胞癌中表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):199-205.
- [15] Zhu L, Huang FZ, Nie WP, et al. Expression of FIG-ROS fusion gene in intrahepatic cholangiocarcinoma and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(2):199-205.
- [16] 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. doi:10.1371/journal.pone.0028250
- [17] 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.
- [18] Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, 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.

- [19] Lee J, Lee SE, Kang SY, et al. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(9):1627-1635.
- [20] Weickhardt AJ, Nguyen TT, Paskulin DD, Le AT, Aisner D, Schulte N, Chionh FJM, Mariadason J, Tebbutt NC, Doebele RC, Varella-Garcia M. ALK and ROS1 gene rearrangements detected in colorectal cancer (CRC) by fluorescence in situ hybridization (FISH)[C]. *J Clin Oncol* 31(suppl):abstr#3545, 2013.
- [21] Lovly CM, Gupta A, Lipson D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8):889-895.
- [22] Giacomini CP, Sun S, Varma S, et al. Breakpoint analysis of transcriptional and genomic profiles uncovers novel gene fusions spanning multiple human cancer types[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(4):e1003464. doi:10.1371/journal.pgen.1003464.
- [23] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):378-381.
- [24] Charest A, Kheifets V, Park J, et al. Oncogenic targeting of an activated tyrosine kinase to the Golgi apparatus in a glioblastoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3):916-921.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Arai Y, Totoki Y, Takahashi H, et al. Mouse model for ROS1-rearranged lung cancer[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(2):e56010.
- [29] 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.
- [30] Yu H, Li Y, Ge Y, et al. Novel 4-anilinoquinazoline derivatives featuring an 1-adamantyl moiety as potent EGFR inhibitors with enhanced activity against NSCLC cell lines[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 110:195-203.
- [31] Chan JL, Lai M, Wang LH. Effect of dimerization on signal transduction and biological function of oncogenic Ros, insulin, and insulin-like growth factor I receptors[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(1):146-153.
- [32] 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.
- [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] Li Chenguang, Fang Rong, Sun Yihua, et al. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from east asian never smokers[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(11):e28204. doi:10.1371/journal.pone.0028204.
- [35] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8):863-870.
- [36] Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2081-2086.
- [37] Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, 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.
- [38] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1004-1012.
- [39] Shan L, Lian F, Guo L, et al. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(3):e0120422. doi:10.1371/journal.pone.0120422.
- [40] Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(11):760-774.
- [41] 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.
- [42] Arnaoutakis K. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7):683.
- [43] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1011-1019.
- [44] Anjum R, Zhang S, Squillace R, et al. 164 the dual ALK/EGFR inhibitor AP26113 also potently inhibits[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48:50. doi:10.1016/S0959-8049(12)71962-7.
- [45] Takegawa N, Hayashi H, Iizuka N, et al. Transformation of ALK rearrangement-positive adenocarcinoma to small cell lung cancer in association with acquired resistance to alectinib[J]. *Ann Oncol*, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw032.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 朱垒, 郭宇星. ROS1融合基因在恶性肿瘤中表达及研究现状[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):281-285. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.021

Cite this article as: Zhu L, Guo YX. ROS1 fusion gene expression in cancer and current research status[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(2):281-285. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.021