

晚期非小細胞肺癌合併 ROS1 重新排列陽性的治療

張凱超^{1,4} 閻俊如² 郭家佑^{1,4} 洪仁宇^{3,4}

¹ 高雄市立小港醫院 胸腔內科

² 高雄醫學大學附設醫院 專科暨手術專責護理室

³ 高雄市立大同醫院 胸腔內科

⁴ 高雄醫學大學醫學院 內科學科

摘要

非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在所有肺癌中佔了80%，在標靶藥物的問世以前，鉑金類為基底的化學治療是晚期非小細胞肺癌的唯一治療選擇。ROS1(Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1)基因重新排列(rearrangement)已被證實是非小細胞肺癌的致癌基因之一，在非小細胞肺癌發生的盛行率大約2%。自2016年第一個經美國食品藥物管理局認證可使用在ROS1基因重新排列的ROS1抑制劑上市，陸續有新的ROS1抑制劑發展出來，除提升對顱內轉移的療效，改善大多數病人的治療反應並延長病人的無惡化存活期與整體存活期。本文回顧了非小細胞肺癌合併ROS1基因重新排列的病人治療的最新進展。

關鍵詞：非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS)
ROS1 抑制劑 (ROS1 inhibitor)

前言

肺癌是世界上最常見的惡性腫瘤之一，其中非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 佔了所有肺癌 80%¹。根據組織學型態，非小細胞肺癌還可細分為鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma)、肺腺癌 (Adenocarcinoma)、大細胞肺癌 (Large cell carcinoma) 與其他²。但是有一半以上的非小細胞肺癌病人，在診斷時癌症分期已經是晚期，無法接受手術的根除性治療，必須依賴系統性的療法 (Systemic therapy)。在標靶藥物問世以前，以鉑金類為基

底的化學治療是晚期非小細胞肺癌的唯一治療選擇³。隨著基因診斷技術的進步及更多標靶藥物的研發，晚期非小細胞肺癌病人的存活也獲得了極大的改善。

ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1) 基因的重新排列 (rearrangement) 已被證實是非小細胞肺癌的致癌基因之一，其位在人類第六對染色體上，主要是影響胰島素接受器上酪氨酸激酶接受器的編碼⁴。ROS1 基因重新排列最早是在 1987 年在多形性膠質母細胞瘤 (glioblastoma) 的細胞株中被發現⁵。當 ROS1 基因發生重新排列及融合，會造成 ROS1 酪氨酸

激酶的自磷酸化，進而引發一連串細胞內的訊息傳遞，最後導致惡性細胞的增生⁶。根據過去的研究指出，ROS1 基因重新排列已被證實與很多惡性腫瘤的產生有關，包含大腸直腸癌、卵巢癌及非小細胞肺癌等⁷。ROS1 基因的重新排列與非小細胞肺癌的關聯性則是發現於 2007 年，其中最常見的 ROS1 融合基因是 CD74-ROS⁸。CD74-ROS1 基因融合蛋白在纖維母細胞 (fibroblast) 中，其主要功能是造成某些訊息傳導路徑的活性，包含 SHP-2、MEK、ERK、STAT3 與 AKT。特別的是，ROS1 的酪氨酸激酶結構域的結構與另一個非小細胞肺癌致癌基因 - 間變性淋巴瘤激酶 (Anaplastic lymphoma kinase-positive, ALK) 的結構相似，基於類似的結構，作為 ALK 抑制劑的 Crizotinib 也被證實可以用來治療 ROS1 基因重新排列陽性的非小細胞肺癌⁹。

根據過去的臨床研究顯示，ROS1 基因重新排列在肺腺癌發生的盛行率大約 2%¹⁰，這類型的病人大多無明顯抽菸病史，相較其它型態的肺癌，其細胞型態大多為肺腺癌且較為晚期 (第 III 期至第 IV 期)。ROS1 基因重新排列在女性身上則有較高的盛行率¹¹。具有 ROS1 基因重新排列的病人較少同時合併其它致癌基因的突變，包含 ALK、表皮生長因子受器基因 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 及大鼠肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma virus, KRAS) 等¹²。儘管與 ALK 基因突變的結構類似，ROS1 基因重新排列與 ALK 基因突變同時發生的機會並不高¹³。另一個針對 ROS1 基因重新排列的臨床研究指出，有 4.8% 的病人會合併 EGFR 基因突變，但相關機轉目前仍尚未明朗¹⁴。

目前可以透過螢光原位檢測 (fluorescence in-situ testing, FISH)、免疫組織化學染色 (immunohistochemistry, IHC) 或者使用次世代基因定序 (next-generation sequencing, NGS) 來診斷 ROS1 的基因重新排列。根據目前 NCCN guideline 建議，針對晚期非小細胞肺癌且合併 ROS1 基因重新排列的病人，ROS1 抑制劑 (例如：crizotinib、ceritinib、entrectinib 及 lorlatinib) 已

是標準的治療方式¹⁵。本文將回顧非小細胞肺癌合併 ROS1 基因重新排列的病人，接受 ROS1 抑制劑治療的最新進展。

Crizotinib (截克瘤[®])

Crizotinib 是第一個經美國食品藥物管理局認證可使用在晚期非小細胞肺癌合併 ROS1 基因重新排列的 ROS1 抑制劑。在台灣健保制度中，除適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者，亦可單獨使用於 ROS1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。根據臨床研究 PROFILE 1001，一個多醫學中心的第一期臨床研究，一共收錄了 50 位晚期非小細胞肺癌 ROS1 基因重新排列的病人¹⁶，其中 86% 的病人曾接受過至少一線的標準治療，而後病人接受一天兩次的 Crizotinib 250mg。研究結果顯示，整體反應率 (overall response rate, ORR) 為 72% (95%CI, 58-84%)，反應持續時間 (Duration of response, DOR) 中位數為 17.6 個月 (95% CI, 14.5- 未到達)，疾病控制率 (Disease control rate, DCR) 為 90%，疾病無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS) 中位數為 19.2 個月 (95% CI, 14.4- 未到達)。後續更新的分析顯示，整體存活期 (overall survival, OS) 中位數為 51.4 個月 (95% CI, 29.3- 未到達)。追蹤期延長到 63.6 個月後，DOR 中位數增加為 24.7 個月¹⁷。至於 Crizotinib 造成相關的治療副作用包括視覺受損 (82%)、水腫 (30%)、腹瀉 (42%)、便秘 (32%)、噁心 (36%) 及嘔吐 (30%) 等。後續還有一些第二期的臨床研究進一步分析 Crizotinib 在 ROS1 基因重新排列之非小細胞肺癌病人的療效。在一個收錄了 127 位接受 Crizotinib 治療的 ROS1 基因重新排列之非小細胞肺癌亞洲病人的臨床研究當中，無論是否有腦轉移或接受過其他治療，ORR 為 71.7% (95% CI, 63.0-79.3%)¹⁸。腦轉移的病人佔所有研究人數約 18%，這些病人皆為治療前無神經學症狀且穩定超過兩週以上。有腦轉移的病人其 PFS 中位數為 10.2 個月 (95% CI, 5.6-13.1)，無腦轉移的病人 PFS 中位數則為 18.8 個月 (95% CI, 20.1-23.0)。一個近期收錄了 34 位歐洲 ROS1 基因重新排列之非小細胞肺癌病人的第二期臨

床研究指出，ORR 為 70% (95% CI, 51-85%)，且 PFS 中位數為 20 個月 (95% CI, 10.1- 未達到)¹⁹，這篇研究當中收錄了 21% 腦轉移且無神經學症狀的病人。由於在過去的研究當中皆沒有特別提到腦轉移的顱內治療反應，根據過往的臨床研究，雖然 Crizotinib 對 ROS1 基因重新排列的非小細胞肺癌病人有相當高的初始治療反應率，這些病人終究還是會遇到疾病惡化甚至腦部轉移，其可能原因也許與中樞神經穿透率及 ROS1 抗藥重新排列有關。

Ceritinib (立克癌[®])

Ceritinib 是一種第二代的 ALK 抑制劑，其治療適應症主要是針對從未接受過治療或是接受 Crizotinib 治療且疾病惡化的 ALK 重新排列非小細胞肺癌病人²⁰。在台灣健保制度中，則適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。根據過往的臨床研究，Ceritinib 同時也是一個選擇性的 ROS1 抑制劑，且其效力約為 Crizotinib 的 20 倍²¹⁻²⁴。在一個針對 ROS1 基因重新排列之晚期非小細胞肺癌的第二期臨床研究中，一共收錄了 30 位從未接受過 Crizotinib 治療的病人，其中接受過的化學治療中位數為 3 次，有 17 位 (53%) 病人接受 3 線以上的化學治療。在接受 Ceritinib 治療後，評估其療效，其 ORR 為 67% (95% CI, 48-81%)，DOR 中位數為 21 個月 (95% CI, 17-25 個月)，PFS 中位數為 19.3 個月 (95% CI, 1-37 個月)²⁴。在所有的臨床試驗病人當中，有 8 位病人合併中樞神經轉移。而這 8 位病人，其顱內反應率 (intracranial objective response rate, IC-ORR) 為 25% (95% CI, 7-59%)，顱內疾病控制率 (intracranial duration of response, IC-DOR) 為 63% (95% CI, 31-86%)。在副作用方面，相較 Crizotinib，Ceritinib 每天 750mg 的治療劑量帶來了相對較高的治療相關副作用，包括腹瀉 (78%)、噁心 (59%)、食慾不振 (56%) 及嘔吐 (53%)^{16,17,24}。雖然這篇研究指出了 Ceritinib 在 ROS1 基因重新排列之非小細胞肺癌的前線治療是不錯的選擇，但其在對 Crizotinib 產生抗藥性的病人身上的角色仍未明朗，且在治療上仍須謹慎監控其治療相關的副

作用。

Entrectinib (羅思克[®])

Entrectinib 是一種多重激酶抑制劑，主要針對的致癌基因包括 ROS1、ALK 及 TRK²⁵⁻²⁸。因其具有較強的血腦屏障穿透力，因此可以帶來較高的中樞神經系統藥物濃度及較高的顱內治療效力²⁷。根據臨床研究 STARTRK-1、STARTRK-2 及 ALKA-372-001 的結果，Entrectinib 於 2019 年 8 月經美國食品藥物管理局認證成為晚期非小細胞肺癌合併 ROS1 基因重新排列的標準治療之一。在台灣健保制度中，可單獨使用於 ROS1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人。在 2020 年更新的研究結果中，一共收錄了 53 位晚期非小細胞肺癌合併 ROS1 基因重新排列且從未接受過 ROS1 抑制劑治療的病人，其中有 36 人 (68%) 的病人在接受 Entrectinib 以前至少接受過一線化學治療，討論在接受 Entrectinib 治療後的 ORR、DOR、PFS、OS、IC-ORR、IC-DOR 及治療相關副作用²⁹。研究中大部分病人為女性 (64%) 及白種人 (59%)，從未抽菸者佔 59%。在所有病人當中，有 43% 的病人合併中樞神經轉移。在研究中，病人接受的 Entrectinib 劑量為 600mg 一天一次。其研究結果評估中，ORR 為 77% (95% CI, 64-88%)，DOR 中位數為 24.6 個月 (95% CI, 11.4-34.8 個月)，PFS 中位數為 19 個月 (95% CI, 12-37 個月)。針對合併中樞神經轉移的病人，ORR 為 74% (95% CI, 52-90%)，DOR 中位數為 12.6 個月 (95% CI, 6.5- 未到達)，PFS 中位數為 13.6 個月 (95% CI, 4.5- 未到達)。其中，IC-ORR 為 55% (95% CI, 32-77%)，IC-DOR 中位數為 12.9 個月，此結果顯示出 Entrectinib 同時具有明顯中樞神經系統轉移的治療效果。在沒有中樞神經轉移的病人中，ORR 為 80% (95% CI, 61-92%)，DOR 中位數為 24.6 個月 (95% CI, 11.4-34.8 個月)，PFS 中位數為 26.3 個月 (95% CI, 15.7-36.6 個月)，OS 中位數在追蹤的 15.5 個月期間內尚無法評估。常見的第三或四級治療相關副作用包括體重上升 (8%) 及白血球低下 (4%)。在所有病人當中，有 11% 的病人發生嚴

重治療相關副作用，其中大部分為神經系統方面 (3%)，但沒有病人因副作用而死亡。

Lorlatinib (瘤利克[®])

Lorlatinib 是一種選擇性的 ROS1 及 ALK 抑制劑，具有良好的中樞神經穿透力。根據過往的研究，Lorlatinib 對有 ROS1 抗藥重新排列的病人有一定程度的治療效力³⁰⁻³²。在台灣健保中，Lorlatinib 適用於在 Ceritinib 或 Alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。在一篇第一及二期的研究，一共收錄了 69 位 ROS1 陽性的晚期非小細胞肺癌病人，其中有 30% 的病人從未接受過任何 ROS1 抑制劑治療，58% 的病人曾接受過 Crizotinib 治療，12% 的病人曾接受過非 Crizotinib 的 ROS1 抑制劑治療³³。在所有病人當中，共有 57% 的病人有腦部轉移。根據研究結果，ORR 為 41% (95% CI, 29-53%)。相較接受過 Crizotinib 治療的病人 (ORR 為 35%；95% CI, 21-52%，PFS 中位數為 8.5 個月；95% CI, 4.7-15.2 個月)，Lorlatinib 在沒有接受過 ROS1 抑制劑治療的病人身上有較好的治療反應 (ORR 為 62%；95% CI, 38-82%，PFS 中位數為 21.0 個月；95% CI, 4.2-31.9 個月)。進一步分析顯示，Lorlatinib 無法克服最常見的 ROS1 抗藥基因 G2032R。在有腦部轉移的病人當中，沒有接受過 ROS1 抑制劑治療的病人 IC-ORR

為 64%，曾經接受過 Crizotinib 治療的病人為 50%；DOR 中位數在兩群病人皆未達到。在所有的病人當中，有 49% 的病人產生第三到四級的副作用，期中最常見的為高三酸甘油脂 (19%) 及高膽固醇 (14%)，但沒有病人因副作用而死亡。以上臨床試驗之療效詳細整理如表一，副作用整理如表二。

針對 ROS1 抗藥重新排列基因的二線治療

化學治療仍然是接受 ROS1 抑制劑治療的病患在疾病惡化後的二線治療，其所提供的 PFS 中位數約僅 7 個月³¹。更多針對 ROS1 抗藥基因的臨床研究仍在進行中。其中，Cabozantinib，是一種藉由專一性抑制酪氨酸激酶 (VEGFR-1、-2、-3，MET，RET 和 AXL) 的口服標靶藥物，已被認證可用來治療甲狀腺癌、腎細胞癌及肝癌^{32,34-36}。在一篇回顧了 4 個 ROS1 陽性晚期非小細胞肺癌病人的研究當中，所有病人皆對 Crizotinib 或 Ceritinib 有抗藥性且接受 Cabozantinib 治療。根據研究結果，ORR 為 25%，PFS 為 4.9 到 13.8 個月³⁷。這篇研究中，病患並沒有提供檢體進一步確認接受 Cabozantinib 前是否產生特殊的 ROS1 抗藥基因。即便如此，這篇研究依舊指出 Cabozantinib 在 ROS1 陽性非小細胞肺癌後線治療可能具有某種角色。Taletrectinib 是 ROS1 及 NTRK1/2/3

表一：ROS1 抑制劑之臨床研究相關療效數據^{17-19,24,29,33}

藥物種類	研究	無惡化存活期	整體反應率	腦轉移發生率	顱內反應率
Crizotinib	PROFILE 1001	19.2 個月	72%	未評估	未評估
	OO-1201	15.9 個月	72%	18%	未評估
	EUCROSS	BM: 9.4 個月, no BM: 20 個月	73%	21%	未評估
Ceritinib	Pan-Korean study	all: 9.3 個月, CN: 19.3 個月	all: 62%, CN: 67%	25%	25%
Entrectinib	STARTRK 1/2 ALKA-372-001	all: 19.0 個月 BM: 13.6 個月, no BM: 26.3 個月	all: 77% BM: 74%, no BM: 80%	43%	55%
Lorlatinib	Lorlatinib Phase 2	all: 9.9 個月, CN: 21 個月, CP: 8.5 個月	all: 36% CN: 62%, CP: 27%	all: 53% CN: 46%, CP: 56%	CN: 66%, CP: 52%

Abbreviation: BM = brain metastasis; CN = Crizotinib naïve; CP = Crizotinib pretreated

表二：ROS1 抑制劑之副作用^{17-19,24,25,29,33}

藥物種類	常見副作用	治療相關副作用 (第三級以上)
Crizotinib	視覺障礙 (82%) 腹瀉 (42%) 便秘 (32%) 周邊水腫 (30%) 噁心 (26%) AST 上升 (18%) 暈眩 (16%)	低磷酸鹽血症 (10%) 白血球低下 (10%) ALT 上升 (4%) 嘔吐 (2%)
Ceritinib	腹瀉 (78%) 噁心 (59%) 食慾不振 (56%) 嘔吐 (53%) 咳嗽 (47%) 肌酸酐上升 (41%) ALT/AST 上升 (31%)	疲倦 (16%) AST 上升 (9%) 高血糖 (9%) 貧血 (6%) 噁心 (3%)
Entrectinib	味覺障礙 (41%) 疲倦 (28%) 暈眩 (25%) 便秘 (24%) 噁心 (21%) 體重上升 (19%) 感覺異常 (19%)	體重上升 (5%) 貧血 (5%) 疲倦 (3%) 腹瀉 (1%) 暈眩 (1%)
Lorlatinib	高膽固醇 (80%) 高三酸甘油酯 (61%) 水腫 (40%) 周邊神經病變 (36%) 認知障礙 (27%) 體重上升 (23%) 暈眩 (12%)	高三酸甘油酯 (19%) 高膽固醇 (15%) 體重上升 (7%) Lipase 上升 (6%) 低磷酸鹽血症 (6%) 暈眩 (3%)

的抑制劑，在一篇臨床前試驗指出其對 Crizotinib 具抗藥性的基因 (包括 L1951R、L2026M、S1986F 及 G2032R) 有治療效果³⁸。另一篇收錄了 6 位 ROS1 抗藥突變的非小細胞肺癌 (ROS1 inhibitor acquired resistance) 病人的第一期實驗當中，接受 Talectrectinib 治療的 ORR 為 33%³⁹。其他針對 Talectrectinib 治療的臨床研究仍在進行中。Repotrectinib 是 ROS1、ALK 及 NTRK1/2/3 的抑制劑。根據一篇研究

結果顯示，Repotrectinib 在 *in vitro* 以及 *in vivo* 的條件下，對 G2032R 及 D2033N 有明顯的抑制能力。並在一個第一期臨床試驗中，一位 ROS1 基因重新排列的晚期非小細胞肺癌患者，在接受 1 次化學治療後接續 12 個月 Crizotinib 的治療後疾病惡化，經腫瘤重新切片後確認為 ROS1^{G2032R}+SMF 突變後，接受一天一次 160mg Repotrectinib，其 DOR 為 7.4 個月，其治療效果能改善中樞神經的穿透力⁴⁰。在 Repotrectinib 的

第一及二期臨床研究 TRIDENT-1 中，一共收錄了 33 位 ROS1 陽性的非小細胞肺癌病人，其中 11 位病人從未接受過 ROS1 抑制劑治療，22 位病人接受過 ROS1 抑制劑 (大部分為 Crizotinib) 且疾病惡化，其中共 18 位病人有中樞神經轉移⁴¹。研究結果顯示，Repotrectinib 對從未接受過 ROS1 抑制劑治療的病人 ORR 為 82%，對接受過 ROS1 抑制劑治療且疾病惡化的病人 ORR 為 55%。針對有 G2032R 基因重新排列的病人，ORR 為 40%。關於 Repotrectinib 的其他相關第二期研究仍在進行中。

結語

在非小細胞肺癌的眾多致癌基因當中，儘管 ROS1 盛行率並不高，仍有眾多針對 ROS1 基因重新排列的標靶藥物相繼被研發出來，並被證實具有良好的臨床治療效果。相關後線的治療藥物雖仍在研發當中，相信隨著基因診斷技術的進步，未來這些藥物可以給病人帶來更好的治療預後。

參考文獻

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584-94.
- Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-68S.
- Rossi G, Jocolle G, Conti A, et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:45-55.
- Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(24):9270-4.
- Azelby CM, Sakamoto MR, Bowles DW. ROS1 Targeted Therapies: Current Status. *Curr Oncol Rep* 2021;23(8):94.
- Drilon A, Jenkins C, Iyer S, Schoenfeld A, Keddy C, Davare MA. ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(1):35-55.
- Sehgal K, Patell R, Rangachari D, Costa DB. Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors. *Transl Cancer Res* 2018;7(Suppl 7):S779-86.
- Jun HJ, Johnson H, Bronson RT, de Feraudy S, White F, Charest A. The oncogenic lung cancer fusion kinase CD74-ROS activates a novel invasiveness pathway through E-Syt1 phosphorylation. *Cancer Res* 2012;72(15):3764-74.
- Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553(7689):446-54.
- Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(3):300-9.
- Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, et al. ROS1 Fusions Rarely Overlap with Other Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12(5):872-7.
- Song Z, Zheng Y, Wang X, Su H, Zhang Y, Song Y. ALK and ROS1 rearrangements, coexistence and treatment in epidermal growth factor receptor-wild type lung adenocarcinoma: a multicenter study of 732 cases. *J Thorac Dis* 2017;9(10):3919-26.
- Park S, Ahn BC, Lim SW, et al. Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1373-82.
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2022). [Accessed 2022-09-26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
- 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. *Ann Oncol* 2019;30(7):1121-6.
- Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1405-11.
- Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(7):1266-76.
- Raedler LA. Zykadia (Ceritinib) Approved for Patients with Crizotinib-Resistant ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(Spec Feature):163-6.
- Morris TA, Khoo C, Solomon BJ. Targeting ROS1 Rearrangements in Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Newer Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *Drugs* 2019;79(12):1277-86.
- Roskoski R, Jr. ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers. *Pharmacol Res* 2017;121:202-12.
- Roys A, Chang X, Liu Y, Xu X, Wu Y, Zuo D. Resistance mechanisms and potent-targeted therapies of ROS1-positive lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84(4):679-88.

24. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2613-8.
25. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4):400-9.
26. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(11):1493-500.
27. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther* 2016;15(4):628-39.
28. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem* 2016;59(7):3392-408.
29. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):261-70.
30. Facchinetti F, Loriot Y, Kuo MS, et al. Crizotinib-Resistant ROS1 Mutations Reveal a Predictive Kinase Inhibitor Sensitivity Model for ROS1- and ALK-Rearranged Lung Cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22(24):5983-91.
31. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33(9):992-9.
32. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2019;23(8):1-144.
33. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1691-701.
34. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917-27.
35. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
36. Grüllich C. Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. *Recent Results Cancer Res* 2018;211:67-75.
37. Sun TY, Niu X, Chakraborty A, Neal JW, Wakelee HA. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):e21-4.
38. Katayama R, Gong B, Togashi N, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun* 2019;10(1):3604.
39. Papadopoulos KP, Gandhi L, Janne PA, et al. First-in-human study of DS-6051b in patients (pts) with advanced solid tumors (AST) conducted in the US. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):2514.
40. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discov* 2018;8(10):1227-36.
41. Cho BC, Doebele RC, Lin J, et al. MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *J Thorac Oncol* 2021;16(3, Supplement):S174-5.

Treatment of Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer with ROS1 rearrangement Positive

Kai-Chao Chang^{1,4}, Chun-Ju Yen², Chia-Yu Kuo^{1,4}, Jen-Yu Hung^{3,4}

¹*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Siaogang Hospital,*

²*Specialist Nurse and Surgical Nurse Practitioner Office, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan,*

³*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital,*

⁴*Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 80% of all lung cancer cases, and chemotherapy was the preferred option for advanced NSCLC until the development of target therapy. ROS1 gene is one of the driver genes for NSCLC, and the incidence of ROS1 gene rearrangement is approximately 1~2%. The first ROS1 inhibitor, Crizotinib was approved by FDA for the treatment of advanced ROS1-positive NSCLC in 2016. More and more ROS1 inhibitors were developed thereafter. These ROS1 inhibitors were proved to possess better intracranial response, better objective response and better progression free survival. This review focuses on the role of ROS1 inhibitors in treating NSCLS patients with ROS1 mutation.