

## EGFR 돌연변이와 ROS1 전위를 동시에 가진 폐선암 환자의 Erlotinib 치료 1예

김민환<sup>1,2</sup>, 박예현<sup>2</sup>, 박혜정<sup>2</sup>, 지아영<sup>2</sup>, 송창호<sup>2</sup>, 진무년<sup>2</sup>, 김영주<sup>2</sup>, 김선욱<sup>2</sup>, 이중희<sup>2</sup>, 김인수<sup>2</sup>, 김혜련<sup>1,2</sup>, 김주항<sup>1,2</sup>, 조병철<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>연세암센터 중앙내과, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 내과학교실

### A Favorable Treatment Response of Erlotinib in Lung Adenocarcinoma with Concomitant Activating EGFR Mutation and ROS1 Rearrangement

Min Hwan Kim<sup>1,2</sup>, Yehyun Park<sup>2</sup>, Hye Jung Park<sup>2</sup>, Ah-young Ji<sup>2</sup>, Changho Song<sup>2</sup>, Moo-Nyun Jin<sup>2</sup>, Young Ju Kim<sup>2</sup>, Sun Wook Kim<sup>2</sup>, Jung-Hee Lee<sup>2</sup>, In-Soo Kim<sup>2</sup>, Hye Ryun Kim<sup>1,2</sup>, Joohang Kim<sup>1,2</sup>, Byoung Chul Cho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The rearrangement of c-ros oncogene 1 (*ROS1*) has been recently identified as an important molecular target in non small cell lung cancer (NSCLC). *ROS1* rearrangement and epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutation were mutually exclusive each other in previous studies, and the clinical implication of co-existence of the two genetic alterations has not been determined. We report a case of 46-year-old female never-smoker NSCLC patient whose tumor harbored *ROS1* rearrangement and *EGFR* mutation concomitantly. She had undergone curative surgery for stage IIIA NSCLC, and the recurrence in left pleura and brain occurred at 2 years after the surgery. She received several lines of chemotherapy including docetaxel plus carboplatin, erlotinib, pemetrexed, and gemcitabine. Erlotinib therapy showed a favorable treatment response with progression-free survival of 9.5 months and partial response of tumor on radiologic evaluations. This case represents a successful erlotinib treatment in a NSCLC patient with concurrent *ROS1* rearrangement and *EGFR* mutation. (**Ewha Med J 2014;37(1):46-51**)

Received September 27, 2013,  
Accepted January 14, 2014

**Corresponding author**

Byoung Chul Cho  
Division of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center & Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: 82-2-2228-8126, Fax: 82-2-393-3562  
E-mail: cbc1971@yuhs.ac

**Key Words**

c-ros oncogene 1; Epidermal growth factor receptor; Non-small-cell lung carcinoma; Erlotinib

## 서론

폐암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성 종양 중의 하나이며, 우리나라 암 관련 사망의 가장 큰 원인으로 우리나라에서 한 해에 15,000명이 폐암으로 사망한다[1]. 폐암은 조직형에 따라 소세포폐암과 비소세포폐암으로 구분되고, 최근 비소세포폐암의 종양 발생 기전에 대한 이해가 증가되면서 비소세포폐암은 같은

조직형 내에서도 종양이 가지고 있는 유전자형에 따라 세분화되고 있다[2]. 비소세포폐암의 알려진 중요한 유전자 변이로는 epidermal growth factor receptor (*EGFR*)와 v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*) 유전자의 돌연변이가 있으며, 최근에는 anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) 유전자의 전위가 전체 폐암의 4~6% 정도를 차지하는 중요한 유전자 변이로 밝혀졌고[3,4], 이에 더하여 c-ros oncogene 1 (*ROS1*)

과 rearranged during transfection (*RET*) 유전자의 전위도 비소세포폐암 발생에 기여하는 유전자 변이임이 밝혀지게 되었다[5-8]. *ROS1* 전위는 전체 비소세포폐암의 1~2%에서 보고되며, *ROS1* 전위 양성 환자에서 *ALK* 전위 양성 환자와 마찬가지로 crizotinib 치료가 우수한 효과를 나타내는 것으로 나타나[7,9], *ROS1* 전위를 가진 비소세포폐암 환자들의 임상적 의미를 규명하고, 약제에 대한 반응성과 저항기전을 연구하는 것이 중요한 과제가 되고 있다. *EGFR*, *KRAS* 돌연변이와 *ALK*, *ROS1* 전위는 기존에는 상호 배타적으로 나타나는 것으로 보고되었으나[4,7,10], 최근 드물게 *EGFR* 돌연변이와 *ALK* 전위가 동시에 나타난 증례들이 보고된 바 있으며[11-14], 아직까지 *ROS1* 전위와 *EGFR* 돌연변이가 동시에 보고된 예는 없었다. 본 증례는 *EGFR* 활성화 돌연변이와 *ROS1* 유전자 전위가 동시에 발견된 동양인 비흡연자 재발성 폐선암(adenocarcinoma) 환자의 치료 경과를 보고하고 erlotinib 치료가 긴 무진행생존기간과 증양억제 효과를 보여주었음을 보고하는 바이다.

증 례

46세 여자 환자가 오심, 구토, 식욕 부진을 호소하여 본원에 입원하였다. 흡연력 및 음주력이 없었고, 과거력에서 특이 질병력은 없었으나, 2004년 9월에 건강 검진으로 시행한 흉부 X-ray 검사에서 단일 폐종괴가 발견되어 본원을 방문하였고, 흉부전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 좌폐상엽에 3.2×2.7 cm 크기의 불규칙한 모양의 폐종괴 소견과 대동맥주위 종격동 림프절 비대 소견이 확인되었다. 환자는 기관지내시경 및 경기관지폐생검 검사(transbronchial lung biopsy)를 받았으며 병리조직 검사에서 폐선암(adenocarcinoma, acinar type)으로 진단되었다. 영상 검사에서 원격 전이 소견 없어, 환자는 2004년 9월 30일 좌상엽절제술 및 종격동 림프절 박리술을 시행 받았다. 수술 후 병리조직에서 종양의 장축 늑막 침범 소견 없으며, 기관지 절제연의 종양 침범 소견은 없었다. 박리된 8개의 림프절 중 대동맥 주변의 2개의 종격동 림프절에 종양 전이 소견 보여, 병리학적으로 폐선암 pT2N2M0 stage IIIA 진단되었다. 환자는 수술 이후 보조항암화학요법으로 vinorelbine+cisplatin 항암 치료를 6회 받았으며 수술 부위에 방사선 치료(5,040 cGy, 28회)를 받은 이후 질병재발 소견 없이 외래 추적 관찰 중이었다.

환자는 2006년 5월부터 오심, 구토, 식욕부진이 악화되어 본

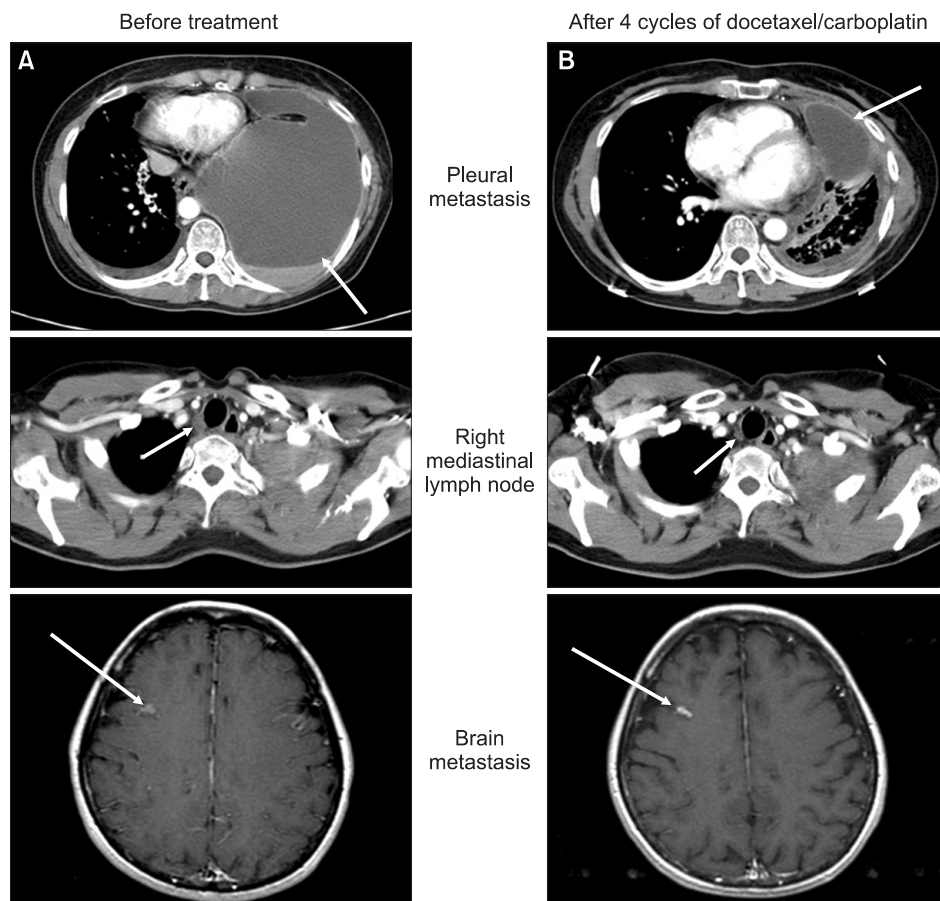
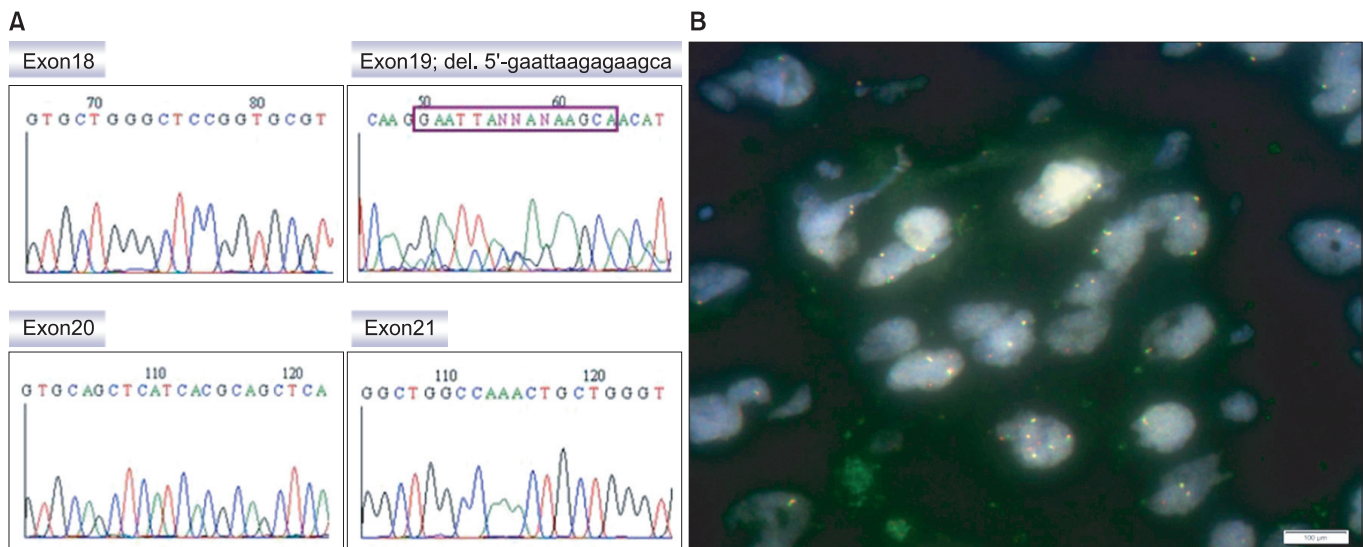


Fig. 1. The treatment response of first-line docetaxel/carboplatin chemotherapy. (A) Chest computed tomography (CT) and brain magnetic resonance imaging of the patient at the initial diagnosis of non-small-cell lung cancer recurrence show newly developed left pleural metastasis and brain metastasis. Arrows indicate representative non-small cell lung cancer lesions, and names of the lesions are described in the right side of the figure (B) On the imagings after 4 cycles of docetaxel/carboplatin chemotherapy, partial response of lung lesions are noted on chest CT.

원에 입원하였으며, 기침, 가래, 복부 불편감, 복통 증상은 없었고, 운동시 호흡곤란을 호소하였다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력 평가상 1점으로 평가되었다. 이학적 검사상 혈압 105/60 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 분당 20회/분, 체온 37.5°C이었고, 의식은 명료하였으나 전신 외관에서 만성 병색 소견 보였다. 피부는 건조하고 따뜻하였으며 비정상적인 피부 병변은 발견되지 않았다. 경부 및 액와 촉진상 비대한 우측 쇄골상 림프절이 촉진되었다. 흉부 진찰에서 흉곽은 대칭적이었으나, 좌측 폐야에 호흡음이 들리지 않았으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상이었으며, 압통은 없었다. 양 하지의 함요부종 소견은 없었다. 입원 시 말초혈액 검사에서 백혈구  $5,830/\text{mm}^3$  (호중구 73.6%, 림프구 15.3%, 단핵구 7.2%, 호산구 1.4%), 혈색소 6.7 g/dL, 혈소판  $437,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈액화학검사서 총 단백 6.4 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST와 ALT는 각각 26 IU/L, 17 IU/L이었고, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, alkaline phosphatase 77 mg/dL, BUN 7.9 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, carcinoembryonic antigen 382.61 ng/mL, CYFRA 21-1 >5,000 ng/mL였다. 혈액 응고 검사에서 PT 12.8초, aPTT 31.7초였으며 소변검사서 요당 음성, 요단백 음성이었다.

입원하여 시행한 흉부 및 복부 CT 검사에서 다량의 좌측 흉수 소견과 우측 쇄골상 림프절 및 폐문부 림프절 전이소견 보였고, 뇌 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI) 검사에서 오른쪽 전두엽과 왼쪽 두정엽에 뇌 전이 소견 보였다(Fig. 1). 전신 뼈

스캔 검사에서 전이 소견은 없었다. 환자는 입원 이후 빈혈에 대한 적혈구 수혈과 좌측 흉관 삽입술을 시행 받았으며, 입원 10일째에 뇌 전이 소견에 대해 감마나이프 수술을 시행 받았다. 조직학적 진단을 위하여 좌측 늑막 주변의 폐결절에 대해 초음파 유도 하 조직검사(ultrasound guided gun biopsy)를 받았으며, 병리 소견상 재발성 폐선암 소견이 확인되었다. 환자는 2006년 6월 19일부터 docetaxel+carboplatin (docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ +carboplatin area under the curve 5; 3주간 간격) 병합 항암화학치료를 시행 받고 특이 합병증 없이 퇴원하였다. 퇴원 시 이전 좌상엽절제술 조직에서 *EGFR* exon 18-21 유전자염기서열 분석을 시행하였으며 *EGFR* 유전자 19번 exon의 2236-2250 deletion 돌연변이 소견을 보였다(Fig. 2). 환자는 이후 총 4회의 docetaxel/carboplatin 항암화학치료를 시행 받았으며, 4회 항암 치료 이후 시행한 추적 관찰 CT에서 부분반응(partial response) 소견을 보였다(Fig. 1). 이후 추적 관찰 중 2006년 12월 6일에 뇌 MRI에서 새롭게 다발성 뇌전이 병변이 발견되어 환자는 전뇌방사선치료(10회, 총 2,500 cGy)를 받았고, 2007년 3월 22일부터 경구 erlotinib (150 mg 하루 1회, 매일 투여) 치료를 받았다. Erlotinib 2주기 투여 후 추적 영상 검사에서 부분반응 소견을 보였고(Fig. 3), 환자는 2008년 1월 5일까지 9.5개월 동안 진행 소견 없이 경구 erlotinib을 투여 받았다. 하지만 환자는 2008년 1월 5일 우측 옆구리 통증 발생하여 다시 본원 입원하였고, 흉부 CT에서 심낭 삼출액 소견이 보이고, 복부 CT에서 새로 발생한 후복막 부위 종괴로 인하여 우측 요관 폐색, 우측 수신증, 공장 폐색이 발생한 소견이 보여, 전반적



**Fig. 2.** The molecular characterization results of the patient's tumor. (A) Exon 19 deletion is noted in nucleotide sequencing of epidermal growth factor receptor (*EGFR* gene; exons 18 through 21). (B) The *c-ros* oncogene 1 (*ROS1*) rearrangement is noted in fluorescent *in situ* hybridization (FISH) assay on the patient's tumor. *ROS1* Break Apart Rearrangement FISH Probe (Abbott Molecular) was used, and FISH positivity for *ROS1* rearrangement was defined as >15% of tumor cells with a split signal (orange and green probes,  $\times 1,000$ ).

인 질병 진행이 확인되었다. 환자는 우측 요관 스텐트 삽입술, 심낭천자술, 공장 스텐트 삽입술을 받았으며, 이후 증상 호전되어 항암치료 약제 변경하여 pemetrexed 단독 치료(500 mg/m<sup>2</sup>, 3주 간격 정맥 주입)를 2008년 1월 30일부터 2주기 시행 받았다. Pemetrexed 2주기 투여 후 추적 관찰 CT에서 폐와 복부 병변은 안정 병변 소견 보였으나 전신 뼈스캔에서 새롭게 4번 흉추의 뼈전이 소견 보였고, 등의 통증이 새로 발생하여 질병 진행으로 평가 되었다. 환자는 이후 척추전이에 대해 고식적 방사선 치료 시행 받고(10회, 총 3,000 cGY), 2008년 4월 17일부터 gemcitabine 단독 치료를(매주 1,000 mg/m<sup>2</sup>씩 3주간 투여 후 1주 휴약) 8주기 시행 받았으나 2008년 8월 18일 뇌 MRI에서 뇌전이 진행 소견이 보였다. 환자는 이후 irinotecan 항암화학치료 1주기 시행 받았

으나 질병 진행 소견 보여 중단하였으며, 이전 erlotinib 치료 반응을 고려하여 *EGFR*-tyrosine kinase inhibitor (*EGFR*-TKI) 치료를 재시도하기 위해 경구 gefitinib 치료(250 mg 하루 1회, 매일 투여)를 2009년 1월 8일부터 1월 21일까지 받았으나, 치료 중 통증 및 하지 감각 저하 진행되어 시행한 척추 MRI 검사에서 뼈전이 진행을 보였다. 동시에 환자의 전신상태도 악화되어 더 항암 치료를 받지 못하였고, 뇌전으로 인한 전신 발작 발생하여 입원 치료 중 2009년 3월 26일 사망하였다(Fig. 4). 환자가 사망한 이후 *ROS1* 형광동소교잡반응검사(fluorescence in situ hybridization, FISH)를 환자의 수술 조직에서 시행하였으며, *ROS1* 유전자 전위 양성으로 나와 환자의 수술 조직에서 *EGFR* exon 19번 돌연변이와 *ROS1* 전위가 동시에 존재함이 확인되었다(Fig. 2).

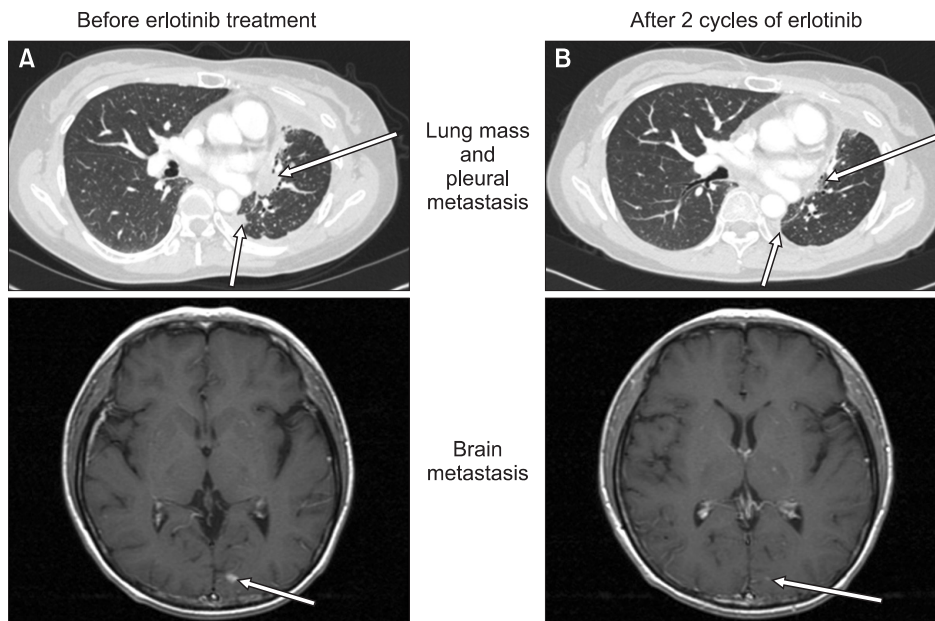


Fig. 3. The erlotinib treatment response. Comparison of chest computed tomography and brain magnetic resonance imaging of the patient (A) before and (B) after erlotinib treatment. Arrows indicate representative non-small cell lung cancer lesions, and names of the lesions are described in the right side of the (A) figure. After 2 cycles of erlotinib and whole brain radiotherapy (WBRT), the size of lung and brain metastasis are decreased

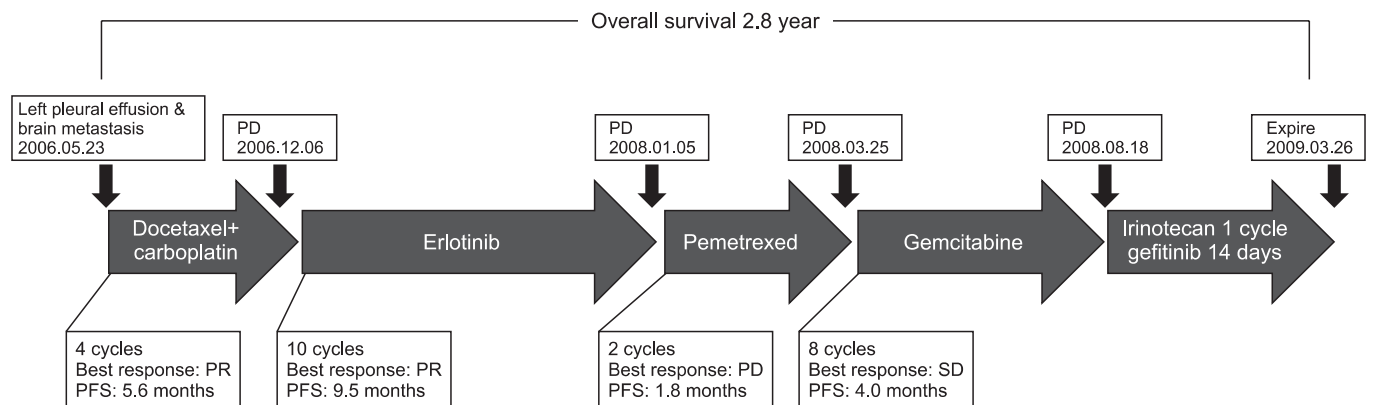


Fig. 4. Treatment courses of the patient from the initial diagnosis of recurrent non-small-cell lung cancer. PD, progression of disease; SD, stable disease; PR, partial response; PFS, progression-free survival.

## 고찰

최근 종양 생물학에 대한 이해가 증가되어 종양 형성에 관여하는 여러 가지 유전자가 밝혀지고 있으며, 특히 tyrosine kinase 단백질을 암호화하는 유전자들의 돌연변이, 유전자 증폭, 소실, 전위, 과발현 등이 여러 암종에서 암 발생기전에 중요한 역할을 하는 것이 알려지게 되었다. *ROS1*은 insulin receptor family에 속하는 수용체 tyrosine kinase로 처음에는 신경교세포종에서 전위의 존재가 밝혀졌으며, 전위된 유전자가 종양 발생 능력을 가짐이 발견되었다[11,15]. 이후 Rivoka 등[16]의 연구를 통해 다양한 비소세포폐암 세포 주에서도 *ROS1* 유전자 전위가 존재함이 보고되었고, 비소세포폐암 환자에서 *ROS1* 전위를 검사하였을 때 약 1~3%의 비소세포폐암 환자에서 발견되며, *ALK* 전위와 유사하게 비흡연자, 젊은 연령, 선암 조직형 환자에서 높은 빈도로 나타남이 보고되었다[7,17]. 특히 최근의 임상연구에서 *ROS1* 유전자 전위가 있는 비소세포폐암 환자에서 *ALK* 저해제인 crizotinib이 현저한 종양 억제 효과가 있음이 밝혀졌으며[7,9], 그 원인은 *ALK* 단백질과 *ROS1* 단백질이 kinase 부분의 단백질 서열에 상당한 유사성이 있기 때문으로 생각된다. 점차로 개인 맞춤 치료로 발전되고 있는 비소세포폐암의 치료에서 *ROS1* 전위는 새롭게 대두되고 있는 중요한 바이오마커로 중요한 연구 대상이 되고 있다.

최근 연구들에 따르면 비소세포폐암의 주요 유전자형인 *EGFR*, *KRAS* 돌연변이와 *ALK*, *ROS1* 유전자 전위는 상호 배타적으로 발견되는 것으로 보고되고 있으며[4,7], 동시에 두 가지 유전자 변이가 병합된 경우는 드물게 보고 되고 있다[11-14]. *ROS1*나 *ALK* 전위를 가진 비소세포폐암은 백금기반의 항암화학치료에 대해서는 다른 유전자형들과 비슷한 무진행생존기간과 반응률을 보이거나, gefitinib이나 erlotinib과 같은 *EGFR*-TKI 치료에는 저항성이 있는 것으로 보고 되었다[4,17]. 하지만 *EGFR* 돌연변이와 *ALK*나 *ROS1* 유전자 전위가 동시에 존재하는 종양에서 *EGFR*-TKI와 다른 항암치료제의 반응은 아직 보고된 예가 많지 않다. 현재까지 동시에 *EGFR* 돌연변이와 *ALK* 유전자 전위를 보고한 연구 중 2개의 논문에서는 좋은 gefitinib 치료 반응을 보고하였으며[11,14], 반면 다른 논문에서는 불량한 치료 반응을 보고하여 아직까지 일관된 결론은 없는 상태이다[12]. 특히 *EGFR* 돌연변이와 *ROS1* 전위가 같이 동반된 환자의 *EGFR*-TKI 치료 증례는 아직까지 보고가 없는 상태이다. 본 증례에서 환자는 erlotinib 치료를 받은 이후 종양의 부분 반응이 일어났으며 9.5개월간 치료 반응이 유지되어 단순 *EGFR* 돌연변이 양성 환자의 *EGFR*-TKI 반응과 유사한 좋은 치료결과를 보여주었다. 따라서 본 증례는 *EGFR* 돌연변이와 *ROS1* 유전자 전위가 동시에 동반된 환자에서도 좋은 *EGFR*-TKI 치료 반응이 나타날 수 있음을 시사하는 첫 예라고 할 수 있다.

또한 *ROS1*이나 *ALK* 전위를 가진 비소세포폐암은 pemetrexed

치료에 대해 우수한 치료반응을 나타내는 것으로 보고되었으며, 그 기전은 *ALK* 전위 양성 종양에서 thymidylate synthase의 발현이 낮은 것이 이유로 제시되고 있다[18-20]. 그러나 본 증례에서는 pemetrexed 2주기 치료 이후 바로 뼈 전이가 진행되어 치료반응이 좋지 않게 나타났으며, 그 원인은 *EGFR* 돌연변이가 동반되어 종양의 특성이 달랐기 때문일 수도 있고, 당시의 환자 전신 상태가 불량하여 항암치료가 지연되어 시행되었기 때문에 충분히 pemetrexed 치료의 효과가 나타나지 않았을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

전이성 및 재발성 비소세포폐암 환자의 전체생존기간은 기존의 백금기반의 세포독성 항암치료를 사용한 연구에서는 8~10개월로 보고되었으나[9], 최근 유전자형에 맞는 표적 치료제를 사용한 비소세포폐암 환자들에서 개선된 예후가 보고되고 있다[21]. *EGFR*-TKI를 시험한 임상연구들에서 gefitinib이나 erlotinib을 투여받은 *EGFR* 돌연변이 양성 환자들의 무진행생존기간은 6~9개월, 반응률은 60~90%로 나타나며, 전체 생존 기간은 20~30개월 정도로 나타났다[21]. 또한 *ALK* 유전자 전위 양성 환자에서 crizotinib 치료를 시행한 3상 연구에서 전체생존 기간은 기존보다 긴 20~23개월 정도로 나타났으며, 후향적 분석에서도 crizotinib이 기존 치료에 비해 전체생존기간을 연장한 것으로 보고되었다[22,23]. 본 증례의 환자의 경우 백금기반 항암화학치료, *EGFR*-TKI, pemetrexed, gemcitabine 치료 등을 통해 재발 이후 약 2.8년의 긴 전체 생존기간이 나타났으며, *ROS1*을 표적으로 하는 치료까지 시행되었다면 더 개선된 생존기간을 보였을 가능성도 있다. 따라서 본 증례는 재발성 비소세포폐암 치료에서 *EGFR*-TKI와 항암화학치료의 임상적 이득을 보여주는 예로 생각된다.

본 증례는 비흡연자 폐선암 환자에서 드물게 *EGFR* 돌연변이와 *ROS1* 전위가 동시에 나타났으며, erlotinib 치료가 좋은 치료 결과를 나타내어 약 2.8년의 전체생존기간을 보여준 사례를 보고하는 바이다. 본 증례는 비소세포폐암 환자의 치료를 계획하고 약제반응을 예측하는 데 있어서 *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*과 같은 바이오마커의 탐색이 매우 중요한 역할을 함을 시사한다.

## 참고문헌

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45:1-14.
2. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-1104.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-*ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-566.
4. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients

- with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
- Davies KD, Le AT, Theodoro ME, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-4579.
  - Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131:1190-1203.
  - Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870.
  - Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012;22:436-445.
  - Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, Solomon BJ, Kwak EL, Clark JW, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol* 2012;30 suppl; abstr 7508.
  - Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4273-4281.
  - Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9270-9274.
  - Tiseo M, Gelsomino F, Boggiani D, Bortesi B, Bartolotti M, Bozzetti C, et al. EGFR and EML4-ALK gene mutations in NSCLC: a case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations. *Lung Cancer* 2011;71:241-243.
  - Tanaka H, Hayashi A, Morimoto T, Taima K, Tanaka Y, Shimada M, et al. A case of lung adenocarcinoma harboring EGFR mutation and EML4-ALK fusion gene. *BMC Cancer* 2012;12:558.
  - Kuo YW, Wu SG, Ho CC, Shih JY. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2010;5:2039-2040.
  - Charest A, Wilker EW, McLaughlin ME, Lane K, Gowda R, Coven S, 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. *Cancer Res* 2006;66:7473-7481.
  - Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-381.
  - Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:2364-2370.
  - Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Baron AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2011;6:774-780.
  - Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Tanaka K, Terashima M, Nishio K, et al. Successful long-term treatment with pemetrexed of NSCLC associated with EML4-ALK and low thymidylate synthase expression. *Clin Lung Cancer* 2012;13:157-159.
  - Kim HR, Shim HS, Chung JH, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with non-small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer* 2012;118:729-739.
  - Cufer T, Ovcaricek T, O'Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer* 2013;49:1216-1225.
  - Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012.
  - Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394.