

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°16 – 17/03/2026

Réarrangement ROS1

Dr Alice MOGENET – CHU, Marseille

Physiopathologie et données épidémiologiques

- Le gène *ROS-1* (c-Rosoncogene-1 ; proto-oncogène tyrosine-protéine kinase-1) code pour une protéine ayant une structure proche de celle d'ALK. Son rôle physiologique concerne la différenciation des épithéliums au cours de l'embryogenèse. Un réarrangement de ROS-1 est présent dans 1 à 2% des CBNPC. Il est plus fréquent chez les sujets jeunes, les femmes et les non-fumeurs. Concernant la présentation clinique, on retrouve un tropisme élevé des métastases ganglionnaires et cérébrales. Les patients avec CBNPC ROS1+ ont un risque accru de thrombose, microangiopathie thrombotique et coagulation intravasculaire disséminée, possiblement du fait de la production importante de mucines par ces tumeurs¹.
- Il existe un grand nombre de partenaires de fusion, les plus fréquents dans le CBNPC étant CD74 (38-54%), EZR (13-24%), SDC4 (9-13%) et SLC34A2 (5-10%). Leur rôle pronostique est encore débattu. CD74 semble être associé à de meilleures PFS et OS. De rares cas de co-mutations avec d'autres drivers oncogéniques ont été rapportés, notamment avec EGFR, ALK et KRAS^{2,3}.
- Il est recommandé de rechercher ce réarrangement dans tous les CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, quelles que soient les caractéristiques cliniques, et en cas de CBNPC épidermoïde du non-fumeur ou petit fumeur (< 10 paquets-années ou sevré depuis > 10 ans).
- L'immunohistochimie est souvent utilisée comme technique de dépistage, mais les résultats positifs ou douteux doivent obligatoirement être confirmés par une technique plus spécifique car il existe de nombreux faux-positifs. La technique FISH et la RT-qPCR sont sensibles mais ne sont plus les techniques de référence de nos jours car limitent le nombre de partenaires de fusions qui peuvent être identifiés ce qui augmente le risque de faux-négatifs. C'est donc de plus en plus souvent par NGS que la recherche de fusion ROS-1 est réalisée. Les panels modernes peuvent détecter la fusion de ROS-1 quel que soit le partenaire concerné.

Options thérapeutiques

- Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sont actifs sur les fusions ROS-1 (tableau1). Certains de ces traitements sont également des inhibiteurs de ALK (Crizotinib, Lorlatinib) mais il faut retenir que ce n'est pas vrai pour l'ensemble des molécules.

Tableau 1 : principaux TKI avec activité anti-ROS-1.

Thérapie ciblée	Taux de réponse (L1)	Survie sans progression	Survie globale	AE grade ≥3
Crizotinib	50-90%	15-23 mois	33-51 mois	23-36%
Ceretinib	62%	19 mois	24 mois	37%
Lorlatinib	62%	21 mois	-	43%
Brigatinib	-	22 mois	-	
Entrectinib	67-80%	16 mois	-	31%
Ensartinib	27%	-	-	25%
Repotrectinib	79%	36 mois	NA	29%
Taletrectinib	89%	46 mois	NA	33%
Zidesamtinib	Naïf repotrectinib 45%			8%

L1 : 1^{ère} ligne, NA : Non atteint, AE : effet indésirable

Comme pour les autres drivers oncogéniques, la résistance est inéluctable avec des mécanismes de résistance divers, les principaux étant :

- Apparition d'une mutation ponctuelle dans le domaine ROS-1-kinase, induisant une modification du site de liaison, dont la plus fréquente est la mutation G2032R. La mutation G2032R induit une résistance à plusieurs TKI (crizotinib, ceritinib, entrectinib et lorlatinib) par encombrement stérique. Le repotrectinib et le taletrectinib ont une certaine efficacité sur cette mutation.

- Activation d'autres voies de signalisation (MAPK, KIT, PI3K et EGFR notamment, mutations dans ALK, BRAF, KRAS, NRAS, ou MET, amplifications de MET) qui agissent le plus souvent comme des by-pass biologiques.

- Changements phénotypiques (transition mésenchymateuse-épithéliale, transformation en petites cellules).

Actuellement, en France, la prise en charge des patients avec CBNPC-ROS1+ métastatique peut être la suivante :

En 1^{ère} ligne :

- Essai clinique : Repotrectinib (GFPC REPOROS), Zidesamtinib (ARROS-1)
- AMM : chimiothérapie (+/-Bevacizumab)
- Option : Crizotinib (remboursement annulé par la HAS)

En 2^{ème} ligne :

- Essai clinique : Lorlatinib (essai IFCT ALBATROS), Taletrectinib (essais TRUST), [DC1.1] Zodesamtinib (ARROS-1)
- Accès précoce : Repotrectinib
- AMM : Crizotinib ou chimiothérapie

Le bénéfice de l'immunothérapie pour les CBNPC ROS-1-positifs semble faible, bien que les études sur le sujet portent sur de petits effectifs. L'utilisation de l'immunothérapie en situation péri-opératoire ou post radio-chimiothérapie paraît peu pertinente dans le CBNPC ROS1+, bien qu'aucune étude n'évalue précisément ce sujet dans ce sous-groupe rare de patients. Si elle est utilisée, il semble plus pertinent de l'associer à une chimiothérapie et éventuellement un anti-angiogénique dont l'efficacité a été suggérée par les données de l'essai IMMUNOADDICT. Une attention particulière doit être portée au risque de toxicité des traitements séquentiels immunothérapie-TKI.

A noter que l'étude observationnelle du GFPC Explore-ROS apportera des informations précieuses sur l'efficacité et la tolérance des traitements «en vie réelle», l'histoire naturelle de cette pathologie et les séquences de traitement.

Références

1.Kim, H. *et al.* A Comprehensive Comparative Analysis of the Histomorphological Features of ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma Based on Driver Oncogene Mutations: Frequent Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers than Other Genotype. *PLoS ONE* **8**, e76999 (2013). 2.Shen, L. *et al.* De Novo *EGFR* - *ALK* and *EGFR* - *ROS1* Co-Mutations in NSCLC : Clinical Characteristics, Molecular Profiling, and Treatment Outcomes From a Retrospective Analysis. *Cancer Medicine* **14**, e71084 (2025). 3.Ou, S.-H. I. & Nagasaka, M. A Catalog of 5' Fusion Partners in ROS1-Positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clinical and Research Reports* **1**, 100048 (2020).

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
ALK	Réarrangement	En cours	Neladalkib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ALKOVE_1)					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT				
	Exon 20	Oui	Amivantamab	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon) https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#</u>	1	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		oui	Sunvozertinib	AAC	Le produit n'est mis à disposition en AAC que dans les centres qui ont participé aux essais cliniques WU-KONG1 et WU-KONG28	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT05668988
						3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvoztinib	NCT03974022
						2	2	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689
						1	3	REZILIENT3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
						1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550
		Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant</u>	2				
	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant</u>	2				

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
MET		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	<u>CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire</u> : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
	altération MET chez EGFR +					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
						post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+ osimertinib vs CT	NCT05261399
						post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
NGR1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE					
ROS1	Fusion	Oui	Zidesamtinib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOROS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK	Fusion	Non			-	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116