

Молекулярно-биологические характеристики ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы

Е.В. Чернышова, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, С.С. Ларин, Н.В. Мякова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Дмитрий Сергеевич Абрамов abramovd_s@bk.ru

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома представляет гетерогенную группу зрелых Т-клеточных неходжкинских лимфом, которая характеризуется экспрессией CD30/Ki-1 и типичной транслокацией с вовлечением гена тирозинкиназы анапластической лимфомы. В последнее время большое внимание уделяют выявлению прогностических факторов течения данного заболевания. К ним относят клинические, гистологические и молекулярно-генетические особенности, связанные с активацией внутриклеточных сигнальных путей. В данном обзоре рассматриваются механизмы действия киназы анапластической лимфомы и возможные молекулярные мишени таргетной терапии.

Ключевые слова: ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, дети, киназа анапластической лимфомы, прогностические факторы, сигнальные пути, ингибиторы тирозинкиназ

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-25-31

Molecular biological characteristics of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma

E. V. Chernyshova, D. S. Abramov, D. M. Kononov, S. S. Larin, N. V. Myakova

Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitriy Rogachev;
1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

ALK-positive anaplastic large cell lymphoma is a heterogeneous group of mature T-cell non-Hodgkin lymphoma, and is characterized by CD30/Ki-1 expression. Recently, value of various prognostic factors is investigated. These include clinical, histological and molecular genetic changes associated with different signaling pathways activation. Some features of the mechanism of action of anaplastic lymphoma kinases and targeted therapies possibilities addressed in this review.

Key words: ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, children, anaplastic lymphoma kinase, prognostic factors, signaling pathways, tyrosine kinase inhibitors

Введение

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK⁺ АККЛ) представляет гетерогенную группу зрелых Т-клеточных неходжкинских лимфом с экспрессией CD30/Ki-1. ALK⁺ АККЛ впервые была выделена в самостоятельную нозологическую форму в конце 80-х годов прошлого столетия, когда в группе CD30-позитивных крупноклеточных анапластических лимфом была описана повторяющаяся транслокация t(2;5)(p23;q35) с последующей aberrантной экспрессией белка тирозинкиназы, названного впоследствии киназой анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) [1]. В структуре детской заболеваемости неходжкинскими лимфомами частота данной патологии составляет около 10–20 %. Заболеванию подвержены дети и молодые люди до 30 лет, однако встречаются случаи дебюта у пациентов старше 60 лет [2, 3].

Клиническое течение ALK⁺ АККЛ характеризуется поражением лимфатических узлов и экстранодальным

вовлечением кожи, мягких тканей, костей, легких, печени, головного мозга. У большинства пациентов ALK⁺ АККЛ диагностируют на III–IV стадии с периферической и абдоминальной лимфаденопатией, поражением костного мозга [4].

Для ALK⁺ АККЛ отмечен благоприятный прогноз. Вместе с тем существует группа пациентов, рефрактерных к проводимой терапии, в 10–20 % случаев возникают рецидивы заболевания. Таким образом, актуальными являются поиск новых молекулярных мишеней для таргетной терапии и выявление маркеров прогноза течения данного заболевания.

Морфологические и клинические факторы прогноза течения ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы

Гистологическая картина ALK⁺ АККЛ разнообразна и согласно классификации Всемирной организации здравоохранения включает 2 морфологических типа — общий (common type; рис. 1) и редкий (non common

type; рис. 2), который, в свою очередь, представлен несколькими гистологическими вариантами (по частоте встречаемости): гистиоцитарный, мелкоклеточный, смешанноклеточный (в одной пораженной зоне сочетает несколько вариантов), гигантский (напоминающий лимфому Ходжкина), саркомоподобный [4–6].

Для опухолевых клеток характерна обязательная экспрессия антигенов ALK, CD30, белков цитотоксических гранул TIA-1, гранзимов В и/или перфоринов, в большинстве случаев эпителиального мембранного антигена ЕМА и вариабельная экспрессия Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7 [7, 8]. В большинстве случаев при иммуногистохимическом исследовании на клетках опухоли не обнаруживают экспрессию пан-Т-клеточных маркеров [9].

Редкие гистологические варианты ALK⁺ АККЛ могут быть ассоциированы с худшим прогнозом течения заболевания. Так, в исследовании, охватившем 361 случай ALK⁺ АККЛ, были выделены 2 группы больных в зависимости от гистологической картины: пациенты с общим морфологическим типом (65 %) и пациенты с редким морфологическим типом опухоли, преимущественно лимфогистиоцитарным и мелкоклеточным вариантами, доля которых составила 32 %. Отмечено, что прогноз для больных с редким морфологическим типом статистически значимо хуже. Кроме того, данный морфологический тип ассоциирован с поражениями кожи и средостения. В группе пациентов с мелкоклеточным гистологическим вариантом ($n = 22$) соотношение риска рецидива лимфом оказалось в 4,7 раза выше по сравнению с общим морфологическим вариантом. Данное соотношение составляет 1,5 для группы из 9 больных с лимфогистиоцитарным вариантом [10].

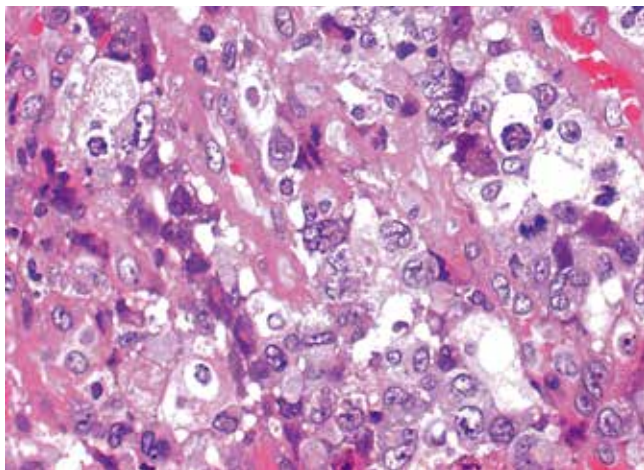


Рис. 1. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (общий тип), окраска гематоксилином и эозином, $\times 60$. Клетки опухоли крупного размера, формируют солидные поля, в лимфатическом узле распространяются интрасинусоидально и парафолликулярно. Элементы опухоли содержат обильную цитоплазму, крупное бобовидное или почковидное ядро, встречаются многоядерные клетки с расположением ядер в виде «венка» или «подковы». Клетки имеют высокую митотическую активность, большое количество атипичных фигур митозов

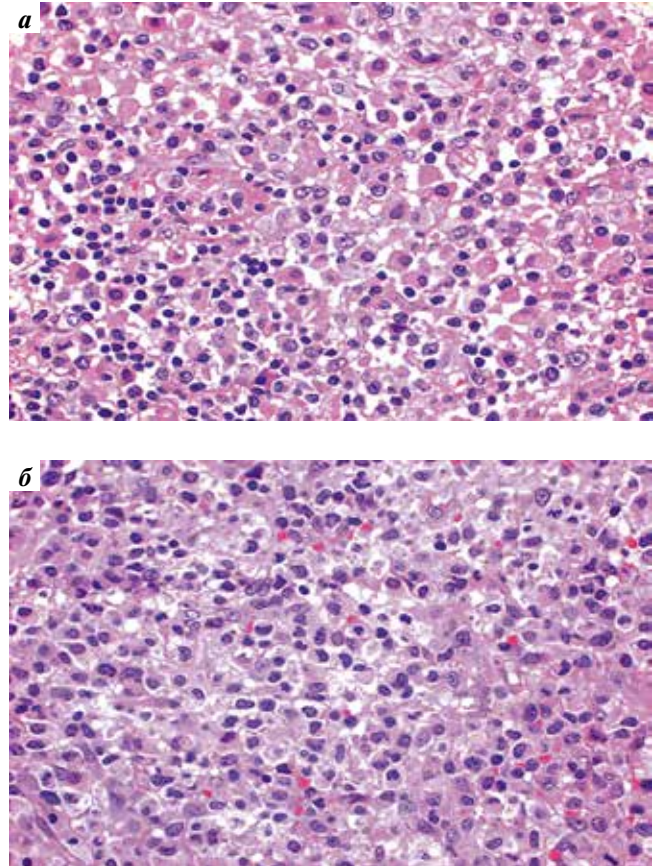


Рис. 2. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (редкий тип), окраска гематоксилином и эозином, $\times 60$: а — гистиоцитарный вариант, представляющий собой полиморфный опухолевый инфильтрат состоящий из разрозненных опухолевых клеток и примеси большого количества гистиоцитов; б — мелкоклеточный вариант, который имеет морфологическую схожесть с другими злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, клетки опухоли расположены диффузно, размер клетки не превышает размер нормального лимфоцита, нет апоптотической активности, патологические митозы отсутствуют

К клиническим факторам, связанным с худшим прогнозом и высоким риском ранних рецидивов опухоли, относят поражение средостения, кожи, висцеральное вовлечение, увеличение концентрации лактатдегидрогеназы и появление В-симптомов [11–14].

Роль киназы анапластической лимфомы в патогенезе заболевания

В конце 80-х годов прошлого столетия несколькими исследовательскими группами была описана повторяющаяся транслокация $t(2;5)(p23;q35)$ в части CD30-позитивных АККЛ [1]. В 1994 г. был детектирован продукт, которым является рекомбинантный белок рецептора тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK) и нуклеофозмина [15]. В дальнейших исследованиях обнаружено более десятка партнеров транслокаций ALK (см. таблицу) [16–25].

Рекомбинантные белки ALK вовлечены в онкогенную трансформацию клеток и обнаружены при других онкологических заболеваниях. Аберрантная экспрессия

Транслокации с участием гена *ALK* [4, 7]

Транслокация	Белок-партнер	Частота, %	Рекомбинантный белок (кДа)	Экспрессия белка в клетке	Тип опухоли
t(2;5)(p23;q35)	NPM (нуклеофозмин)	70–80	NPM-ALK (80)	Ядро, ядрышки, цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ; ALK ⁺ ДКБКЛ
t(1;2)(q25;p23)	TPM3 (тропомиозин 3)	12–18	TPM3-ALK (104)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ; MBO
t(2;3)(p23;q21)	TRK-fused gene (TFG)	2	TFG-ALK (113, 97, 85)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ
inv (2)(p23;q35)	AT1C	2	AT1C-ALK (96)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ; MBO
t(2;17)(p23;q23)	CLTC1 (белок, подобный тяжелым цепям клатрина)	2	CLTC1-ALK (250)	Цитоплазматическая гранулярная	ALK ⁺ АККЛ; ALK ⁺ ДКБКЛ; MBO
t(2;X)(p23;q11–12)	MSN (моезин)	< 1	MSN-ALK (125)	Клеточная мембрана	ALK ⁺ АККЛ
t(2;19)(p23;p13)	TPM4 (тропомиозин 4)	< 1	TPM4-ALK (95–105)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ; MBO
t(2;17)(p23;q25)	ALO17	< 1	ALO17-ALK (–)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ
t(2;2)(p23;q13) or inv(2)(p23;q11–13)	RANBP2 (RAN-связывающий белок 2)	< 1	RANBP2-ALK (160)	Ядрышки	MBO
t(2;22)(p23;q11.2)	MYH9 (тяжелая цепь немиеоцитарного миозина)	< 1	MYH9-ALK (220)	Цитоплазма	ALK ⁺ АККЛ
t(2;11;2)(p23;p15;q31)	CARS (цистеинил-тРНК-синтетаза)	< 1	CARS-ALK (130)	–	MBO
ins (3'ALK)(4q22–24)	–	< 1	–	Цитоплазматическая гранулярная	ALK ⁺ ДКБКЛ
t(2;4)(p23;q21)	SEC31L1 (гомолог SEC31)	< 1	SEC31L1-ALK (–)	Цитоплазма	MBO
inv(2)(p21;p23)	EML4	6	EML4-ALK (–)	–	НМКРЛ

Примечание. ALK – *anaplastic lymphoma kinase*; АККЛ – крупноклеточная анапластическая лимфома; MBO – миофибробластные опухоли; ДКБКЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; НМКРЛ – немелкоклеточный рак легких.

ALK была выявлена и впервые описана G. Delsol и соавт. в диффузной В-крупноклеточной лимфоме, неопластические клетки которой экспрессируют маркеры плазматических клеток (CD138), CD4, но негативны по большинству В-клеточных маркеров и CD30 [26]. Открытие в 1999 г. рекомбинантных белков TPM3-ALK, TPM4-ALK в клетках миофибробластической опухоли подтвердило предположение о вовлечении транслокаций с участием ALK в развитие данной патологии [27, 28]. Экспрессия ALK определяется в 10 % случаев в клеточном субстрате нейробластом, в клеточных линиях глиобластомы и рабдомиосаркомы [29–31]. Кроме того, в опухолевых клетках рака молочной железы показана экспрессия ALK с более агрессивным течением при детекции плейотропина [32]. Рекомбинантный белок TPM4-ALK детектируется при плоскоклеточном раке пищевода [33]. Наконец, в 6 % случаев немелкоклеточного рака легкого типичны химерные белки EML4-ALK [20].

Киназа анапластической лимфомы, также известная как CD246, относится к суперсемейству инсулиновых

рецепторов. В состав ALK входят внеклеточный лиганд-связывающий домен, содержащий глицин-богатые повторы, LDL и MAM, трансмембранный домен и цитоплазматический домен, обладающий каталитической активностью. Лигандами ALK служат плейотропин и мидкин, экспрессия которых определяет эмбриональную закладку нервной системы, миграцию нейронов и ангиогенез [34]. Физиологическая роль киназы АККЛ у взрослых до конца не изучена, однако в когорте пациентов, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназы (кризотиниб), описаны необъяснимые побочные эффекты в виде брадикардии, снижения уровня тестостерона у мужчин, нарушения зрения [35–37].

Олигомеризация киназных доменов рекомбинантных белков имитирует связывание лиганда с тирозинкиназой, являясь спусковым механизмом активации и проведения ключевых сигналов роста и пролиферации клеток. Так, сигнальные пути Ras-ERK необходимы для пролиферации, каскады *a* JAK3-STAT3 и PI3K-Akt определяют изменения фенотипа и иммортализацию клеток АККЛ [4, 38]. Далее приведены схемы основных

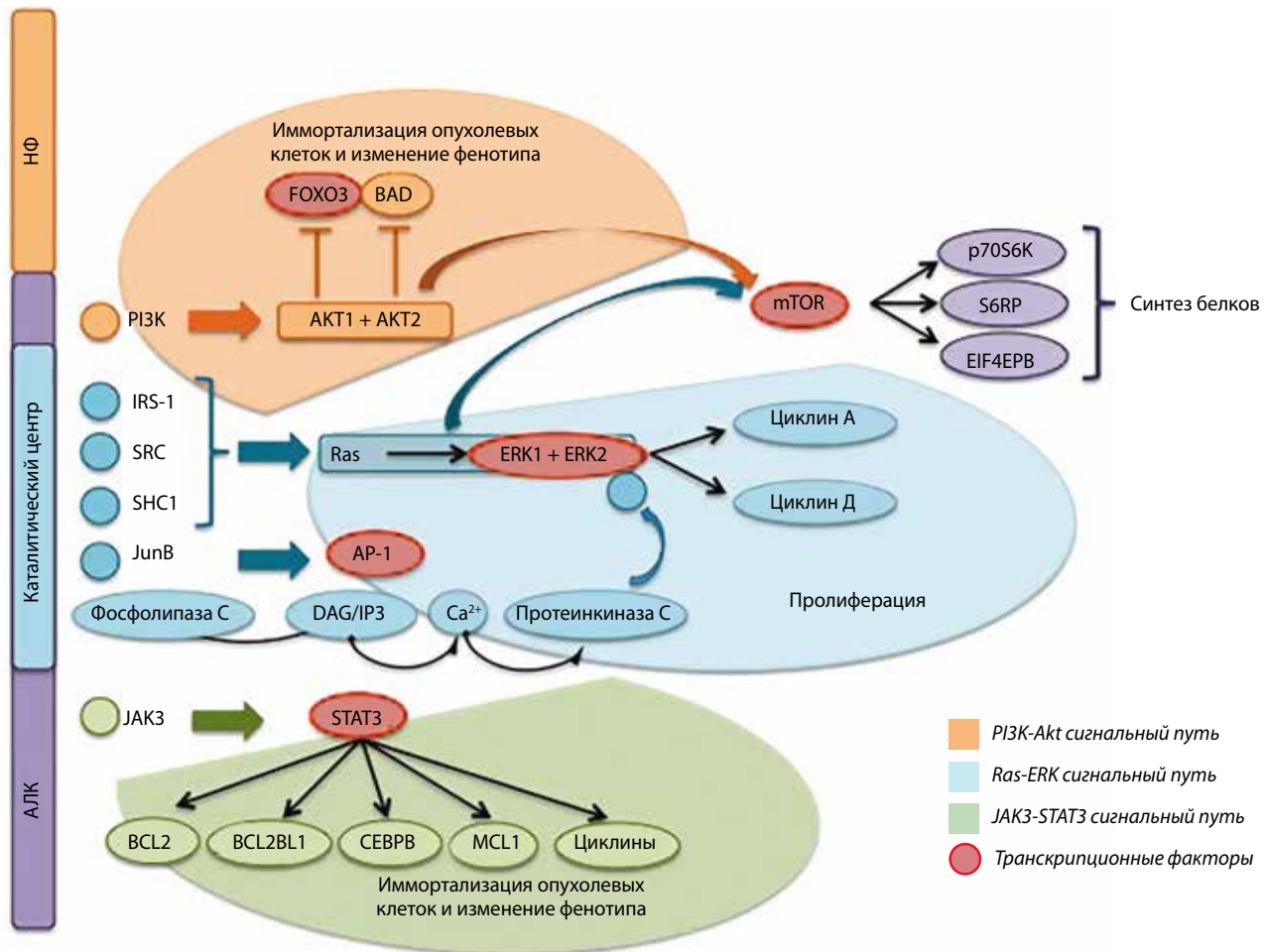


Рис. 3. Общая схема внутриклеточных сигнальных каскадов рекомбинантных белков киназы анапластической лимфомы (АЛК). НФ — нуклеофозин

внутриклеточных каскадов, участвующих в онкогенной трансформации опухолевых клеток.

JAK3-STAT3 сигнальный путь [38]. Иммортизация опухолевых клеток происходит за счет активации белков — преобразователей сигнала и активаторов транскрипции STAT3. STAT-белки фосфорилируются JAK-киназами, после чего димеризуются и двигаются к ядру, чтобы обеспечить транскрипцию антиапоптотических факторов и регуляторов клеточного цикла: BCL2, BCL2BL1, CEBPB, MCL1, циклинов (рис. 3).

Ras-ERK сигнальный путь [38]. Для запуска Ras-ERK сигнального каскада необходима стыковка нескольких адаптеров (IRS-1, SHC1, SRC) со специфическими тирозиновыми остатками тирозинкиназы ALK, после чего с комплексом молекул взаимодействует SHP2-GRB2, активируя Ras, который, в свою очередь, фосфорилирует транскрипционные факторы ERK1 и ERK2 (см. рис. 3). В результате фосфорилирования ERK1 и ERK2 инактивируется белок p21, увеличивая активность циклинов D3 и A, что в конечном итоге приводит к нерегулируемому клеточному циклу и росту. Кроме того, активация пути Ras-ERK приводит к фосфорилированию мишеней mTOR: рибосомального белка киназы S6 (p70S6K), S6 рибосомального

белка (S6RP), инактивации связывающего протеина 4E (EIF4EBP), следствием чего являются рибосомальный биогенез и синтез белков. Имеет место и прямое связывание фосфолипазы С с тирозиновым остатком ALK. Фосфолипаза С катализирует гидролиз фосфатидилинозитола до 2 молекул, являющихся вторичными мессенджерами: диацилглицерола (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3). Инозитолтрифосфат, связываясь с Ca²⁺-каналами эндоплазматического ретикулума, высвобождает из него Ca²⁺, повышая концентрацию иона в цитоплазме. Диацилглицерол в присутствии Ca²⁺ активирует протеинкиназу С (см. рис. 3).

PI3K-Akt сигнальный путь [38]. NPM1-ALK связывает регуляторную субъединицу p85 PI3K, эффекторными молекулами которой являются AKT1 и AKT2, которые инактивируют проапоптотический фактор BAD и блокируют молекулы FOXO3 путем фосфорилирования аминокислотных остатков Tyr24, Ser256, Ser319. Мишенями FOXO3 служат гены, транскрибирующие молекулы апоптоза, блокаторы G1-фазы клеточного цикла и метаболизма (см. рис. 3).

JunB сигнальный путь [39]. Запуск Ras-ERK и PI3K-Akt сигнальных каскадов является пусковым для белков семейства JunB, которые, образуя гомо- и гетеродимеры,

формируют транскрипционный фактор AP-1. Гены, ответственные за синтез белков, регулирующих пролиферативную активность и апоптоз, служат мишенями фактора AP-1. Активация JunB сигнального пути инициирует экспрессию мембранного антигена CD30 и белка GzB в клеточных культурах ALK⁺ АККЛ, что указывает на участие GzB в патогенезе этого заболевания (см. рис. 3).

Клиническое значение киназы анапластической лимфомы

ALK являются привлекательной мишенью для применения ингибиторов в силу их широкой распространенности в опухолевых тканях, в то время как экспрессия и функции тирозинкиназ ALK в нормальных тканях ограничены. Наибольший интерес в клинической практике представляет кризотиниб (PF-02341066), фармакологическое действие которого обусловлено связыванием внутриклеточного киназного домена [40]. В исследованиях *in vitro* показано дозозависимое снижение аутофосфорилирования тирозинкиназы ALK. Кризотиниб запускает апоптоз в клеточных линиях, содержащих продукты транслокаций с участием гена ALK, а именно Karpas-299 (NPM-ALK), SU-DHL-1 (NPM-ALK), NCI-H3122 (EML4-ALK) [41]. Применение кризотиниба в клинических испытаниях показало «драматическое» улучшение прогноза у пациентов с ALK⁺ немелкоклеточным раком легкого. Медиана выживаемости без прогрессирования основного заболевания составила 7,7 мес в группе терапии кризотинибом, в то время как в группе пациентов, получающих стандартную химиотерапию, этот показатель был равен 3 мес. Уровень объективного ответа составил 60 и 20 % в группах лечения кризотинибом и стандартной терапии соответственно [42]. Применение кризотиниба при рецидивах ALK⁺ АККЛ и воспалительных миофибробластических опухолях также показало убедительный эффект.

Несмотря на блестящие результаты клинических испытаний кризотиниба при ALK⁺ опухолях, у большинства пациентов возникают ранние рецидивы в течение года и развивается нечувствительность к препарату. Выделяют 2 основных механизма

возникновения резистентности к кризотинибу. Наиболее распространенной причиной являются мутации и амплификации гена *ALK*, что приводит к снижению эффективности ингибирования. Выявление мутаций в киназных доменах F1174 и I1171 в ходе терапии ALK⁺ АККЛ может являться основанием для применения ингибиторов тирозинкиназ следующих поколений [4]. Запуск альтернативных внутриклеточных каскадов опухолевыми клетками рассматривается в качестве следующего механизма развития резистентности. Активация сигнальных путей STAT3 и EMT в клетках немелкоклеточного рака легкого приводит к ускользанию опухоли от иммунного надзора [43]. Совместная терапия кризотинибом и ингибиторами STAT3 восстанавливает чувствительность резистентных к кризотинибу клеток [44]. Новые ингибиторы сигнальных путей PI3K/АКТ/mTOR индуцируют апоптоз и аутофагию клеточных линий нейробластом [45].

Заключение

ALK⁺ АККЛ представляет группу зрелых неходжкинских Т-клеточных лимфом, опухолевый субстрат которых содержит рекомбинантные белки тирозинкиназ. Драйвером опухолевой трансформации клеток служит aberrантная активация и усиление основных внутриклеточных сигнальных каскадов. Открытие рекомбинантных белков ALK и их роли в патогенезе болезни привело к всплеску интереса к применению ингибиторов тирозинкиназ, в частности кризотиниба и следующих поколений ALK-ингибиторов, в клинической практике. Вместе с тем существует группа пациентов, для которых характерно развитие ранних рецидивов и резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Целесообразным может являться совместное применение кризотиниба и других ингибиторов внутриклеточных сигнальных каскадов. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов онкогенной трансформации клетки, а также выявление и применение новых ингибиторов транскрипционных факторов, активируемых в сигнальных каскадах ALK, — перспективные направления в фармакологическом поиске новых препаратов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stein H., Mason D.Y., Gerdes J. et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66(4):848–58. PMID: 3876124.

2. Kinney M.C., Higgins R.A., Medina E.A. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(1):19–43. DOI: 10.1043/2010-0507-RAR. 1. PMID: 21204709.
3. Wright D., McKeever P., Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas

in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol* 1997;50(2):128–34. PMID: 9155693.
4. Boi M., Zucca E., Inghirami G., Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol*

- 2015;168(6):771–83.
DOI: 10.1111/bjh.13265. PMID: 25559471.
5. Benharroch D., Meguerian-Bedoyan Z., Lamant L. et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91(6):2076–84. PMID: 9490693.
6. Falini B., Bigerna B., Fizzotti M. et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas (“ALK lymphomas”) with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998;153(3):875–86. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65629-5. PMID: 9736036.
7. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008.
8. Krenacs L., Wellmann A., Sorbara L. et al. Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T- and null-cell type and Hodgkin’s disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood* 1997;89(3):980–9. PMID: 9028330.
9. Bonzheim I., Geissinger E., Roth S. et al. Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling. *Blood* 2004;104(10):3358–60. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1037. PMID: 15297316.
10. Lamant L., McCarthy K., d’Amore E. et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: Results of the ALCL99 Study. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4669–76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5411. PMID: 22084369.
11. Brugières L., Deley M.C., Pacquement H. et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998;92(10):3591–8. PMID: 9808552.
12. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97(12):3699–706. PMID: 11389005.
13. Williams D.M., Hobson R., Imeson J. et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children’s Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 2002;117(4):812–20. PMID: 12060115.
14. Le Deley M.C., Reiter A., Williams D. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008;111(3):1560–6. DOI: 10.1182/blood-2007-07-100958. PMID: 17957029.
15. Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B. et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin’s lymphoma. *Science* 1994;263(5151):1281–4. PMID: 8122112.
16. Hernández L., Pinyol M., Hernández S. et al. TRK-fused gene (TFG) is a new partner of ALK in anaplastic large cell lymphoma producing two structurally different TFG-ALK translocations. *Blood* 1999;94(9):3265–8. PMID: 10556217.
17. Touriol C., Greenland C., Lamant L. et al. Further demonstration of the diversity of chromosomal changes involving 2p23 in ALK-positive lymphoma: 2 cases expressing ALK kinase fused to CLTCL (clathrin chain polypeptide-like). *Blood* 2000;95(10):3204–7. PMID: 10807789.
18. Tort F., Pinyol M., Pulford K. et al. Molecular characterization of a new ALK translocation involving moesin (MSN-ALK) in anaplastic large cell lymphoma. *Lab Invest* 2001;81(3):419–26. PMID: 11310834.
19. Ma Z., Hill D.A., Collins M.H. et al. Fusion of ALK to the Ran-binding protein 2 (RANBP2) gene in inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37(1):98–105. DOI: 10.1002/gcc.10177. PMID: 12661011.
20. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561–6. DOI: 10.1038/nature05945. PMID: 17625570.
21. Cools J., Wlodarska I., Somers R. et al. Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34(4):354–62. DOI: 10.1002/gcc.10033. PMID: 12112524.
22. Lamant L., Dastugue N., Pulford K. et al. A new fusion gene TPM3-ALK in anaplastic large cell lymphoma created by a (1;2)(q25;p23) translocation. *Blood* 1999;93(9):3088–95. PMID: 10216106.
23. Takeuchi K., Choi Y.L., Togashi Y. et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(9):3143–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3248. PMID: 19383809.
24. Debelenko L.V., Arthur D.C., Pack S.D. et al. Identification of CARS-ALK fusion in primary and metastatic lesions of an inflammatory myofibroblastic tumor. *Lab Invest* 2003;83(9):1255–65. PMID: 13679433.
25. Panagopoulos I., Nilsson T., Domanski H.A. et al. Fusion of the SEC31L1 and ALK genes in an inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Cancer* 2006;118(5):1181–6. DOI: 10.1002/ijc.21490. PMID: 16161041.
26. Delsol G., Lamant L., Mariamé B. et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation. *Blood* 1997;89(5):1483–90. PMID: 9057627.
27. Griffin C.A., Hawkins A.L., Dvorak C. et al. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999;59(12):2776–80. PMID: 10383129.
28. Lawrence B., Perez-Atayde A., Hibbard M.K. et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol* 2000;157(2):377–84. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64550-6. PMID: 10934142.
29. Lamant L., Pulford K., Bischof D. et al. Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. *Am J Pathol* 2000;156(5):1711–21. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65042-0. PMID: 10793082.
30. Powers C., Aigner A., Stoica G.E. et al. Pleiotrophin signaling through anaplastic lymphoma kinase is rate-limiting for glioblastoma growth. *J Biol Chem* 2002;277(16):14153–8. DOI: 10.1074/jbc.M112354200. PMID: 11809760.
31. Pillay K., Govender D., Chetty R. ALK protein expression in rhabdomyosarcomas. *Histopathology* 2002;41(5):461–7. PMID: 12405914.
32. Perez-Pinera P., Garcia-Suarez O., Menendez-Rodriguez P. et al. The receptor protein tyrosine phosphatase (RPTP) beta/zeta is expressed in different subtypes of human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(1):5–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.050. PMID: 17706593.
33. Jazii F.R., Najafi Z., Malekzadeh R. et al. Identification of squamous cell carcinoma associated proteins by proteomics and loss of beta tropomyosin expression in esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(44):7104–12. PMID: 17131471.
34. Hallberg B., Palmer R.H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013;13(10):685–700. DOI: 10.1038/nrc3580. PMID: 24060861.
35. Ou S.H., Bazhenova L., Camidge D.R. et al. Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(12):2044–6. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318200f9ff. PMID: 21102269.
36. Weickhardt A.J., Rothman M.S., Salian-Mehta A. et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012;118(21):5302–9. DOI: 10.1002/cncr.27450. PMID: 22488744.
37. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1006448. PMID: 20979469.

38. Chiarle R., Voena C., Ambrogio C. et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(1):11–23. DOI: 10.1038/nrc2291. PMID: 18097461.
39. Pearson J.D., Lee J.K., Bacani J.T. et al. NPM-ALK and the JunB transcription factor regulate the expression of cytotoxic molecules in ALK-positive, anaplastic large cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(2):124–33. PMID: 21326808.
40. George S.K., Vishwamitra D., Manshour R. et al. The ALK inhibitor ASP3026 eradicates NPM-ALK+ T-cell anaplastic large-cell lymphoma in vitro and in a systemic xenograft lymphoma model. *Oncotarget* 2014;5(14):5750–63. DOI: 10.18632/oncotarget.2170. PMID: 25026277.
41. Cui J.J., Tran-Dubé M., Shen H. et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem* 2011;54(18):6342–63. DOI: 10.1021/jm2007613. PMID: 21812414.
42. Guo L., Zhang H., Shao W., Chen B. Crizotinib as a personalized alternative for targeted anaplastic lymphoma kinase rearrangement in previously treated patients with non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5491–7. DOI: 10.2147/DDDT.S91988. PMID: 26491259.
43. Cuyàs E., Pérez-Sánchez A., Micol V. et al. STAT3-targeted treatment with silibinin overcomes the acquired resistance to crizotinib in ALK-rearranged lung cancer. *Cell Cycle* 2016;1–6. DOI: 10.1080/15384101.2016.1245249. PMID: 27753543.
44. Wang Y., Wang L., Guan S. et al. Novel ALK inhibitor AZD3463 inhibits neuroblastoma growth by overcoming crizotinib resistance and inducing apoptosis. *Sci Rep* 2016;6:19423. DOI: 10.1038/srep19423. PMID: 26786851.
45. Moore N.F., Azarova A.M., Bhatnagar N. et al. Molecular rationale for the use of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in combination with crizotinib in ALK-mutated neuroblastoma. *Oncotarget* 2014;5(18):8737–49. DOI: 10.18632/oncotarget.2372. PMID: 25228590.