

ALK 阳性表达相关肿瘤 临床病理学及靶向治疗研究进展*

黄红波^a, 刘庚勋^b (解放军 163 中心医院 a. 影像科; b. 病理科, 长沙 410003)

摘要: 目前已发现多种实体瘤中存在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性表达, 与肿瘤的发生发展及预后相关。正确诊断 ALK 阳性肿瘤和判断 ALK 阳性表达的亚细胞定位对 ALK 重排的类型、肿瘤的诊断、预后判断及指导 ALK 抑制剂的个体化精准治疗具有重要意义。该文主要围绕 ALK 阳性肿瘤的临床病理特点及靶向治疗现状进行介绍。

关键词: 间变性淋巴瘤激酶; ALK 肿瘤; 靶向; 治疗

中图分类号: R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2018)02-160-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.02.044

Advances in Clinicalpathology and Targeted Therapy of ALK-positive Expression Tumor

HUANG Hong-bo^a, LIU Geng-xun^b (a. Department of Medical Imaging;
b. Department of Pathology, the 163th Hospital of PLA, Changsha 410003, China)

Abstract: It has been found that multiple solid tumors were positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK) currently. ALK might be associated with the genesis, development and prognosis of tumor. It is important to localization accurately diagnose the tumor expressed ALK and the subcellular of positive expression of ALK to underway individual precise therapy on rearrangement type of ALK, diagnosis of carcinoma and prognosis and using of ALK inhibitor. This paper mainly reviews the clinicopathological features of ALK positive tumor and its targeted treatment status.

Keywords: anaplastic lymphoma kinase(ALK); ALK tumor; target; therapy

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种受体酪氨酸激酶,最早在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)细胞株中发现^[1]。近年研究表明其基因的异常与 20 多种实体瘤的发生、发展及预后密切相关,并显示出对 ALK 抑制剂显著的临床疗效。本文主要针对 ALK 阳性表达相关肿瘤的临床病理学及靶向治疗现状进行综述。

1 ALK 阳性淋巴瘤

1.1 间变性大细胞淋巴瘤(ALK⁺ ALCL)

ALCL 是一类表达 CD30 的恶性 T 细胞淋巴瘤,常表现为浅表和腹腔淋巴结肿大伴结外累及,40% 的患者有 2 个或 2 个以上结外病变,其形态学分普通型、淋巴组织细胞型、小细胞型、霍奇金样型和混合型 5 种亚型,各亚型存在一种标志的 Hallmark 细胞,瘤细胞 ALK 亚细胞定位与融合蛋白质性质相关。伴 t(2;5)/(NPM-ALK)的 ALK 呈胞核阳性;伴 t(2;17)/(CLTC-ALK)的 ALK 呈限制性胞质颗粒状阳性;伴 t(2;X)/(MSN-ALK)的 ALK 呈胞膜阳性,有别于其它 ALKoma 阳性的表达模式。2016 版 WHO 淋巴造血系统肿瘤分类将 ALCL 分

为 ALK⁺ ALCL 和 ALK⁻ ALCL,并把 DUSP22 易位的 ALCL 从 ALK⁻ ALCL 中分组为 DUSP22⁺ ALCL。ALK⁺ ALCL 好发于儿童和 30 岁以下成人,预后较好;而 ALK⁻ ALCL 好发于中老年人,大多数患者预后较差^[2]。在 ALK⁺ ALCL 中已发现 NPM-ALK, TPM3-ALK, TFG-ALK, TPM4-ALK, MSN-ALK, AL017-ALK 和 MYH9-ALK 等 9 种 ALK 异常^[3],其中 NPM-ALK 的发生率最高。研究显示,ALK⁺ ALCL 患者无病生存率和总生存率明显高于 ALK⁻ ALCL 患者。2010NCCN 美国国立综合癌症网络(中国版)推荐成人 ALK⁺ ALCL 的一线首选临床试验或 CHOP 方案,或 HyperCVAD 与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷替,由于预后良好,在完全缓解期不需要巩固移植治疗,标准 CHOP 方案可取得与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)相当的疗效。对一线方案耐药或复发的患者,采用二线方案或新的靶向药物以改善预后,目前可用于 ALK⁺ ALCL 新的靶向药物包括 ALK 抑制剂和 CD30 单抗等。有关 DUSP22⁺ ALC 基因异常的致病机制尚不清楚,它的发现为未来探索

* 作者简介:黄红波(1967—),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤影像诊断,E-mail:453452372@qq.com。

通讯作者:刘庚勋(1967—),男,本科,副主任医师,主要从事常规病理和分子病理检测与诊断,E-mail:lgengxun@sina.com。

基因异常导致疾病发展的机制研究及寻找 ALK⁺ ALCL 诊断及治疗的生物标记物提供了方向。

1.2 ALK 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (ALK⁺ DLBCL) ALK⁺ DLBCL 具有独特临床和病理特征的罕见亚型,在 DLBCL 中 <1%,发病年龄呈青少年和老年人双峰特征,男:女=3~5:1,临床病程凶险,进展期的中位生存期 11~12 个月,儿童中位生存期 >156 个月。形态学上具有特殊的免疫母细胞或浆母细胞样的形态学特点,在分子遗传特征上,ALK⁺ DLBCL 以 t(2;17)(p23;q23)易位形成的 CLTC-ALK 融合基因为主^[4],也陆续有 NPM-ALK, SEC3IA-ALK, SQTMI-ALK 等融合基因发现的个案报道。免疫标记 ALK-CLTC 融合时亚细胞定位呈限制性胞质颗粒状着色,而 NPM-ALK 融合时呈弥漫胞质、核及核周着色,除个别病例外, B 细胞标记 (CD20, CD79a, PAX5) 不表达。因 CD20 阴性,对美罗华治疗不敏感,在采用 CHOP 或类 CHOP 方案治疗,5 年生存率仅为 25%。Wassm 等^[5]采用 Crizotinib 治疗一例复发性 B 淋巴瘤细胞淋巴瘤 (BLBCL) 取得了短期内客观缓解。2013ASH (美国高血压学会) 会议上公布了一项 Ib 期临床研究 (PROFILE 1013) ALK⁺ ALCL 和 DLBCL 的初步数据,14 例患者采用 Crizotinib 250 mg 每日二次口服治疗,9 例患者获得确认的客观缓解,其中完全缓解 (CR) 5 例,部分缓解 (PR) 4 例。另外,ALK 抑制剂治疗 ALK⁺ DLBCL 的一些小样本报道的结果也令人欣喜,通过多学科诊疗体系的协同合作,患者将会最大程度获益。

2 ALK 阳性非小细胞肺癌 (ALK⁺ NSCLC) Sada 等^[6,7]两个小组分别在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中发现 EML4-ALK 融合基因变异现象后,NSCLC 中已确定 26 种具有功能活性的 ALK 融合基因变异体类型,EML4-ALK 融合基因为最常见类型,已成为近年靶向治疗研究的新宠。ALK 基因重排阳性率不同地区和不同人种之间存在明显差异,其阳性范围为 3%~11.6%。在从未吸烟或少量吸烟的腺癌患者中 EML4-ALK 融合机率高,与 ALK⁺ NSCLC 者相比,ALK 阳性患者年龄相对年轻,预后较差。亚洲人群 ALK 基因重排在腺泡为主型腺癌发生率较高,仅极少数发生在肺鳞癌或伴黏液产生的实性型腺癌,而西方人群 ALK 基因重排多发生在伴黏液产生的实性为主型腺癌^[8]。

ALK 抑制剂克唑替尼用于局部晚期或转移性 ALK⁺ NSCLC 的一线治疗^[9],其疗效显著优于传统化疗,基于良好的效果和耐受性,克唑替尼获批治疗肺癌无疑是 NSCLC 患者靶向治疗的一项重大突破,临床近期疗效好,但大多数患者在治疗 8

~10 个月后易产生获得性耐药,其耐药机制主要包括 ALK 继发性耐药突变、ALK 融合基因扩增、旁路激活途经等类型,多项研究对解决克唑替尼耐药问题进行了探索。Viala 等^[10]发现 AP26113 等可有效解决 L119M 突变引起的耐药问题;HSP90 抑制剂可以下调 ALK 融合蛋白的表达水平,对未经克唑替尼处理或治疗后耐药的细胞均具有良好的活性;Ou 等^[11]研究表明,服用克唑替尼出现疾病进展后继续用药比停药获益明显,第二代 ALK 抑制剂 (如: Ceritinib, Alectinib, AP26113 等) 不仅对克唑替尼敏感的晚期 ALK⁺ NSCLC 患者有效,而且对克唑替尼耐药患者更是表现出强大疗效;Friboulet 等^[12]研究指出, Ceritinib 对 L1196M, G1269A, S1206Y, I1171T 等 ALK 激酶区突变引起的耐药具有显著活性;Kodama 等^[13]研究发现, Alectinib 对已知的大多数 ALK 耐药类型有效;双重抑制剂 AP26113 对绝大部分 ALK 耐药疗效显著。另一项研究证实,二代 ALK 抑制剂 LDK378 能克服 ALK 点突变 F1174 导致的耐药 ALK⁺ NSCLC 仍具有一定疗效^[14]。目前出现的二代 ALK 抑制剂等药物,可以解决一部分耐药问题,但解决耐药问题的最佳方法还有待于深入研究。

3 ALK 阳性炎性肌纤维母细胞瘤 (ALK⁺ IMT)

炎性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 是一种由梭形纤维母/肌纤维母细胞构成的特殊类型间叶肿瘤,表现为低度恶性或交界性肿瘤特点,常见于肺、肠系膜、后腹膜等部位,其它部位少见或罕见^[15]。临床症状与肿瘤发生部位相关,约 15% 的患者表现出恶性进展而死亡。新近研究显示,发生于儿童和青少年的 IMT 常伴克隆性重排,受累染色体 2P23 片段上的 ALK 基因与伙伴基因 TPM3, TPM4, SEC3ILI, CAMS, ATIC, CLTC 和 RANBP2 融合^[16],而 40 岁以上的 IMT 患者这种改变少见。由于 ALK 融合基因导致 ALK 蛋白 C 末端酪氨酸激酶区激活和过表达,应用免疫组化方法检测 ALK 蛋白上确定 IMT 中存在 ALK 基因重排最有效的手段,因 IMT 组织形态的多样化和 ALK 与不同的蛋白融合决定了免疫染色的定位。除 CLTC-ALK 呈胞质颗粒状阳性和 RANBP2-ALK 呈核膜及核周阳性外,ALK 与其它基因融合时胞质弥漫阳性。目前针对 IMT 的治疗手段主要是完整的手术切除,少数病例使用皮质甾体类和抗炎药物有效,对不能切除或远处转移的患者放疗和免疫治疗等方法效果不明确。近年相关的研究认为 ALK 阳性患者一般预后较好,ALK 阴性患者发生转移的危险性更高,ALK 作为潜在的分子治疗靶点,其抑制剂用于多次复发或无法完整手术切除病

人提供新的选择。Buttryuski 等^[17] 在一项 Crizotinib 剂量爬坡 I 期研究(NCT00585195)中入组了两例复发性 IMT 患者,1 例 RANBP2-ALK 重排患者经 Crizotinib 治疗后达到 PR,经过 5 个月的治疗后患者的肿瘤负担明显减少,手术切除后维持了 25 个月的影像学 CR;而另一例 ALK 阴性患者对 Crizotinib 治疗无效。COG 一项 I/II 期临床试验(NCT00939770)初步结果显示,入组的 6 例 ALK⁺IMT 患儿中,有 3 例获得 PR,3 例 SD,ALK 抑制剂针对 ALK⁺IMT 的靶向治疗显示出良好的疗效,目前该项研究还在进行中。

4 ALK 阳性神经母细胞瘤(ALK⁺NB) 神经母细胞瘤(NB)是婴幼儿最常见的颅外实体瘤,恶性程度高,治疗难度大,常规治疗模式下 5 年生存率低于 40%。Lamant 等^[18] 首先发现人源 NB 细胞系的 22/24 表达 ALK,并提出了 ALK 在 NB 发病机制中的作用。近年研究发现,ALK 是家族性和散发性 NB 的易感基因,以点突变和扩增两种形式参与 NB 发病,NB 中 ALK 常见的两个突变热点 F1174L 和 R1275Q,点突变的发生率 6%~8%,基因扩增频率为 1%~5%。点突变是蛋白酪氨酸激酶致癌的一种常见的基因异常形态,约占所有突变的 70%以上,功能研究表明它们可使 ALK 酶活性增高,从而引起 NB 细胞增殖增加、凋亡减少,与 NB 肿瘤发生或侵袭相关,ALK 基因突变可能是 NB 预后不良的因素之一。文献报道 ALK 蛋白在 NB 中的阳性率表达 50%以上,但关于 ALK 蛋白的过表达与临床预后之间的关系尚未定论^[19]。I/II 期临床试验(NCT00939770)初步结果显示,入组的 11 例 ALKoma 相比,Crizotinib 对 ALK⁺NB 的疗效不如人意,引发了学者关于 Crizotinib 对 ALK 扩展的 NB 是否有效以及 Crizotinib 联合其它靶向治疗是否能获得更好疗效的思考。Crizotinib 联合化疗治疗复发或难治性实体肿瘤的 I/II 期扩张试验(NCT01606878)正在进行中,其中两例家族性 NB 获得了 CR。国外研究已证实,ALK 抑制剂可使含 ALK 突变/扩增的 NB 细胞株出现细胞增殖能力下降,ALK 突变 NB 细胞株比未突变者对 ALK 抑制剂治疗更为敏感,在之后的研究中发现家族性和散发性 NB 的发生、发展是多基因参与的结果,NB 的预后不良相关的基因学改变包括:MYCN 扩增、1p 和 11q 杂合性丢失以及 17q 遗传物质的获得,存在 ALK 基因和多系体细胞改变,ALK 基因突变与 ALK 激酶活性增强及预后相关。近年有关 ALK 基因对 NB 的发生、发展起作用的同时,推测还可能会受到包括 ALK 配体以及 ALK 介导的信号通道中下游产物发生突变等

多种因素的影响。

5 ALK 阳性的 Spitz 肿瘤 Spitz 肿瘤发病年龄 2~35 岁,无明显性别差异,以青年人的下肢发病多见。组织学表现为由梭形及上皮样肿瘤细胞组成的黑色素细胞肿瘤,包括良性的 Spitz 痣、恶性潜能未定的非典型 Spitz 肿瘤和 Spitz 样恶性黑色素瘤。目前通过皮肤病理形态上鉴别惰性病或侵袭致命肿瘤仍是一个难题。Busam 等^[20] 人的研究表明,Spitz 肿瘤存在 ALK 基因融合,且具有特定的临床病理特征,除免疫标记 ALK 阳性外,所有病例经 FISH 证实有 ALK 重排,经 PCR 检测确认,Spitz 肿瘤中有 DCTN1-ALK 和 TMP3-ALK 融合,对于 ALK 阳性的 Spitz 肿瘤生物学行为和治疗,有待进一步深入探究。

6 其它少见的 ALK 阳性肿瘤 新近的研究发现,在一些常见的实体瘤中也存在 ALK 异常。Lin 等^[21] 利用外显子阵列分析技术发现 2.4% 的乳腺癌存在 EML4-ALK 融合,2.5% 的结肠癌存在 EML4-ALK 基因重排。Ren 等^[22] 发现卵巢癌中 ALK 异常(5.8%,4/69),并发现 1 例 FN1-ALK 融合。Lee 等^[23] 采用 IHC 和 FISH 方法检测 829 例肾癌患者,结果发现 1 例乳头状肾细胞癌 ALK 融合,在整体人群的发生率为 0.12%(1/829),而在乳头状肾细胞癌患者中发生率 1.9%(1/53)。Jazii 等^[24] 发现食管鳞癌中存在 TPM4-ALK 融合,因研究的病例不多,其发生率尚不确定。Murugan 等^[25] 研究显示,间变性甲状腺癌的 ALK 基因外显子存在 2 个突变点,突变率为 11%;另一研究显示^[26],2.2% 的甲状腺乳头状癌(PTC)中存在 ALK 易位,以年轻女性和弥漫硬化型 PTC 患者更常见,ALK 易位与侵袭性病理特征无关。Kim 等^[27] 发现横纹肌肉瘤、脂肪源性肿瘤、Ewing/PNETs,平滑肌肉瘤、胶质母细胞瘤和恶性黑色素瘤等软组织肿瘤中存在 ALK 基因突变,并认为这些肿瘤中 ALK 的过表达与基因扩增或拷贝数增加有关,与 ALK 的融合状态无关,采用 Crizotinib 治疗 1 例头颈部肉瘤患者,疾病稳定达 4 个月之久;Chiarle 等^[28] 报道 1 例髓外浆细胞瘤 CLTC-ALK 阳性病例,此结果与 NPM-ALK 转基因小鼠发展为浆细胞瘤的研究结果一致;宋蓉蓉等^[29] 通过免疫标记和 FISH 检测发现,6% 的前列腺癌有 ALK 基因重排,但未发现 EML4-ALK 融合基因。刘建化等^[30] 人的研究发现 HBsAg 阳性的肝癌患者中,ALK 蛋白阳性组的 OS 和 PFS 明显低于阴性组,且 COX 分析也表明 ALK 蛋白表达是影响患者 PFS 的不良预后因素,ALK 有可能成为肝癌治疗中新的分子靶点。随着检测技术的

进步,将会有越来越多的 ALK 异常在不同的实体瘤中被发现,ALK 抑制剂对 ALKoma 患者的临床疗效、耐药机制和治疗方法还需进一步的探索。

综上所述,ALK 异常与多种肿瘤的发生发展相关,针对 ALK 靶点的 ALK 抑制剂在 ALKoma 临床抗肿瘤治疗中显示出显著的疗效和应用前景,针对耐药机理和治疗方法也在不断地探索,期待更多的 ALK 靶向抑制剂在不远的将来应用于临床,相信有更多的 ALKoma 患者从 ALK 抑制剂的治疗中获益,真正实现以 ALK 异常为靶点的个体化治疗。

参考文献:

- [1] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Science, 1994, 263 (5151):1281-1284.
- [2] Cazzola M. Introduction to a review series: The 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Blood, 2016, 127 (20):2361-2364.
- [3] Gorczynski A, Prełowska M, Adam P, et al. ALK-positive cancer: still a growing entity[J]. Future Oncol, 2014, 10(2):305-321.
- [4] Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases[J]. Blood, 2003, 102(7):2568-2573.
- [5] Wass M, Behlendorf T, Schaedlich B, et al. Crizotinib in refractory ALK-positive large-cell lymphoma: a case report with a short-term response[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(3):268-270.
- [6] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153):561-566.
- [7] 曹培龙, 王凯, 王鸿雁, 等. ALK 阳性非小细胞肺癌 72 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(10):1092-1096.
Cao PL, Wang K, Wang HY, et al. Non-small cell lung cancer with EML4-ALK positive expression: a clinicopathological analysis of 72 cases[J]. J Clin Exp Pathol, 2017, 33(10):1092-1096.
- [8] 黎谢梦丹, 罗凯, 吴顺芳, 等. 华南地区非小细胞肺癌患者肿瘤组织 EGFR, ALK 和 ROS1 基因突变分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):16-18, 23.
Lixie MD, Luo K, Wu SF, et al. Mutation analysis of EGFR, ALK and ROS1 in tumor tissues of patient with non-small cell lung cancer in South of China[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32 (5):16-18, 23.
- [9] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2, 2017.
- [10] Viala M, Brossau S, Planchard D, et al. Second generation ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: systematic review[J]. Bull Cancer, 2015, 102(4):381-389.
- [11] Ou SH, Jannoe PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2):415-422.
- [12] Friboulet L, Li N, Kaiyama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung[J]. Cancer Discov, 2014, 4(6):662-673.
- [13] Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance[J]. Cancer Lett, 2014, 351(2):215-221.
- [14] Schulte JH, Schulte S, Heukamp LC, et al. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors[J]. Klin Padiatr, 2013, 225(6):303-308.
- [15] Shi H, Wei L, Sun L, et al. Primary gastric inflammatory myofibroblastic tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases[J]. Pathol Res pract, 2010, 206(5):287-291.
- [16] Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(7):957-967.
- [17] Butrynski JE, D'Adamo DH, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1727-1733.
- [18] Lamant L, Pulford D, Bischof D, et al. Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma[J]. 2000, 156(5):1711-1721.
- [19] Wang M, Zhong C, Sun Q, et al. ALK amplification and protein expression predict inferior prognosis in neuroblastoma[J]. Exp Mol Pathol, 2013, 95(2):124-130.
- [20] Busam KL, Kutzner H, Cerroni L, et al. Clinical and pathologic findings of spitz nevi and atypical spitz tumors with ALK fusions[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(7):925-933.
- [21] Lin E, Li L, Guan Y, et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(9):1466-1476.
- [22] Ren H, Tan ZP, Zhu X, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a potential therapeutic

- target in ovrtrion cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13):3312-3323.
- [23] Lee C, Park JW, Suth JH, et al. ALK-Positive renal cell carcinoma in a large serie of consecutively resected Korean renal cell carcinoma patients[J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(5):452-457.
- [24] Jazii FR, Najafi Z, Malekzadeh R, et al. Identification of squamous cell carcinoma associated proteins by proteomics and loss of beta tropomyosin expression in esophageal cancer[J]. *World Cancer Gastroenterol*, 2006, 12(44):7104-7122.
- [25] Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyrorid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13):4403-4411.
- [26] Chou A, Fraser S, Toon CW, et al. A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(5):652-659.
- [27] Kim SML, Kim MJ, Jung HA, et al. Presence of anaplastic lymphoma kinase translocation in sarcomatoid carcinoma of head and neck and treatment effect of crizotinib; A case series[J]. *Head Neck*, 2015, 37(5):E66-E69.
- [28] Chiarle R, Gong JZ, Guasparri I, et al. NPM-ALK transgenic mice spontaneously develop T-cell lymphomas and plasma cell tumors[J]. *Blood*, 2003, 101(5):1919-1927.
- [29] 宋蓉蓉, 任国平, 刘晓燕, 等. 前列腺癌间变性淋巴瘤激酶基因改变与蛋白表达及其临床意义[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(6):382-385.
- [29] Song RR, Ren GP, Liu XY, et al. Alterations of ALK gene and protein expression in prostatic cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal Pathology*, 2015, 44(6):382-385.
- [30] 刘建化, 金浩生, 田红霞, 等. HBsAg 阳性肝癌患者预后及病理因素与 ALK 基因表达的相关性研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(5):841-846.
- [30] Liu JH, Jin HS, Tian HX, et al. Status and clinical significance of ALK gene expression in HBsAg-positive hepatocellular carcinoma patients[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2016, 32(5):841-846.
- 收稿日期:2017-07-25 修回日期:2018-03-13
-
- (上接 159 页)
- Oncotarget, 2017, 85(35):58405-58416.
- [15] Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3P pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5428.
- [16] Shang X, Li G, Liu H, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals that has-circ-0005075, a new circular RNA biomarker, is involved in hepatocellular carcinoma development [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(22):e3811.
- [17] Lai Z, Yang Y, Yan Y, et al. Analysis of co-expression networks for circular RNAs and mRNAs reveals that circular RNAs has-circ-0047905, has-circ-0138960 and has-circ7690-15 are candidate oncogenes in gastric cancer[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(23):2301-2311.
- [18] Zhang J, Liu H, Hou L, et al. Circular RNA-LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16:151.
- [19] Zhang Y, Liu H, Li W, et al. Circular RNA-100269 is downregulated in gastric cancer and suppresses tumor cell growth by targeting miR-630[J]. *Aging*, 2017, 9(6):1585-1593.
- [20] Huang M, He YR, Liang LC, et al. Circular RNA has-circ-0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34):6330-6338.
- [21] Zhu X, Wang X, Wei S, et al. Has-circ-0013958: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma[J]. *FEBS J*, 2017, 284(14):2170-2182.
- [22] Yao JT, Zhao SH, Liu QP, et al. Over-expression of circRNA-100876 in non-small cell lung cancer and its prognostic value[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(5):453-456.
- [23] Tang YY, Zhao P, Zou TN, et al. Circular RNA has-circ-0001982 promotes breast cancer cell carcinogenesis through decreasing miR-143[J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(11):901-908.
- [24] Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, et al. Circular RNA circ-ABCB10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR-1271[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(7):1566-1576.
- [25] Zhong Z, Huang M, Lü M, et al. Circular RNA MYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403:305-317.
- [26] Zhong ZY, Lü MX, Chen JX. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circTCF25-miR103A-3p/miR-107-CDK6 pathway in bladder carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30919.
- 收稿日期:2018-01-05 修回日期:2018-02-23