

광범위한 골수 침범을 동반한 ALK 양성 광범위 B형 대세포림프종 2예의 세포형태학적 특징과 *CLTC-ALK* 재배열의 분자유전학적 분석

정희숙¹ · 김희진¹ · 김원석² · 김기현² · 김선희¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 내과²

Cytomorphology and Molecular Characterization of *CLTC-ALK* Rearrangement in 2 Cases of ALK-Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma with Extensive Bone Marrow Involvement

Hee-Suk Choung, M.D.¹, Hee-Jin Kim, M.D.¹, Won-Seog Kim, M.D.², Kihyun Kim, M.D.², and Sun-Hee Kim, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine and Genetics¹ and Internal Medicine², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an unusual disease entity first reported in 1997 as DLBCL with expression of full-length ALK protein. The World Health Organization classification enlists the disease as a rare variant of DLBCL. Herein we describe two cases of ALK-positive DLBCL with cytomorphologic and molecular characteristics for the first time in Korea. The patients were 35-yr-old and 24-yr-old male patients. Immunohistochemical studies on the lymph nodes revealed large sized neoplastic cells with plasmablastic differentiation, which were negative for CD30 and positive for ALK with the characteristic granular staining in the cytoplasmic region. Extensive involvement of bone marrow was observed in both cases showing large, extremely atypical cells. Fluorescence in situ hybridization and molecular studies on the bone marrow aspirate specimens led to the detection of a *clathrin (CLTC)/ALK* rearrangement. Despite aggressive chemotherapy, the patients died 15 and 17 months after the diagnosis, indicating poor prognosis of the disease entity. This is the first report demonstrating the cytomorphologic findings of ALK-positive DLBCL cells on bone marrow aspirates. (*Korean J Lab Med* 2008;28:89-94)

Key Words : Diffuse large B-cell lymphoma; ALK-positive; Cytomorphology; *CLTC-ALK*; Fluorescence in situ hybridization

서 론

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 양성 광범위 B형 대세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)은 성숙

B림프구 세포 종양 중에서 희귀한 질환 아형이다. 이 종양은 면역모세포와 유사한 형태의 대형 세포로 구성되고 ALK 염색 시 전형적인 세포질 내 과립형 염색 양상을 보이며, CD30 항원과 다른 B 혹은 T 세포와 관련된 항원을 갖지 않는 것이 특징적이다[1]. 이 종양은 1997년에 처음 보고된 이래[2], 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류법에서 “DLBCL with expression of full-length ALK”라고 명명되었다[1]. 처음에는 이 종양이 t(2;5)(p23;q35)에 의해 대부분의 역형성 대세포림프종(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)에서 관찰되는 nucleophosmin (NPM)-ALK 융합 전사물이나[3] 다른

접 수 : 2007년 12월 18일 접수번호 : KJLM2096
수정본접수 : 2008년 1월 21일
게재승인일 : 2008년 3월 12일
교신저자 : 김 선 희
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과
전화 : 02-3410-2704, Fax : 02-3410-2719
E-mail : sunnyhk@skku.edu

변이 융합 전사물보다는, 온전한 ALK (full-length ALK) 단백질을 표현하는 것으로 생각되었다[2]. 그러나 온전한 ALK 단백질은 tyrosine kinase 활성도가 결핍되어 있어 종양 형성에 기여하는 과정은 아직 밝혀지지 않았다[4, 5].

최근 들어 몇몇 ALK 양성 DLBCL에서 NPM-ALK 융합 전사물이 관찰되는 경우도 보고되었다. 그러나 이런 경우 ALK 면역조직화학염색 검사에서 세포질뿐 아니라 핵에서도 염색이 되는 양상을 보였다[6, 7]. 반면, 여러 그룹들은 t(2;17)(p23;q23)을 동반하는 DLBCL을 보고하였는데, 이들 종양은 모두 전형적인 세포질 내 과립형 ALK 염색상을 보이면서 clathrin (CLTC)-ALK 융합 전사물을 발현하였다[8-13].

저자들은 매우 크고 비전형적인 형태를 갖는 종양세포의 광범위한 골수 침범을 동반한 ALK 양성 DLBCL의 두 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

1. 증례 1

35세 남자가 다발성 림프절 종대와 흉수에 대한 추가 검사 및 평가를 위해 본원에 의뢰되었다. 환자는 2개월간의 고열, 근육통, 발한을 호소하였다. 신체검사상 만져지는 림프절이나 다른 이상 소견은 없었지만 흉부와 복부의 전산화단층촬영술(computed tomography, CT)에서 종격동, 좌측 액와부 및 신장 부근의 림프절 종대와 연조직 병변을 동반한 흉수, 그리고 경도의 간비종대가 관찰되었다. 입원 당시 환자의 전체혈구계산 소견은 혈색소 12.1 g/dL, 백혈구 $8.7 \times 10^9/L$, 혈소판 $850 \times 10^9/L$ 이었으며 비정형 세포는 관찰되지 않았다. 악성 림프종 의심 하에 액와 림프절 생검과 병기 결정을 위한 골수 검사가 시행되었다. 림프절과 골수 검사 모두에서 악성 세포의 광범위한 병발을 보여주었다. 추가적인 면역조직화학염색염색 검사 및 분자유전학 검사를 시행하여 DLBCL을 진단하였고 환자는 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP)으로 구성된 항암화학요법으로 치료 받았다. 환자는 이 항암화학요법의 8회 시행 후에 CT상에서 완전 관해 판정을 받았다. 그러나 그 후 3개월째에 환자는 요통을 호소하며 재입원하였고 당시 시행한 CT와 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)은 여러 림프절에서 악성 림프종의 재발 및 악화를 시사하는 소견을 보여주었다. 약제를 바꾸어 항암화학요법을 시행하였지만 질환은 더욱 악화되고 전신으로 파종되어 결국 초진 후 15개월 만에 환자는 사망하였다.

2. 증례 2

24세 남자 환자가 경부 종양 때문에 본원으로 의뢰되었다. 환자는 이전에 타원에서 악성 림프종으로 진단받고 이미 6차례의 CHOP과 3차례의 ifosfamide, methotrexate, etoposide, prednisolone (IMVP-16) 항암화학요법으로 치료받았다. 본원 입원 시 시행한 computed tomography corrected-positron emission tomography (PET-CT)상 좌측 경부 및 쇄골 부위에 국한된 림프절 종대를 보여주었고 골수 검사에서는 종양세포가 관찰되지 않았다. 환자는 본원에서 고용량 cyclophosphamide 치료 후 자가말초조혈모세포이식을 받았으나 종양은 이식 2개월 후 좌측 경부에서 재발하였다. 재발 시 시행한 골수 검사에서 종양세포의 광범위한 병발을 관찰할 수 있었고 PET-CT 스캔에서는 질병의 파종을 시사하는 소견을 관찰할 수 있었다. 방사선 치료와 약제를 바꿔 항암화학요법을 병행하였지만 질병은 점점 진행하여, 환자는 초진 후 17개월 만에 사망하였다.

3. 세포형태학과 면역조직화학염색검사 소견

증례 1의 골수에서 관찰된 거대한 종양세포는 뚜렷한 핵소체들을 가진 창백하고 둥근 핵에 풍부한 호염기성 세포질을 가졌으며 때때로 형질모세포 분화를 보이기도 했다(Fig. 1A). 또한 드물게는 Reed-Sternberg 세포와 형태학적으로 유사한 세포도 관찰할 수 있었다. 림프절 생검 조직에 시행한 면역조직화학염색 검사에서는 이 종양세포들이 CD45, CD79a, CD138에는 양성이고 kappa 경쇄에 약 양성인 반면 CD30에는 음성이었다. 증례 2의 림프종 재발 시 골수 도말 검사에서는 증례 1보다는 작지만 여전히 크고 기괴한 형태의 종양세포를 관찰할 수 있었는데 역시나 CD30에 음성 소견이었다. 두 증례에서 모두 ALK 단백질 발현이 관찰되었는데, 둘 다 세포질 내에 국한되고 산란 과립상으로 관찰되었으며 대체적으로 골지 부위에서 응괴를 이루는 양상을 보여주었다(Fig. 1, 2).

4. 염색체 검사와 형광동소교잡법 분석

증례 1의 골수흡인검체를 이용하여 세포 분열 자극제를 첨가하지 않고 24시간 동안 배양한 후 G-분염법으로 염색하여 중기 세포를 관찰한 결과, ALK 유전자가 위치한 염색체 2p23을 침범하지 않는, 다음과 같은 복합 이상 핵형이 관찰되었다: 87~89, XXYY, del(1)(p21)x2, t(2;12)(p14;q24,3), +6, del(6)(q21)x2, -7, -10, -13, -14, -17, -17, -17, +2~4mar[cp5]/46, XY[10]. 증례 2

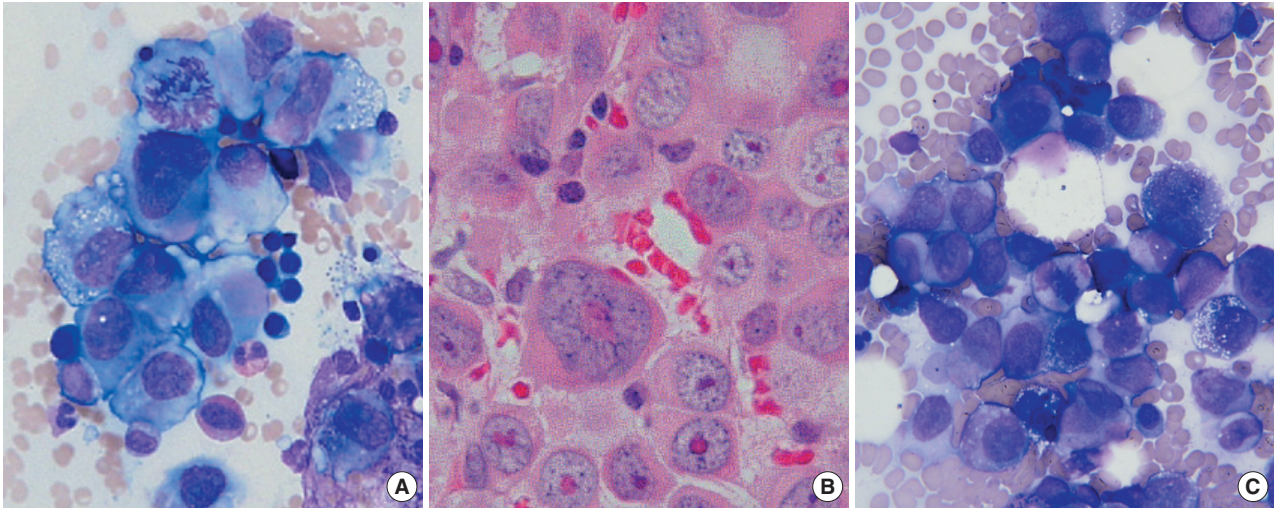


Fig. 1. (A) Bone marrow aspirate smear in Case 1 showing neoplastic cells with extremely large size and bizarre morphology (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$). (B) Bone marrow biopsy section in Case 1 showed that the bone marrow was packed with the large neoplastic cells (H&E stain, $\times 1,000$). (C) Bone marrow aspirate smear in Case 2 showing neoplastic cells with irregular morphology smaller than those in Case 1, but still large (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

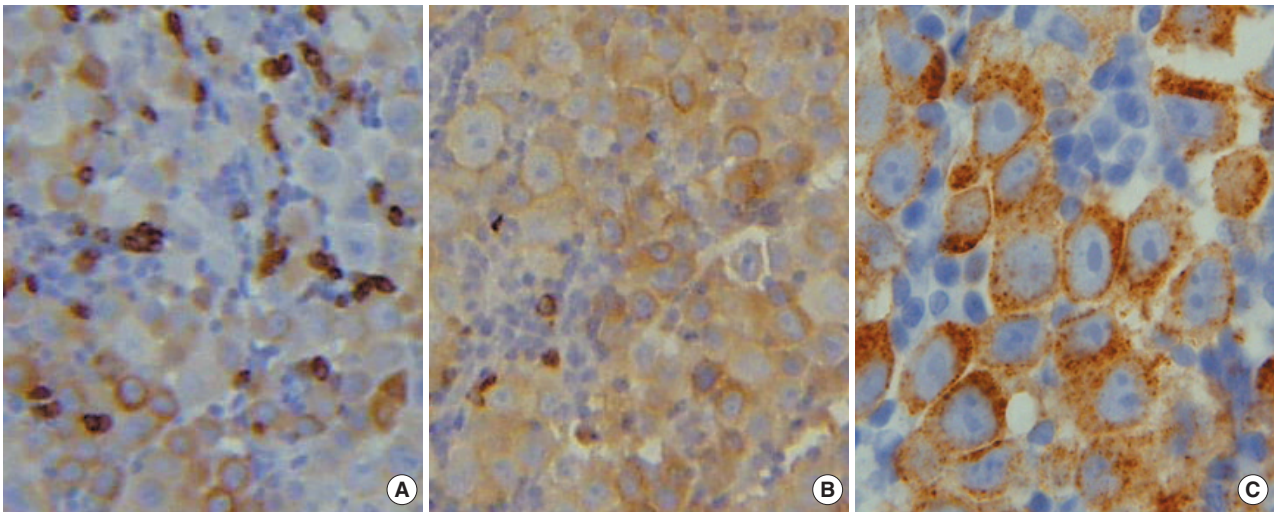


Fig. 2. Immunohistochemical stains on lymph node biopsy in Case 1. The large neoplastic cells showed positivity to CD79a ($\times 200$) (A), weak kappa restriction ($\times 200$) (B), and granular cytoplasmic positivity to ALK ($\times 1,000$) (C).

의 골수 검체 배양에서는 유사분열 세포를 관찰할 수 없었다. 또한 2p23 위치에서 *ALK* 유전자의 재배열을 확인하기 위해 이중색상 break-apart *ALK* 형광보합자(Vysis, Downers Grove, IL, USA)를 사용하여 간기 세포(interphase) 형광동소교잡법 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사를 시행하였다. 처음 FISH 결과에서는 음성 소견으로 판독되었으나 종양세포가 매우 큰 세포라는 사실을 염두에 두고 다시 판독한 결과, 증례 1의 종양세포에서 *ALK* 유전자의 재배열이 있음을 시사하는 break-apart 신호를 관찰할 수 있었다. 또한 증례 2에서는

동원체 쪽 *ALK* 유전자에 대한 탐색자 신호가 하나씩 손실되어 관찰되었고 이는 *ALK* 유전자의 5' 결손을 시사하였다(Fig. 3). 처음 판독 시 양성 소견을 보이지 않았던 세포들은 정상적인 골수조혈세포였을 것으로 생각된다.

5. 분자유전학적 분석에 의한 CLTC-ALK 융합 전사물의 검출

RNA 수준에서 CLTC-ALK 융합 전사물을 검출하기 위해, 알려진 common breakpoints를 관찰할 수 있는 시동체를 이용하

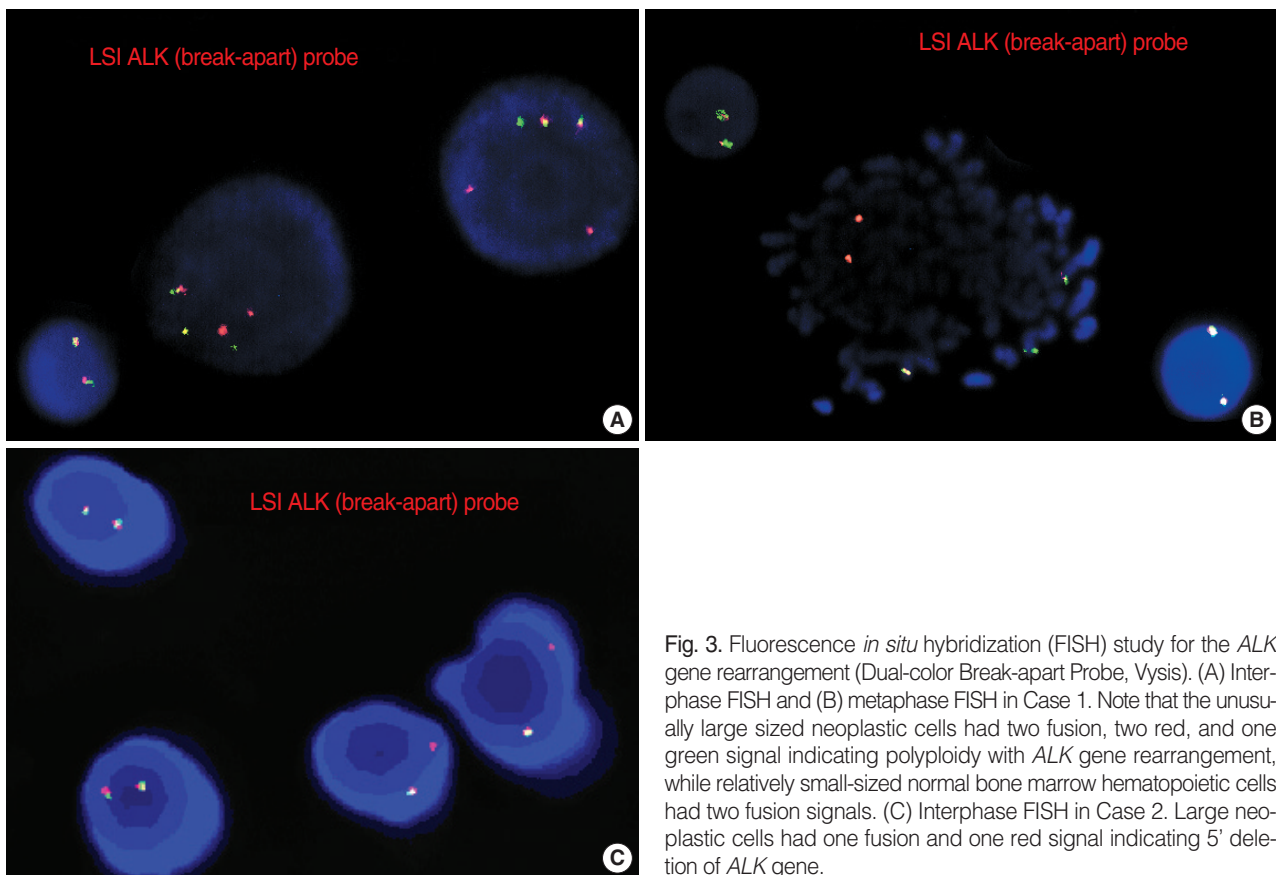


Fig. 3. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) study for the *ALK* gene rearrangement (Dual-color Break-apart Probe, Vysis). (A) Interphase FISH and (B) metaphase FISH in Case 1. Note that the unusually large sized neoplastic cells had two fusion, two red, and one green signal indicating polyploidy with *ALK* gene rearrangement, while relatively small-sized normal bone marrow hematopoietic cells had two fusion signals. (C) Interphase FISH in Case 2. Large neoplastic cells had one fusion and one red signal indicating 5' deletion of *ALK* gene.

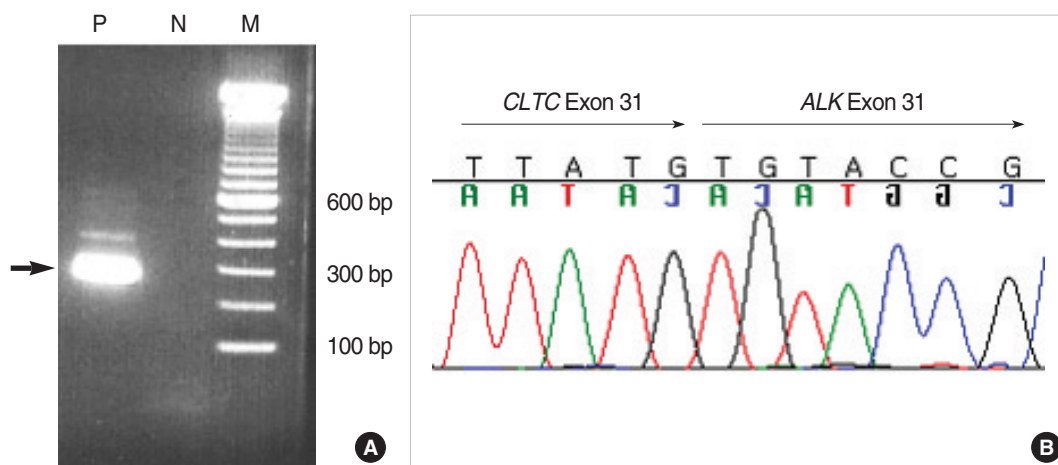


Fig. 4. (A) RT-PCR revealed a chimeric *CLTC/ALK* fusion transcript at 270 bp. N, negative control; P, patient; M, 100 bp size marker. (B) Direct sequencing analysis of RT-PCR showed that the rearrangement occurred at intron 31 of *CLTC* and intron 20 of *ALK*.

여 역전사 중합효연쇄반응법(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)을 시행하였다[14]. 골수 검체를 이용한 RT-PCR에서 두 증례 모두 *CLTC-ALK* 융합 전사물에 의한 270 bp의 증폭 산물을 관찰할 수 있었다. 또한 동일한 시동체를 이용하여 ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied

Biosystems, Foster City, CA, USA)로 융합 전사물의 염기서열 분석을 시행한 결과, *ALK* 유전자의 exon 21과 *CLTC* 유전자의 exon 31이 결합된 지점을 관찰하여, 재배열의 절단점(break-point)이 각 유전자의 intron 20과 intron 31로 추정되었으며 이는 이미 문헌에 보고된 대표적인 절단점이다(Fig. 4).

고 찰

ALK 단백질은 ALCL에서 발현되는 NPM-ALK 융합 단백질의 형태로 최초 동정되었고[15], 세포주기 조절 인자인 NPM은 이 림프종의 발병 이전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다[3]. 이후 횡문근육종[16], 신경모세포종[5], 유방암 및 흑색종 세포주 등[4] 수많은 비조혈세포 종양에서 ALK 단백질이 발현되는 것을 관찰하였다. 이러한 종양들은 모두 융합 단백질의 형태가 아닌 온전한 ALK 단백질을 생산하는데, ALK가 종양세포 내에서 내인성으로 활성화된다는 근거는 없기 때문에 온전한 ALK가 이러한 종양들에서 일차적인 종양 발생의 역할을 하기 보다는, 종양세포의 원시적 기원을 반영하는 현상으로 이해되고 있다[4, 5]. 반대로, 염증성 골수섬유모세포종양(inflammatory myelofibroblastic tumor, IMT)이라는 희귀한 질환의 경우 여러 종류의 ALK 융합 단백질이 흔히 발견되는데, 이러한 융합 단백질들이 종양의 발생에 깊이 관련된 것으로 여겨지고 있다[17]. CLTC-ALK 융합 단백질 또한 IMT에서 최초로 발견되었는데, 세포질 내 과립상 ALK 염색상을 보이는 것이 특징적이었다. CLTC-ALK 융합 단백질은 clathrin 부위가 ALK의 활성효소 영역을 구조적으로 활성화시키므로 종양의 발생 이전에 중요 역할을 하는 것으로 알려져 있다[18]. 이 융합 단백질은 이후 ALCL과 ALK 양성 DLBCL에서도 발견되었고, 이들 림프종 발생에도 주요 역할을 할 것으로 생각되고 있다[6-14].

이번 보고에서 저자들은 광범위한 골수의 침범을 동반하는 ALK 양성 DLBCL 두 증례를 기술하였다. 국내 문헌에는 이 림프종에 대한 보고가 전무한 실정이므로 우리의 두 증례가 한국에서 ALK 양성 DLBCL의 최초 보고라 할 수 있으며, 전 세계적으로도 골수 도말 검체를 이용하여 종양세포의 형태학적, 세포유전학적 특징을 보여준 최초의 보고라 할 수 있겠다. 종양세포들은 매우 크고 기괴한 형태를 지녔고 CD45, CD79a, CD138에 양성이고 kappa 경쇄 약 양성인 반면 CD30은 음성이었다. ALK 염색상은 종양세포의 세포질에 국한되어 산란 과립형으로 나타났다. 문헌에 보고된 바에 의하면, 이 종양세포는 EMA, CD138, kappa 또는 lambda 경쇄에 양성이고 CD30에는 음성이며 세포질에서 산란 과립형의 ALK 염색상을 보이는 것이 특징적이다. 또한 CD45에 양성인 경우도 약 70% 정도로, 본 증례의 결과와 일치하였다. 다만, B형 림프구 표지자인 CD20이나 CD79a에는 음성으로 나타나는 것이 일반적인데, 본 증례에서는 CD20은 음성이었으나 CD79a에 약 양성 소견을 보여 문헌과 다소 차이가 있었다[19]. FISH 검사에서는 ALK 유전자의 break-apart 신호 또는 5' 결손을 보여주었고, RT-PCR과 직접염기서열 분석

에서 CLTC-ALK 융합 단백질을 검출함으로써 ALK 유전자 재배열의 상대가 CLTC 유전자임을 증명하였다. 하지만 증례 1의 염색체 검사에서 ALK 유전자가 위치하는 염색체 띠 2p23에서는 아무런 염색체 이상을 보이지 않은 점은 주목할 만하다. 따라서 염색체 검사에만 기초하여 ALK 유전자의 재배열을 의심해볼 수는 없다 하겠다. 다만 표지자 염색체가 관찰될 경우 ALK 유전자와 연루된 재배열 분절을 포함할 가능성은 충분히 있다. 한편 증례 2의 FISH 검사에서 관찰된 ALK 유전자의 5' 결손은 이전에 보고된 적이 없는 소견으로, 그 정확한 의미를 알기는 어렵다. 다만 RT-PCR 검사를 통해 CLTC-ALK 융합 단백질의 존재는 확인하였으므로 ALK 유전자의 재배열과 5' 결손이 동반된 것으로 생각할 수 있다. 이러한 ALK 유전자 결손이 어떤 의미를 갖는지에 대해서는 알 수 없으며 추후 더 심층적인 연구가 필요할 것이라 여겨진다.

ALK 양성 DLBCL은 DLBCL의 희귀한 변이 중 하나로, 공격적인 임상 경과를 갖는 것으로 보고되고 있다[2, 19]. 본 증례들은 이전의 보고들과 유사하게, 비교적 젊은 나이의 발병과 공격적인 임상 경과 등 이 종양이 불량한 예후를 가짐을 시사하는 소견 또한 보여주고 있다. 이 종양세포의 드문 발생 빈도나 비전형적인 형태 및 면역표현형으로 인해 ALK 양성 DLBCL의 진단은 쉽지 않으며, 면역조직화학염색, 염색체, FISH, 그리고 분자유전학적 검사 등 총체적인 검사 과정을 거쳐야만 진단이 가능하다. 또한 다른 림프종이나 암으로 오진할 가능성마저 있어 검사 결과를 판독하는 의료진은 특히 이 질환에 대한 인지를 갖고 있어야 한다. 그리고 향후 더 많은 증례들을 공유함으로써 이 희귀한 질환을 현재보다 더 잘 특징 지우고 환자들을 어떻게 치료할지 결정하는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 양성 광범위 B형 대세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)은 1997년에 “DLBCL with expression of full-length ALK”라는 명칭으로 최초 보고된 드문 질병이다. 세계보건기구는 이 질환을 DLBCL의 희귀 아형으로 분류하였다. 이에 저자들은 ALK 양성 DLBCL의 세포형태학적, 분자유전학적 특징을 잘 보여 주는 두 증례를 국내 최초로 보고하고자 한다. 두 증례는 35세와 24세의 남자 환자들이었다. 림프절 조직에 시행한 면역조직화학염색에서 형질모세포 분화를 보이는 대형 림프종 세포가 관찰되었고, 이 세포들은 CD30 염색에는 음성인 반면 ALK 염색에는 세포질에서 특징적인 과립형 염색상을 나타내었다. 두 증례 모두

대형의 비전형적인 세포가 광범위하게 골수를 침범하고 있었다. 골수 검체를 이용한 형광동소교잡법과 분자유전 검사 결과 *clathrin (CLTC)/ALK* 재배열을 관찰할 수 있었다. 공격적인 항암화학요법의 시행에도 불구하고 환자들은 각각 초진 후 15개월, 17개월만에 사망하여 이 질환의 불량한 예후를 보여주었고 본 증례들은 골수 도말에서 ALK 양성 DLBCL의 세포형태학적 소견을 보여준 최초 보고라 할 수 있다.

참고문헌

- Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- Delsol G, Lamant L, Mariame B, Pulford K, Dastugue N, Brousset P, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation. *Blood* 1997;89:1483-90.
- Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263:1281-4.
- Dirks WG, Fahnrich S, Lis Y, Becker E, MacLeod RA, Drexler HG. Expression and functional analysis of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in tumor cell lines. *Int J Cancer* 2002;100:49-56.
- Lamant L, Pulford K, Bischof D, Morris SW, Mason DY, Delsol G, et al. Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. *Am J Pathol* 2000;156:1711-21.
- Adam P, Katzenberger T, Seeberger H, Gattenlohner S, Wolf J, Steinlein C, et al. A case of a diffuse large B-cell lymphoma of plasmablastic type associated with the t(2;5)(p23;q35) chromosome translocation. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1473-6.
- Onciu M, Behm FG, Downing JR, Shurtleff SA, Raimondi SC, Ma Z, et al. ALK-positive plasmablastic B-cell lymphoma with expression of the NPM-ALK fusion transcript: report of 2 cases. *Blood* 2003;102:2642-4.
- Bubala H, Maldyk J, Wlodarska I, Sonta-Jakimczyk D, Szczepanski T. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:649-53.
- Chikatsu N, Kojima H, Suzukawa K, Shinagawa A, Nagasawa T, Ozawa H, et al. ALK+, CD30-, CD20- large B-cell lymphoma containing anaplastic lymphoma kinase (ALK) fused to clathrin heavy chain gene (CLTC). *Mod Pathol* 2003;16:828-32.
- De Paepe P, Baens M, van Krieken H, Verhasselt B, Stul M, Simons A, et al. ALK activation by the CLTC-ALK fusion is a recurrent event in large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102:2638-41.
- Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, Lestou VS, Harris NL, Muller-Hermelink HK, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood* 2003;102:2568-73.
- Gesk S, Gascoyne RD, Schnitzer B, Bakshi N, Janssen D, Klapper W, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with ALK-Clathrin fusion belongs to the spectrum of pediatric lymphomas. *Leukemia* 2005;19:1839-40.
- McManus DT, Catherwood MA, Carey PD, Cuthbert RJ, Alexander HD. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma of the stomach associated with a clathrin-ALK rearrangement. *Hum Pathol* 2004;35:1285-8.
- Touriol C, Greenland C, Lamant L, Pulford K, Bernard F, Rousset T, 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;95:3204-7.
- Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol* 2004;199:330-58.
- Falini B, Bigerna B, Fizzotti M, Pulford K, Pileri SA, Delsol G, et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas ("ALK lymphomas") with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998;153:875-86.
- Falini B and Mason DY. Proteins encoded by genes involved in chromosomal alterations in lymphoma and leukemia: clinical value of their detection by immunocytochemistry. *Blood* 2002;99:409-26.
- Bridge JA, Kanamori M, Ma Z, Pickering D, Hill DA, Lydiatt W, et al. Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol* 2001;159:411-5.
- Reichard KK, McKenna RW, Kroft SH. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2007;20:310-9.