



· 论 著 ·

11例成人炎性肌纤维母细胞瘤的临床特征分析

刘欣¹, 张晓伟¹, 王惠杰¹, 王春萌², 陈勇², 王坚³, 罗志国¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院骨与软组织外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
3. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 炎性肌纤维母细胞瘤是一类罕见的中间型间叶源性肿瘤, 多见于儿童, 偶可发生于青少年。手术是主要的治疗方法, 化疗和放疗通常无效。该研究对11例成人炎性肌纤维母细胞瘤患者的临床病理特征进行了回顾性分析。**方法:** 2013年2月—2017年11月经复旦大学附属肿瘤医院病理科确诊, 于复旦大学附属肿瘤医院诊治的成人炎性肌纤维母细胞瘤患者共11例。收集其临床资料、病理资料, 对治疗及预后等情况进行分析。**结果:** 在11例患者中, 男性5例(45%), 女性6例(55%), 中位年龄39岁(24~74岁)。原发病灶位于肺部者2例(18%), 位于腹膜后者2例(18%), 位于腹盆腔者7例(64%)。其中4例患者为腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞性肉瘤。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)免疫组织化学分析阳性率为82%(9/11), ALK基因重排阳性率为86%(6/7)。7例接受了ALK抑制剂克唑替尼(crizotinib)治疗的ALK阳性晚期患者中, 缓解率为86%, 中位无进展生存期为20.8个月(95%CI: 7.6~34.0个月)。**结论:** 克唑替尼治疗ALK阳性成人晚期炎性肌纤维母细胞瘤和上皮样炎性肌纤维母细胞性肉瘤患者具有非常高的缓解率和较长的缓解时间。这提示ALK信号通路在成人炎性肌纤维母细胞瘤的发生、发展过程中可能起着重要的作用, 值得进一步研究。

[关键词] 炎性肌纤维母细胞瘤; 上皮样炎性肌纤维母细胞性肉瘤; 间变性淋巴瘤激酶; 克唑替尼

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.06.005

中图分类号: R73-37 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)06-0424-05

Clinical analysis of eleven adult patients with inflammatory myofibroblastic tumor LIU Xin¹, ZHANG Xiaowei¹, WANG Huijie¹, WANG Chunmeng², CHEN Yong², WANG Jian³, LUO Zhiguo¹ (1. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Bone and Soft Tissue Sarcomas, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LUO Zhiguo E-mail: luozhiguo88@163.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare mesenchymal malignancy which occurs primarily in children and adolescents. Complete surgical resection is the major treatment, and conventional chemotherapy and radiotherapy are usually invalid. In this study, we retrospectively analyzed the clinical and pathological features of eleven patients with adult IMT. **Methods:** A total of eleven patients with adult IMT were enrolled into this study between Feb. 2013 and Nov. 2017 in Fudan University Shanghai Cancer Center. The clinical and pathological data, treatment and prognosis were analyzed. **Results:** Among the eleven patients with adult IMT, five patients were male (45%), six patients were female (55%), and the median age was 39 years (24-74 years). The primary tumor located in the lung was found in two patients (18%), two cases (18%) in the retroperitoneum, and seven cases (64%) in the abdominopelvic region. Four cases were abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma

(EIMS). The positive rate of anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) immunohistochemical expression was 82% (9/11), and the positive rate of *ALK* translocation was 86% (6/7). Seven patients with *ALK*-positive advanced disease received the treatment of crizotinib, the response rate was 86%, and the median progression-free survival (PFS) was 20.8 months (95% CI: 7.6 months-34.0 months). **Conclusion:** The treatment of crizotinib in adult patients with *ALK*-positive advanced IMT and EIMS resulted in very high response rate and long-term PFS, which suggested that *ALK* signaling pathway may play an important role in the development of adult IMT. It deserves further investigation.

[**Key words**] Inflammatory myofibroblastic tumor; Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma; Anaplastic lymphoma kinase; Crizotinib

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是一类罕见而独立的中间型软组织肿瘤, 起源于肌纤维母细胞, 伴有炎性细胞 (主要是淋巴细胞和浆细胞) 浸润。过去认为该病是一种反应性炎性增生性病变^[1-2]。2002年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将IMT定义为“由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成的, 常伴大量浆细胞和 (或) 淋巴细胞的一种肿瘤”。IMT主要发生于儿童和青少年, 平均发病年龄为10岁左右, 但在任何年龄都可能发生。女性略多见^[2]。

近年来研究证实, 约50%的IMT患者有位于染色体2p23的间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 基因重排和表达。在其余的IMT中, 还观察到非经典通路引起的*ALK*基因融合, 提示*ALK*信号通路在大部分IMT肿瘤中起着重要作用^[3-4]。这些基因异常表明IMT在本质上是一种克隆性、肿瘤性增生。

成人IMT更为罕见, 相关报道较少。新近文献报道了一种高侵袭性的类型, 即上皮样炎性肌纤维母细胞性肉瘤 (epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS), 然而其临床和病理特征尚不十分清楚。本研究回顾性分析了复旦大学附属肿瘤医院2013年2月—2017年11月期间收治的11例成人IMT患者的临床病理资料, 并结合国内外相关文献分析其临床病理特点、治疗及预后转归等。

1 资料和方法

2013年2月—2017年11月经复旦大学附属肿瘤医院病理科确诊, 于复旦大学附属肿瘤医院

诊治的成人IMT患者共11例。收集其临床及病理资料、治疗及预后等情况进行分析。涉及到疗效评价时, 按实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1) 进行评价, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD); 以CR+PR计算有效率 (response rate, RR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率 (disease control rate, DCR)。按美国国立癌症研究所不良事件通用术语 (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTC4.0) 评定不良反应。自开始治疗到患者出现肿瘤进展或死亡的具体时间为无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。应用SPSS 15软件进行相关数据的统计学分析。

2 结果

2.1 临床特点

患者的基线临床特征见表1。在11例成人IMT患者中, 男性5例 (45%), 女性6例 (55%); 年龄范围24~74岁, 中位年龄39岁; 东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分0分者2例 (18%), ECOG 1分者8例 (73%), ECOG 2分者1例 (9%)。原发病灶位于肺部者2例 (18%), 位于腹膜后者2例 (18%), 位于腹腔者7例 (64%)。6例 (55%) 患者原发病灶进行了根治性手术切除, 4例 (36%) 患者原发病灶接受了姑息性手术治疗, 1例 (9%) 患者因腹腔广泛病变无法行手术治疗。在6例接受根治性手术治疗的患

者3例(50%),术后单纯局部复发的患者2例(33%),术后远处转移(腹盆腔原发,术后出现肝转移)的患者1例(17%)。4例接受姑息性手术治疗的患者原发病灶均位于腹盆腔,其中3例患者因腹盆腔病变范围广泛行姑息性手术,1例患者手术时已有肺、骨、纵隔淋巴结转移,同时可见左心房和肺静脉癌栓。

不是所有的患者都进行了肿瘤标志物的检测,但我们在2例IMT患者中,观察到糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平的中度升高(180 U/mL左右),并且升高的水平和疾病相关。

2.2 病理特征

所有患者均进行了ALK蛋白水平或基因重排的检测。ALK免疫组织化学分析的阳性率为82%(9/11),ALK基因重排的荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测阳性率为86%(6/7)。ALK免疫组织化学和基因重排检测结果的符合率为100%(7/7)。ALK免疫组织化学分析阴性的2例患者中,1例为腹盆腔原发的36岁女性患者,1例为肺部原发的50岁男性患者,均接受了根治性手术治疗,且术后均未出现复发转移。ALK免疫组织化分析阳性的9例患者中,接受根治性手术治疗的患者4例(44%),未手术或姑息性手术治疗的5例(55%)。

11例IMT患者中,4例患者为腹腔EIMS。其中男性2例,女性2例,中位年龄为33岁(25~74岁),ALK免疫组织化学(4/4)和基因重排(2/2)的阳性率均为100%。这4例EIMS患者均因病变广泛而无法行根治性手术切除。

2.3 治疗

11例成人IMT患者中,3例患者根治术后处于无病生存状态,无病生存期(disease-free survival, DFS)分别为2.7、2.8和4.0年。8例晚期患者中,4例患者为姑息性术后残留,1例患者因病变广泛无法手术,3例患者为术后出现复发转移(术后至复发转移时间分别为7.0、7.5和8.7个月)。其中有2例晚期患者病程中接受了化疗(分别为多柔比星单药和紫杉醇+卡铂方案),1例患者在病理未明确时口服甲磺酸伊马替尼治

疗,疗效均为PD;1例晚期患者接受了放疗,但行两次放疗后无法耐受。

表1 11例成人IMT患者的基线特点

Tab. 1 Baseline characteristics of eleven adult patients with IMT

Clinical characteristics	Number (N=11)	Percentage/%
Age/year		
< 40	6	55
≥40	5	45
Gender		
Male	5	45
Female	6	55
ECOG PS		
0	2	18
1	8	73
2	1	9
Primary tumor site		
Lung	2	18
Retroperitoneum	2	18
Abdominopelvic region	7	64
Surgery		
Radical surgery	6	55
Palliative surgery	4	36
No surgery	1	9

PS: Performance status

8例晚期患者中,ALK免疫组织化学(8/8)和基因重排(5/5)检测的阳性率均为100%。7例ALK阳性晚期IMT患者接受了ALK抑制剂克唑替尼(crizotinib)治疗,剂量为200~250 mg口服,每天2次。这7例患者的具体临床特点和疗效见表2。7例患者中,PR 6例(86%),PD 1例(14%),没有CR和SD患者。RR和DCR均为86%(6/7)。4例EIMS患者中,3例PR(75%),1例PD(25%)。克唑替尼治疗后肿瘤缓解的1例患者的CT图像见图1,这例患者至今已口服克唑替尼治疗4年余。克唑替尼治疗的不良反应可耐受,没有Ⅲ/Ⅳ度不良反应发生,最主要的不良反应为乏力、恶心、腹泻及皮疹等。其中1例患者用药后出现了Ⅱ度间质性肺炎,经停药对症处理后好转,后续克唑替尼减量为200 mg口服,每天1次,未再出现间质性肺炎。

7例接受克唑替尼治疗的患者中,3例仍未进展,4例已进展,其中2例已死亡。中位PFS为20.8个月(95%CI: 7.6~34.0个月,图2)。4例EIMS患者中位PFS为20.8个月(1.3~39.1个月)。

2.4 随访

截至2018年1月，所有11例IMT患者中，有8例患者仍生存，3例患者已死亡，总生存期

3个月~5年。克唑替尼治疗后进展的4例患者中，2例患者接受了第二代ALK抑制剂色瑞替尼(ceritinib)治疗，疗效均为PR。

表 2 接受克唑替尼治疗的7例ALK阳性晚期IMT患者的临床特点和疗效

Tab. 2 Clinical characteristics and efficacy of the seven patients who received crizotinib treatment

Patient	Gender	Age/year	Primary tumor sites	Metastatic sites	ALK FISH	ALK IHC	Duration of crizotinib treatment t/month	Efficacy	PFS t/month	Progression or not	Alive or dead
No. 1	Female	47	Abdominopelvic region	Abdominopelvic region, liver	+	+	50.8	PR	50.8	No	Alive
No. 2	Male	26	Abdominopelvic region	Abdominopelvic region	+	+	39.1	PR	39.1	No	Alive
No. 3	Female	24	Lung	Thoracic cavity	+	+	18.3	PR	18.3	Yes	Dead
No. 4	Female	74	Abdominopelvic region	Abdominopelvic region	ND	+	20.8	PR	20.8	Yes	Alive
No. 5	Male	28	Abdominopelvic region	Abdominopelvic region	+	+	9.0	PR	9.0	Yes	Alive
No. 6	Female	25	Abdominopelvic region	Lung, bone, mediastinal lymph nodes	+	+	5.0	PR	6.1	No	Alive
No. 7	Male	39	Abdominopelvic region	Abdominopelvic region	ND	+	1.0	PD	1.3	Yes	Dead

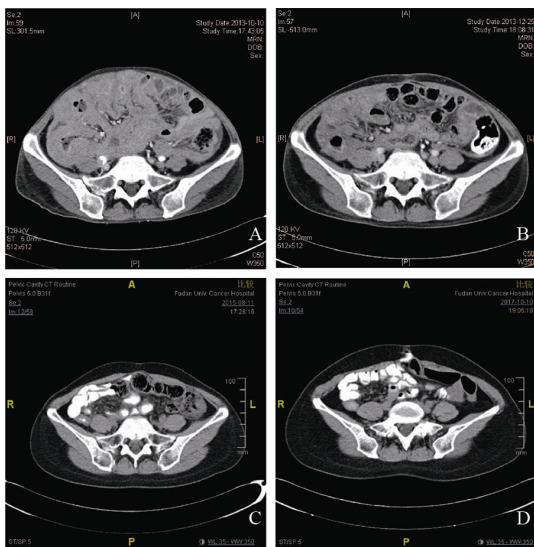


图 1 克唑替尼治疗后肿瘤缓解的1例患者的CT图像

Fig. 1 The computed tomographic scannings of 1 patient who achieved partial response after crizotinib therapy

A: Showed pelvic tumor at baseline; B: Showed pelvic tumor regressed after 2 months of crizotinib therapy; C, D: Showed pelvic tumor further regressed after 2 years and 4 years of crizotinib therapy respectively

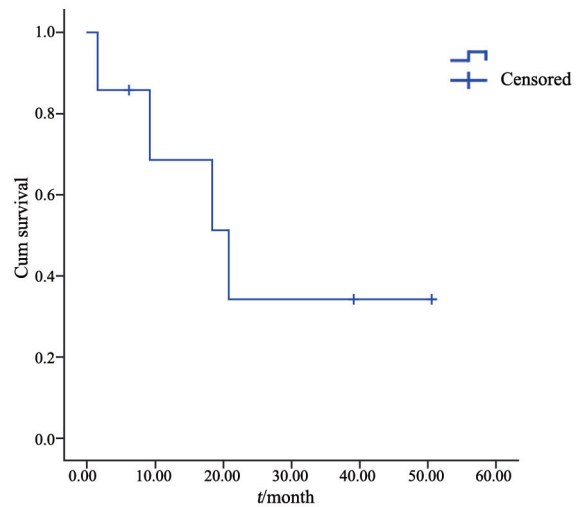


图 2 接受克唑替尼治疗的7例患者中位PFS

Fig. 2 The median PFS of the seven patients who received crizotinib treatment

The median PFS was 20.8 months (95%CI: 7.6-34.0 months)

3 讨 论

本研究中术后出现复发转移患者的中位DFS为7.5个月。发生转移的部位为肝、肺、骨和纵隔

淋巴结。EIMS是IMT的罕见特殊亚型，2011年由Marino-Enriquez等^[5]首先报道，因肿瘤细胞呈明显的上皮样、细胞异型性显著而命名，具有特征性RANBP2-ALK基因融合，ALK蛋白通常为阳性^[6]。EIMS好发于青年男性，肿瘤几乎只发生于

腹腔内大网膜、肠系膜等,个别患者发生于胸膜腔内^[7-8]。与经典型IMT相比,EIMS的临床病理特征、免疫表型及分子遗传学性状等均有其特殊性,侵袭性及恶性程度较高,肿瘤常快速进展,易复发转移,预后很差。本研究中4例EIMS患者均原发于腹腔,中位年龄(33岁)相对较轻,男女比例相近,侵袭性及恶性程度更高(均因病变广泛无法行根治性手术治疗),ALK蛋白阳性率为100%。4例患者均接受了克唑替尼治疗,疗效和本研究中所有克唑替尼治疗患者相仿。其中1例患者病情进展非常迅速,服药1.3个月后死亡,从手术到死亡时间只有3个月。

ALK是一种跨膜酪氨酸激酶^[9]。近年来研究发现,IMT中ALK表达率高,免疫组织化学阳性率可达89%,ALK表达与 ALK 基因重排相关^[10-11],这与本研究结果相仿。Coffin等^[11]分析了59例IMT患者,发现ALK阴性更多见于年纪较大的患者,且侵袭性更强,更容易远处转移。但本研究中2例ALK阴性的IMT患者预后均较好,术后未出现复发转移。因此ALK在IMT患者预后中的意义,还需要进一步的大样本研究明确。

2010年Butrynski等^[12]首先在新英格兰医学杂志上报导了1例 ALK 基因易位阳性的IMT患者,接受克唑替尼治疗后肿瘤出现明显缩小。2017年Mossé等^[13]的一项I/II期临床研究发表在临床肿瘤学杂志(*Journal of Clinical Oncology, JCO*)上,该研究入组了14例 ALK 基因融合阳性的转移性或不可手术的儿童IMT患者(中位年龄7岁),接受克唑替尼治疗后RR为86%,CR为36%,中位治疗时间为1.63年。最常见的药物相关不良反应为嗜中性粒细胞下降(43%)。克唑替尼在IMT患者中的耐药机制和后续治疗尚不明。

本研究结果提示,ALK信号通路在成人IMT的发生、发展中也起着重要的作用,新一代ALK抑制剂可作为克唑替尼耐药ALK阳性IMT患者的治疗选择。关于ALK信号通路在成人IMT中的确切作用和ALK抑制剂的耐药机制,需要从临床和基础方面进行进一步的研究。

[参 考 文 献]

[1] NASCIMENTO A F, RUIZ R, HORNICK J L, et al. Calcifying

fibrous 'pseudotumor': clinicopathologic study of 15 cases and analysis of its relationship to inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(3): 189-196.

[2] GLEASON B C, HORNICK J L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(4): 428-437.

[3] SCHAEFER I M, COTE G M, HORNICK J L. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics, and genomics [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(2): 101-110.

[4] LOVLY C M, GUPTA A, LIPSON D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 889-895.

[5] MARINO-ENRIQUEZ A, WANG W L, ROY A, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(1): 135-144.

[6] ZHOU J, JIANG G, ZHANG D, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with recurrence after extensive resection: significant clinicopathologic characteristics of a rare aggressive soft tissue neoplasm [J]. *Int J ClinExp Pathol*, 2015, 8(5): 5803-5807.

[7] KOZU Y, ISAKA M, OHDE Y, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma arising in the pleural cavity [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(3): 191-194.

[8] YU L, LIU J, LAO I W, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic analysis of five additional cases and review of the literature [J]. *Diagn Pathol*, 2016, 11(1): 67.

[9] WEBB T R, SLAVISH J, GEORGE R E, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(3): 331-356.

[10] CHUN Y S, WANG L, NASCIMENTO A G, et al. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45(6): 796-801.

[11] COFFIN C M, HORNICK J L, FLETCHER C D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(4): 509-520.

[12] BUTRYNSKI JE, D'ADAMO DR, HORNICK JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1727-1733.

[13] MOSSÉ Y P, VOSS S D, LIM M S, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a Children's Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(28): 3215-3221.

(收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-05-22)