

儿童炎性肌纤维母细胞瘤诊治进展

陈欣媛 李智

华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科, 武汉 430000

通信作者: 李智, Email: lizhimdphd@163.com



全文二维码

【摘要】 炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是一种罕见的间叶组织肿瘤, 儿童较成人多见, 其临床表现与肿瘤的占位效应和局部炎症有关, 并因解剖位置而异。手术是 IMT 的主要治疗方法, 但术后易复发, 肿瘤对常规放化疗均不敏感。近年来随着新一代测序技术的应用与靶向药物的不断开发, 我们对 IMT 的组织学特点和生物学行为有了更深入的了解, IMT 的诊治策略也发生了很大改变。本文旨在回顾 IMT 的病因、病理特点和诊治方法, 阐述 IMT 治疗的最新进展以及一些未来可能应用于临床的治疗方法, 为儿童 IMT 的诊断和治疗提供参考。

【关键词】 炎性肌纤维母细胞瘤; 炎性假瘤; 靶向疗法; ALK 抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金 (81400579)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204073-018

Updates in diagnosis and treatment of inflammatory myofibroblastic tumor in children

Chen Xinyuan, Li Zhi

Department of Pediatric Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Li Zhi, Email: lizhimdphd@163.com

【Abstract】 Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare mesenchymal tumor in children. Clinical manifestations of IMTs are associated with mass tumor effect and local inflammatory responses and differ according to tumor location. Surgical resection is an optimal treatment option with a high recurrence rate. IMT remains insensitive to chemoradiotherapy. With rapid developments of next-generation sequencing and targeted drug dosing, clinicians have acquired a deeper understanding of its histological characteristics and biological behaviors. Managements and evaluation strategies for this disease have greatly changed. Etiologies, clinical characteristics and treatments of IMT were summarized for optimal managements of IMT in children.

【Key words】 Inflammatory Myofibroblastic Tumor; Inflammatory Pseudotumor; Target Therapy; ALK Inhibitors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400579)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204073-018

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是一种罕见的间叶组织肿瘤, 其特征是肌纤维母细胞性梭形细胞增生, 常伴浆细胞、淋巴细胞和组织细胞浸润。以往 IMT 与泌尿-生殖系统假肉瘤性肌纤维母细胞性增生、感染后修复异常以及淋巴结、脾脏和眶周炎性假瘤一起被统称为炎性假瘤 (inflammatory pseudotumour, IPT)。随着病理学技术的进步, 研究者们认识到 IPT 是一种反应性病变, 切除后不会复发, 也不会转移。而 WHO 软组织肿瘤分类将 IMT 归类为中度恶性、少数可转移的肿瘤性病变, 切除后复发率高, 具有转移潜能, IMT 逐渐被视为一种独立的疾病。

一、病因和临床表现

IMT 好发于儿童和青少年, 发病率无明显性别差异。因

疾病罕见, 加上早期命名混乱, 其真实发病率难以统计。大多数研究人员认为 IMT 的发生与 2p23 染色体的 *ALK* 基因异位相关, 也可能与手术、创伤、炎症、异常修复、EB 病毒和单纯疱疹病毒感染有关, 也有 IMT 继发于其他肿瘤的报道^[1]。

IMT 可发生于身体任何部位, 约 2/3 的病例发生于肺部或盆腹腔, 临床表现与肿瘤的占位效应和局部炎症有关, 并因解剖位置而异^[2-3]。发生于呼吸道的肿瘤可导致呼吸困难、呼吸道阻塞、鼻出血和头痛; 颈部肿瘤可导致声音嘶哑; 如 IMT 发生在消化道, 可导致消化道梗阻和便秘; 病变压迫胆道会导致黄疸和肝脾肿大; 泌尿生殖道受影响时可有排尿困难、血尿和生殖道异常出血, 约 20% 的 IMT 患儿有发热、消瘦等全身症状^[2-7]。IMT 可导致患者血象、血沉和 C 反应

蛋白水平升高,部分患儿可能发生贫血、血小板增多症和高丙种球蛋白血症^[2,8]。当病变压迫胆道时,血清碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶和肝酶(天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶)可能升高^[5]。

IMT 可累及全身各部位,临床上少见但具有潜在恶性,细针穿刺病理活检易误诊漏诊。影像学检查若发现伴邻近组织结构侵犯、边界不清的不均匀强化软组织肿块,应考虑 IMT 可能,但最终诊断需依赖病理学和免疫组织化学检查。

二、病理特点

IMT 的主体是肌纤维母细胞性梭形肿瘤细胞,伴有浆细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞的炎性浸润^[2]。肿瘤细胞呈梭形外观,圆形细胞核有 1~3 个核仁。有丝分裂率通常较低,很少观察到坏死。极少数病例可进展为上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, eIMS), eIMS 具有侵袭性,预后较差^[9]。

IMT 依形态学模式分为 3 种类型:黏液型、梭形细胞丰富型和纤维型^[2]。黏液型 IMT 的特点是梭形肌纤维母细胞呈束状分布,含有丰富的嗜酸性细胞质和泡状核,黏液样间质疏松,主要有中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润,浆细胞较少,病理特点与结节性筋膜炎类似;梭形细胞丰富型 IMT 梭形细胞排列紧密,呈岛状排列,纤维黏液样基质散在少量炎性细胞,有丝分裂显著;纤维型 IMT 好发于四肢软组织内,细胞间质致密,主要由胶原纤维构成,梭形细胞及免疫细胞少。同一肿瘤内可包含多种组织学类型。肌样细胞间质、神经节样细胞和巨细胞的存在,肿瘤内坏死,脉管侵犯,有丝分裂旺盛,切缘浸润是 IMT 预后不良的危险因素^[10-12]。

三、分子生物学与遗传学特征

IMT 的免疫组织化学染色可呈多种结果,通常波形蛋白染色强阳性,平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性,也可表达其他肌样蛋白(如结蛋白、H-钙结蛋白、跨凝蛋白)或子宫内样标志物(如 CD10)、B 细胞淋巴瘤-6 辅抑制因子(B cell lymphoma 6 corepressor, BCOR)、干扰素诱导的跨膜蛋白-1(interferon-inducible transmembrane protein-1, IFITM-1)等。组织细胞样细胞中可以观察到细胞角蛋白和 CD68 的局部阳性^[2,13-14]。肿瘤的 S100、CD117、人类疱疹病毒 8 型、CD34 和高分子量钙调结合蛋白(h-caldesmon)染色呈阴性。子宫 IMT 通常对孕酮和雌激素受体有反应^[7]。有报道称特定分子标志与肿瘤预后的相关性尚不明确,但目前已知 p16(也称为 CDK2A)阴性的肿瘤预后不佳^[15]。

多数儿童 IMT 的发生与间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因易位有关^[16]。易位过程使得 ALK 与不同的基因融合,从而形成致癌融合基因,已知的融合基因有 *TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*CARS*、*RANBP2*、*ATIC*、*NUMA1*、*SQSTM1* 等^[14]。基因融合产生的嵌合蛋白可激活 ALK,一种著名的致癌驱动基因。在正常细胞中,ALK 的表达仅限于中枢神经系统。ALK 突变出现在间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, LCL)中,往往提示预后较好。据

不完全统计,ALK 阳性的 ALCL 患儿 5 年存活率约为 80%,而 ALK 阴性的 ALCL 患儿 5 年存活率为 15%~45%^[17]。ALK 阳性在 IMT 中可能也意味着更好的预后。Chan 等^[18]对 61 例 IMT 患者随访超过 10 年,所有 ALK 阳性患者均存活。Coffin 等^[10]认为 ALK 阳性与 IMT 局部复发有关,但与远处转移无关,远处转移病例 ALK 均为阴性。相比 ALK 阳性肿瘤,ALK 阴性肿瘤更容易发生远处转移,病死率也更高。肿瘤的免疫染色、生物学特性、临床结局与融合基因的种类密切相关。不同融合基因的肿瘤细胞染色模式不同:当肿瘤细胞系 ALK 与 *TPM3*、*TPM4*、*CARS*、*ATIC* 等编码胞浆蛋白的基因融合时,染色呈弥漫胞浆型;与核孔蛋白 *RANBP2* 融合时呈核膜染色;与 *CLTC* 发生融合变异时呈胞内小颗粒染色^[19-21]。目前 ALK 基因突变类型与肿瘤预后和复发的相关性尚不明确,但已知 *RANBP2*-ALK 突变型肿瘤呈上皮样形态,侵袭性较强,预后差^[20]。

与 IMT 相似的基因重排可见于许多其他肿瘤,包括间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)、结直肠癌、卵巢癌、食管癌和胶质瘤等^[22]。具有特定分子变化(如 NSCLC 或 DLBCL)的患者病情进展很快,而其他患者(如 IMT 或 ALCL)的预后较好^[22]。基于 IMT 与 NSCLC 基因变异和表达的相似性,可以采用类似的药物治疗^[23]。

IMT 中也可出现其他基因的重排,如 *ROS1*、血小板衍生生长因子受体 β 、*RET*、*NTRK1/3* 和胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R)^[13-14,16]。应该注意的是, IHC 染色并不能提供基因型的直接数据,只能提供与表型相关的信息。因此,表型和基因型之间可能存在差异。需要注意的是, IHC 染色也会出现假阳性结果,部分阳性样本在荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)中无法检测到 ALK 重排^[24]。下一代测序技术(next-generation sequencing technology, NGS)可检测核酸碱基序列,从而识别出最微观的分子遗传学变化,如点突变、插入和缺失等,准确率优于聚合酶链式反应和 FISH 等其他技术,有助于解决 IHC 和 FISH 结果的矛盾,提高对 IMT 的遗传学认识。

四、治疗与预后

第五版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)软组织肿瘤分类中将 IMT 定义为中度恶性、很少转移的软组织肿瘤,5 年无事件生存率和总体生存率分别为 82.9% 和 98.1%,预后良好^[14,25]。约 5% 的肿瘤出现转移,约 25% 出现复发(通常累及肺、脑、肝和骨)^[14,25]。肿瘤大小、细胞数量和组织学特征不是可靠的预后指标。ALK 阴性提示更高的转移潜力,肿瘤复发则与切缘阳性、病变范围大、脉管浸润、非整倍体肿瘤细胞和瘤内神经节样细胞等因素有关^[2,14]。手术切除是 IMT 的主要治疗方法,仅在无法一期切除肿瘤时使用放疗、化疗作为辅助治疗。目前尚未就最佳治疗方案达成共识。

由于 IMT 的炎症特性,最先被用于治疗的药物是类固醇

和非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。有学者指出经抗炎或激素治疗可使病灶缩小甚至消失,也有报道表明类固醇治疗无效,并可能导致 IMT 快速增长^[26-27]。因早年增殖性炎症疾病分类不清,抗炎药物的疗效并不确切。近年有报道称英夫利西单抗(一种抗肿瘤坏死因子 α 的嵌合单克隆抗体)对复发性、侵袭性 IMT 患者有效,可能成为新的治疗方案^[28-29]。

新辅助治疗可缩小肿瘤,以便进行手术切除。已有多种方案被证实有效,包括异环磷酰胺+长春新碱+放线菌素、长春新碱+放线菌素+环磷酰胺、长春新碱+放线菌素+异环磷酰胺+多柔比星、环磷酰胺单一疗法、甲氨蝶呤+长春花碱或甲氨蝶呤+长春瑞滨。2020 年欧洲儿童软组织肉瘤学会研究表明:无法切除的肿瘤对放化疗的总体反应率约为 64%^[30]。值得注意的是,对于无法切除的肿瘤,MTX/VBL 仍然是一种有效的选择,因为它具有良好的耐受性和较低的不良事件风险。

2010 年,ALK 抑制剂治疗 IMT 的效果被首次认可^[31]。近年来针对 ALK、ROS1、PDGFR β 、RET、NTRK 突变的靶向药不断涌现,为治愈 IMT 提供了多种可能^[32]。克唑替尼是一种口服 ALK 抑制剂。在一项针对无法切除肿瘤患者的多中心二期临床试验中,克唑替尼对 50% (6/12) 的 ALK 阳性 IMT 患者和 14% (1/7) 的 ALK 阴性患者有客观疗效,常见不良反应包括恶心、呕吐、乏力、视力模糊和腹泻^[33]。克唑替尼在儿童患者中的安全性与疗效也已被证实:在一项儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)的临床研究中,14 例复发性或难治性 IMT 患儿(中位年龄为 7 岁)的客观缓解率为 86%,完全缓解率和部分缓解率分别为 36% 和 50%,部分患者需用药 6 个月才能观察到疗效^[34]。另一项包含 8 例 ALK 阳性 IMT 患儿(其中 4 例患有 eIMS)的研究报道,在应用克唑替尼 1 年后,随访期间(中位随访期为 3 年)均疗效显著^[35-36]。5 例患儿停药后均无复发,3 例 RANBP2-ALK 融合患儿中有 2 例复发。大量数据支持克唑替尼对 IMT 的有效性,美国国立综合癌症网络也建议使用克唑替尼治疗 ALK 阳性 IMT。

ALK 的耐药性突变已在少数克唑替尼治疗失败的患者中被发现,机制与成人非小细胞肺癌的获得性耐药相似,但尚无关于耐药患者二线 and 挽救治疗的共识^[37]。对于耐药患者,可尝试性使用第二代或第三代 ALK 抑制剂,目前第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼被证实对 IMT 有效^[22,37]。在一项包括 ALK 阳性 IMT 儿童患者的一期研究中,色瑞替尼的客观缓解率为 70%^[37]。1 例曾接受克唑替尼治疗的患者使用色瑞替尼获得完全缓解^[38]。其他可用的 ALK 靶向治疗药物包括布加替尼、劳拉替尼和恩沙替尼等^[39]。目前尚不清楚是否存在某种特定 ALK 抑制剂能在疗效和不良反应之间取得最佳平衡。因 ALK 重组在其他癌症中广泛存在,众多其他癌症的临床试验为 ALK 抑制剂的选择提供了参考,但由于 IMT 十分罕见,疗效评估仍是一个艰巨的挑战,需更大规模的研究以明确 ALK 抑制剂的优劣。对于耐药性突变患者,应前瞻性收

集和记录耐药 IMT 对二线 and 后续挽救治疗(靶向疗法或其他)的反应,以了解耐药产生的机制,完善治疗策略。

对于 ALK 阴性的患儿,可以考虑其他潜在的治疗方法。恩曲替尼(Entrectinib)是一种 NTRK、ROS1 和 ALK 抑制剂,已在有相关突变的晚期实体瘤患者中证明有效^[40]。RET 也可能是某些肿瘤的潜在治疗靶点。塞尔帕替尼(Selpercatinib)是一种强效 RET 抑制剂,特异度强,已被证明对 RET 突变肿瘤患者安全有效,正在进行针对儿童晚期实体瘤的疗效评估^[41]。约 70% 的 ALK 阴性、伴转移和(或)复发的 IMT 可检测到 PD-L1 表达,提示免疫检查点抑制剂可能对晚期 ALK 阴性患者有效^[42-43]。CD30 是 eIMS 的潜在治疗靶点。维布妥昔单抗是一种单克隆 CD30 抗体,被开发用于治疗 CD30 阳性淋巴瘤。在诊断模型中,ALK 和维布妥昔单抗联合靶向治疗延长了 eIMS 患者的生存期,为 eIMS 患儿提供了新的治疗可能^[44]。

五、小结

IMT 是一种罕见肿瘤,虽然大多数局部肿瘤患儿通过手术切除效果良好,但对于无法切除肿瘤、多灶性肿瘤和(或)发生转移性疾病的患儿,目前还未达成治疗共识。目前 MTX/VBL 方案、ALK 抑制剂的疗效已得到认可,需要更多前瞻性研究对常规化疗与新疗法的疗效进行评估,确定耐药性 IMT 的挽救治疗方案。最近发展的 NGS 和计算机辅助组织病理学诊断等技术可能有助于分析肿瘤的生物特征,从而为不同患儿提供个体化治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索、论文调查和撰写为陈欣媛,论文指导为李智

参 考 文 献

- [1] Li YP, Han WW, He LJ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor after treatment of Wilms tumor in a 6-year-old boy: a case report and literature review[J]. Urology, 2021, 149: e25-e28. DOI: 10.1016/j.urology.2020.11.012.
- [2] Lindberg MR, Cassarino DS, Gardner J, et al. Soft tissue tumors: a practical and comprehensive guide to sarcomas and benign neoplasms[M]. Diagnostic Pathology-Soft Tissue Tumors, 2019, 88/99: 114-119.
- [3] Lahcen K, Wilfried C, Abibou N, et al. Inflammatory maxillary myofibroblastic tumor: a case report[J]. Saudi J Med Pharm Sci, 2020, 6(7): 480-484. DOI: 10.36348/sjimps.2020.v06i07.001.
- [4] Zhao JL, Han DJ, Gao MZ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the neck with thyroid invasion: a case report and literature review[J]. Gland Surg, 2020, 9(4): 1042-1047. DOI: 10.21037/gs-20-355.
- [5] Filips A, Maurer MH, Montani M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a case report and review of literature[J]. World J Hepatol, 2020, 12(4): 170-183. DOI: 10.4254/wjh.v12.i4.170.
- [6] Armstrong V, Khazeni K, Rosenberg A, et al. Inflammatory pseudotumor secondary to urachal cyst: a challenging clinical case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2020, 66: 360-364. DOI: 10.1016/

- j. ijscr. 2019. 12. 029.
- [7] Zarei S, Abdul-Karim FW, Chase DM, et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor showing an atypical ALK signal pattern by FISH and DES-ALK fusion by RNA sequencing; a case report [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39 (2): 152-156. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000588.
 - [8] Mamone G, Di Piazza A, Carollo V, et al. Imaging of primary malignant tumors in non-cirrhotic liver [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2020, 101 (9): 519-535. DOI: 10.1016/j.diii.2020.01.010.
 - [9] Lee JC, Li CF, Huang HY, et al. ALK oncoproteins in atypical inflammatory myofibroblastic tumours: novel RRBPI-ALK fusions in epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma [J]. *J Pathol*, 2017, 241 (3): 316-323. DOI: 10.1002/path.4836.
 - [10] Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CDM. 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. DOI: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
 - [11] Bennett JA, Nardi V, Rouzbahman M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus; a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad morphologic spectrum [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (10): 1489-1503. DOI: 10.1038/modpathol.2017.69.
 - [12] Devereaux KA, Fitzpatrick MB, Hartinger S, et al. Pregnancy-associated inflammatory myofibroblastic tumors of the uterus are clinically distinct and highly enriched for TIMP3-ALK and THBS1-ALK fusions [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44 (7): 970-981. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001481.
 - [13] 王一真, 任素珍. 儿童炎性肌纤维母细胞瘤 11 例临床病理分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2012, 19 (5): 355-357. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2012.05.009.
Wang YZ, Ren SZ. Inflammatory myofibroblastic tumor in children; a clinicopathologic study of 11 cases [J]. *Chin J Diagn Pathol*, 2012, 19 (5): 355-357. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2012.05.009.
 - [14] Siemion K, Reszec-Gielazyn J, Kisluk J, et al. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? -A systematic review [J]. *Adv Med Sci*, 2022, 67 (1): 129-138. DOI: 10.1016/j.advms.2022.02.002.
 - [15] Bennett JA, Croce S, Pesci A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus; an immunohistochemical study of 23 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44 (11): 1441-1449. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001525.
 - [16] Dalton BGA, Thomas PG, Sharp NE, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51 (4): 541-544. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.015.
 - [17] Pulford K, Morris SW, Mason DY. Anaplastic lymphoma kinase proteins and malignancy [J]. *Curr Opin Hematol*, 2001, 8 (4): 231-236. DOI: 10.1097/00062752-200107000-00009.
 - [18] Chan JK, Cheuk W, Shimizu M. Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25 (6): 761-768. DOI: 10.1097/00000478-200106000-00007.
 - [19] Debelenko LV, Arthur DC, Pack SD, et al. Identification of CARS-ALK fusion in primary and metastatic lesions of an inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Lab Invest*, 2003, 83 (9): 1255-1265. DOI: 10.1097/01.lab.0000088856.49388.ea.
 - [20] Ma ZG, Hill DA, Collins MH, et al. Fusion of ALK to the rans-binding protein 2 (RANBP2) gene in inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 37 (1): 98-105. DOI: 10.1002/gcc.10177.
 - [21] Bridge JA, Kanamori M, Ma ZG, et al. Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159 (2): 411-415. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61711-7.
 - [22] Mano H. ALKoma; a cancer subtype with a shared target [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (6): 495-502. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0009.
 - [23] Voena C, Chiarle R. The battle against ALK resistance: successes and setbacks [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21 (12): 1751-1754. DOI: 10.1517/13543784.2012.717930.
 - [24] Kerr DA, Thompson LDR, Tafe LJ, et al. Clinicopathologic and genomic characterization of inflammatory myofibroblastic tumors of the head and neck; highlighting a novel fusion and potential diagnostic pitfall [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45 (12): 1707-1719. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001735.
 - [25] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours; soft tissue and bone tumours [M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2020: 109-111.
 - [26] Doski JJ, Priebe CJ Jr, Driessnack M, et al. Corticosteroids in the management of unresected plasma cell granuloma (inflammatory pseudotumor) of the lung [J]. *J Pediatr Surg*, 1991, 26 (9): 1064-1066. DOI: 10.1016/0022-3468(91)90674-i.
 - [27] Panigada S, Sacco O, Girosi D, et al. Corticosteroids may favor proliferation of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49 (3): E109-E111. DOI: 10.1002/ppul.22977.
 - [28] Germanidis G, Xanthakis I, Tsitouridis I, et al. Regression of inflammatory myofibroblastic tumor of the gastrointestinal tract under infliximab treatment [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50 (2): 262-265. DOI: 10.1007/s10620-005-1593-1.
 - [29] Grünholz D, Appiani F, Abarca C, et al. Peritoneal myofibroblastic tumor successfully treated with infliximab; report of one case [J]. *Rev Med Chil*, 2015, 143 (7): 943-947. DOI: 10.4067/s0034-98872015000700017.
 - [30] Casanova M, Brennan B, Alaggio R, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor; the experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 123-129. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.
 - [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1007056.
 - [32] Pearson ADJ, Barry E, Mossé YP, et al. Second paediatric strategy forum for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibition in paediatric malignancies; ACCELERATE in collaboration with the European medicines agency with the participation of the food and drug administration [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 198-213. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.022.
 - [33] Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (6): 431-441. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30116-4.
 - [34] Mossé YP, Voss SD, Lim MS, 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830.

- [35] Trahair T, Gifford AJ, Fordham A, et al. Crizotinib and surgery for long-term disease control in children and adolescents with ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumors[J]. JCO Precis Oncol, 2019, 3;1-11. DOI:10.1200/PO.18.00297.
- [36] Yuan C, Ma MJ, Parker JV, et al. Metastatic anaplastic lymphoma kinase-1 (ALK-1)-rearranged inflammatory myofibroblastic sarcoma to the brain with leptomeningeal involvement; favorable response to serial ALK inhibitors; a case report[J]. Am J Case Rep, 2017, 18;799-804. DOI:10.12659/ajcr.903698.
- [37] Mansfield AS, Murphy SJ, Harris FR, et al. Chromoplectic TPM3-ALK rearrangement in a patient with inflammatory myofibroblastic tumor who responded to ceritinib after progression on crizotinib[J]. Ann Oncol, 2016, 27(11):2111-2117. DOI:10.1093/annonc/mdw405.
- [38] Mittal A, Gupta A, Rastogi S, et al. Near-complete response to low-dose ceritinib in recurrent infantile inflammatory myofibroblastic tumour[J]. Ecancermedscience, 2021, 15: 1215. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1215.
- [39] Kong XT, Pan PC, Sun HY, et al. Drug discovery targeting anaplastic lymphoma kinase (ALK)[J]. J Med Chem, 2019, 62(24):10927-10954. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00446.
- [40] Liu DZ, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib; an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14;1247-1252. DOI:10.2147/TCRM.S147381.
- [41] Shankar A, Kurzwinski T, Ross E, et al. Treatment outcome with a selective RET tyrosine kinase inhibitor selpercatinib in children with multiple endocrine neoplasia type 2 and advanced medullary thyroid carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2021, 158;38-46. DOI:10.1016/j.ejca.2021.09.012.
- [42] Cha YJ, Shim HS. PD-L1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes are associated with ALK rearrangement and clinicopathological features in inflammatory myofibroblastic tumors[J]. Oncotarget, 2017, 8(52):89465-89474. DOI:10.18632/oncotarget.20948.
- [43] Cottrell TR, Duong AT, Gocke CD, et al. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors[J]. Mod Pathol, 2018, 31(7):1155-1163. DOI:10.1038/s41379-018-0034-6.
- [44] Fordham AM, Xie JH, Gifford AJ, et al. CD30 and ALK combination therapy has high therapeutic potency in RANBP2-ALK-rearranged epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma[J]. Br J Cancer, 2020, 123(7):1101-1113. DOI:10.1038/s41416-020-0996-2.

(收稿日期:2022-04-24)

本文引用格式:陈欣媛,李智. 儿童炎性肌纤维母细胞瘤诊治进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(3):296-300. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204073-018.

Citing this article as: Chen XY, Li Z. Updates in diagnosis and treatment of inflammatory myofibroblastic tumor in children[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(3):296-300. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204073-018.

· 编读往来 ·

欢迎投稿/《临床小儿外科杂志》重点专题征稿

为了满足小儿外科医师对于专题专病交流与探讨的欲望,帮助小儿外科医师全面了解专题专病的相关研究进展,现面向广大小儿外科医师征集以下专题相关论文:小儿外科各专业微创治疗进展/儿童排尿障碍与尿动力学研究/胆道闭锁胆管炎的诊治/食管闭锁的手术治疗/先心病的微创手术治疗/胸壁畸形的诊治/儿童靶向治疗研究进展/结构性出生缺陷产前产后一体化诊治/难治性肠闭锁的围手术期管理/膀胱输尿管反流的诊治/儿童颈椎畸形的治疗选择/儿童肿瘤精准医学进展/重复肾输尿管畸形的治疗/儿童肢体畸形矫治/儿童脑血管病及富血管肿瘤介入治疗/小儿肛肠畸形的临床研究。

同时特别欢迎广大小儿外科医师从所从事专业出发,列举小儿外科疾病诊疗中的难点、热点、研究重点、争论焦点或医生们普遍关心、工作中普遍存在的问题,作为我们报道的方向。本征稿长期有效。对于专题来稿,本刊将秉承高效审稿、优先刊登的原则,特别欢迎国家重大课题\基金项目论文投稿。本刊相关介绍请登陆杂志网站(<http://www.jcps2002.com>)浏览,栏目设置及行文要求详见本刊最新稿约。

本刊唯一投稿网站:www.jcps2002.com,联系地址:长沙市梓园路86号,《临床小儿外科杂志》编辑部(湖南省儿童医院内),邮政编码:410007,联系电话:0731-85356896,传真:0731-85383982,Email:china_jcps@sina.com

《临床小儿外科杂志》编辑部