

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-64-77>

## Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы

**А.М. Сулейманова<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>3</sup>, В.Ю. Рошин<sup>1</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

**Контактные данные:** Амина Магомедовна Сулейманова [a.sulejmanova@ronc.ru](mailto:a.sulejmanova@ronc.ru)

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — редкий вид новообразования с неопределенным биологическим потенциалом. ВМО могут встречаться как в детском, так и во взрослом возрасте. Стандартом терапии является радикальное хирургическое лечение, однако для пациентов с неоперабельными/рецидивирующими или метастатическими формами ВМО терапевтические опции весьма ограничены. В данном обзоре литературы описаны специфические клинические, морфологические и биологические характеристики данного новообразования, приведены современные подходы диагностики и лечения ВМО.

**Ключевые слова:** воспалительная миофибробластическая опухоль, дети, редкие опухоли, ген ALK

**Для цитирования:** Сулейманова А.М., Качанов Д.Ю., Имянитов Е.Н., Рошин В.Ю., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Воспалительные миофибробластические опухоли у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):64–77.

### Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review

**A.M. Suleymanova<sup>1,2</sup>, D. Yu. Kachanov<sup>1</sup>, E.N. Imyaninov<sup>3</sup>, V. Yu. Roshchin<sup>1</sup>, T.V. Shamanskaya<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare type of neoplasm with undetermined biological potential. IMT can occur in both childhood and adulthood. The standard of therapy is radical surgical treatment, but for patients with inoperable/recurrent or metastatic forms of IMT, therapeutic options are very limited. This literature review describes specific clinical, morphological and biological characteristics of this neoplasm, provides modern approaches to the diagnosis and treatment of IMT.

**Key words:** inflammatory myofibroblastic tumors, children, rare tumors, gene ALK

**For citation:** Suleymanova A.M., Kachanov D. Yu., Imyaninov E.N., Roshchin V. Yu., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Inflammatory myofibroblastic tumors in children: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):64–77.

#### Информация об авторах

А.М. Сулейманова: аспирант очной формы обучения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [a.sulejmanova@ronc.ru](mailto:a.sulejmanova@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru](mailto:Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Е.Н. Имянитов: член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [vit1982@list.ru](mailto:vit1982@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Т.В. Шаманская: к.м.н., руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [shamanskaya.tatyana@gmail.com](mailto:shamanskaya.tatyana@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Information about the authors

A.M. Suleymanova: Postdoctoral Fellowship Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [a.sulejmanova@ronc.ru](mailto:a.sulejmanova@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

D. Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru](mailto:Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru); <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

*E.N. Imyaninov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Biology of Tumor Growth and the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgeny@imyaninov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323*

*V.Yu. Roshchin: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>*

*T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>*

*S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>*

#### Вклад авторов

А.М. Сулейманова, Д.Ю. Качанов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Е.Н. Имянитов, В.Ю. Рошин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: научная редакция статьи

#### Authors' contributions

*A.M. Suleymanova, D.Yu. Kachanov: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume*

*E.N. Imyaninov, V.Yu. Roshchin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) — новообразование с неопределенным биологическим поведением, для которого характерна гетерогенность как гистологической картины, так молекулярно-генетических изменений, лежащих в основе его развития. По оценкам экспертов, в США ежегодно диагностируется от 150 до 200 новых случаев ВМО. Данный вид опухоли встречается у пациентов различной возрастной категории. Стандартом их лечения является радикальное хирургическое удаление. В случаях нерадикального оперативного лечения риск развития локальных рецидивов увеличивается, что подчеркивает важность хирургического метода для данного вида новообразований. У пациентов с метастатической и первично-множественной формой, а также рецидивами заболевания терапевтические опции весьма ограничены. В результате исследовательских работ нескольких научных групп, включая нашу, стало понятным, что в патогенезе ВМО играют роль хромосомные транслокации таких генов, как *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *PDGFRb*, *RET*, что привело к перевороту в отношении тактики терапии таких пациентов. Применение *ALK*- и *ROS1*-ингибиторов показало свою высокую эффективность. Однако остается открытым вопрос о тактике терапии в случае *ALK*-негативных ВМО. В данном обзоре приведены клинико-лабораторные, патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики ВМО, обсуждены подходы к диагностике и лечению данного вида опухолей.

#### История вопроса и эпидемиология

Первое описание воспалительной псевдоопухоли датируется 1939 г., когда Н. Brunn et al. при анализе регистра опухолей грудной клетки описали процессы в паренхиме легких и охарактеризовали их как поствоспалительные, репаративные изменения [1]. С этого момента в научной литературе под термином

«воспалительная псевдоопухоль» стали понимать группу различных процессов, имеющих схожую гистологическую картину, которая включала в себя как поствоспалительные, инфекционные, так и репаративные процессы (идиопатические, послеоперационные). Позднее, в 1955 г., J.D. Lane et al. ввели в литературу термин «плазматическая гранулема», основываясь на гистологической картине опухоли, схожей с воспалительной псевдоопухолью, но характеризующейся преобладанием плазматических клеток [2].

В начале 1990-х годов J.M. Meis и F.M. Enzinger описали опухоль, схожую по гистологической картине с воспалительной псевдоопухолью, но имеющую более агрессивное клиническое течение, и назвали ее воспалительной фибросаркомой. Так, по представленным данным, из 27 пациентов, находившихся под наблюдением, 5 (19 %) умерли от прогрессии заболевания, 2 (7 %) — по другим причинам, не связанным с основным заболеванием, 20 (74 %) пациентов живы. В 10 (37 %) случаях развился локальный рецидив. В 2 наблюдениях отдаленные метастазы были отмечены на момент постановки диагноза, а в 1 случае — при рецидиве заболевания. Медиана возраста пациентов составила 8,5 года (разброс — 2 мес — 74 года) [3].

В 1995 г. С.М. Coffin et al. впервые ввели термин ВМО. В своем исследовании они представили данные 84 пациентов с ВМО экстрапульмонарной локализации, имеющих схожую клиническую и гистологическую картину с воспалительной фибросаркомой. Однако ни в одном случае не было выявлено отдаленных метастазов, а частота рецидивов заболевания была несколько ниже (25 %) опубликованных ранее данных. Медиана возраста пациентов составила 9 лет (разброс — 3 мес — 46 лет) [2–4]. В работе итальянской исследовательской группы представлены характеристики 26 больных с ВМО. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, была равна 60 мес (разброс — 8–216 мес) [5]. В 2018 г. опубликована

работа немецкой исследовательской группы, в которой проанализированы 38 больных с ВМО. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 109,2 мес (разброс — 0–202,8 мес). Наиболее часто опухоль локализовалась в брюшной полости [6]. В недавнем исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей было проанализировано 60 случаев ВМО. Интересно, что изначально в исследование были включены 80 пациентов, однако при референсе гистологического материала диагноз ВМО подтвердился лишь в 60 наблюдениях. Медиана возраста пациентов составила 9,5 года (разброс — 2 мес — 24 года). В 59 случаях заболевание имело локализованную форму, мультифокальную/метастатическую — в 1. В 14/60 случаях опухоль локализовалась в легких, в 2 наблюдениях ВМО представляла собой вторичную опухоль после завершения терапии по поводу саркомы Юинга и рабдомиосаркомы. Основные когортные исследования пациентов с ВМО представлены в табл. 1 [7].

Известно большое количество терминов, используемых в научной литературе для описания ВМО, к наиболее часто встречающимся относятся: воспалительная псевдоопухоль, ксантоматозная гранулема, воспалительная фибромиксоидная опухоль, псевдосаркоматозная воспалительная пролиферация и т. д. Такое разнообразие терминов привело к отсутствию систематического накопления информации о данном виде опухоли, что и послужило причиной отсутствия крупных когортных исследований. Стоит подчеркнуть, что термин «воспалительная псевдоопухоль» до настоящего времени широко используется в научной литературе, однако предпочтительным остается термин ВМО, поскольку под воспалительными псевдоопухолями описан целый ряд как неопухолевых, так и истинных неопластических процессов. Так, в руководстве по патологической анатомии опухолей мягких тканей человека (Enzinger and Weiss's soft tissue tumors) под термином «воспалительные псевдоопухоли» наря-

Таблица 1. Основные когортные исследования у пациентов с ВМО

Table 1. Main cohort studies in patients with IMT

№	Авторы, год Authors, year	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Пол, м/ж Gender, male/female	Наблюдение Observation
1	J.M. Meis, F.M. Enzinger, 1991 <sup>1</sup>	38	2 мес — 74 года (медиана — 8,5 года) 2 months — 74 years (median — 8.5 years)	23/15	6–240 мес (медиана — 57 мес) <sup>2</sup> 6–240 months (median — 57 months) <sup>2</sup>
2	C.M. Coffin et al., 1995 <sup>3</sup>	80	3 мес — 46 лет (медиана — 9 лет) 3 months — 46 years (median — 9 years)	36/48	3–168 мес (медиана — 14 мес) <sup>4</sup> 3–168 months (median — 14 months) <sup>4</sup>
3	O. Lopez-Nunez et al., 2001	12	0–12 мес (медиана — 6 мес) 0–12 months (median — 6 months)	8/4	3–140 мес (медиана — 109,2 мес) <sup>5</sup> 3–140 months (median — 109.2 months) <sup>5</sup>
4	C.M. Coffin et al., 2001	40	0–28 мес (медиана — 14 мес) 0–28 months (median — 14 months)	18/22	Нет данных No data
5	C.M. Coffin et al., 2007	59	3 нед — 74 года (медиана — 37 лет) 3 weeks — 74 years (median — 37 years)	29/30	3–132 мес (медиана — 36 мес) 3–132 months (median — 36 months)
6	R. Allagio et al., 2009	26	8–216 мес (медиана — 60 мес) 8–216 months (median — 60 months)	13/13	4–168 мес (медиана — 6,6 мес) 4–168 months (median — 6.6 months)
7	C.R. Antonescu et al., 2015	62	4 мес — 74 года (медиана — 37 лет) 4 months — 74 years (median — 37 years)	32/30	Нет данных No data
8	B.G. Dalton et al., 2016	32	7 мес — 17 лет (медиана — 8,5 года) 7 months — 17 years (median — 8.5 years)	14/18	1–216 мес (медиана — 31,2 мес) 1–216 months (median — 31.2 months)
9	S. Kube et al., 2018	38	0,0–16,9 мес (медиана — 9,1 мес) 0.0–16.9 months (median — 9.1 months)	26/12	0–202,8 мес (медиана — 109,2 мес) <sup>6</sup> 0–202.8 months (median — 109.2 months) <sup>6</sup>
10	M. Casanova et al., 2020	60	2 мес — 24 года (медиана — 9,5 года) 2 months — 24 years (median — 9.5 years)	33/27	≈ 60 мес ≈ 60 month

**Примечание.** <sup>1</sup> — в исследование включены пациенты с локализацией процесса в брыжейке и забрюшинном пространстве; <sup>2</sup> — информация по наблюдению доступна в 27 случаях, 11 пациентов потеряны из-под наблюдения; <sup>3</sup> — в исследование включены пациенты с ВМО внелегочной локализации; <sup>4</sup> — данные о клиническом наблюдении были доступны в 53 случаях; 5, 6 — один пациент потерян из-под наблюдения.

**Note.** <sup>1</sup> — the study includes patients with localization of the process in the mesentery and retroperitoneal space; <sup>2</sup> — follow up information was available in 27 cases; <sup>3</sup> — the study includes patients with extrapulmonary IMT; <sup>4</sup> — follow up information was available in 53 cases; 5, 6 — one patient lost from observation.



ду с истинными ВМО объединяют такие состояния, как репаративные идиопатические и постоперационные процессы, инфекционные процессы, вызванные микобактериями, и воспалительно-фолликулярную дендритно-клеточную опухоль [8].

На протяжении многих лет вопросы этиологии ВМО, клинического течения и биологических характеристик опухоли были предметом широкой дискуссии. Одним из первых шагов в определении ВМО, как отдельной нозологической формы, явилась идентификация миофибробластов как морфофункциональной единицы и определение их функции в регенерации тканей при различных доброкачественных и злокачественных процессах (нодулярный фасциит, злокачественная фиброзная гистиоцитома и т. д.) [9].

Исторически в качестве патогенеза развития заболевания рассматривались механизмы неадекватного ответа на повреждение тканей неизвестной этиологии. Кроме того, персистирование вируса Эпштейна–Барр, вируса герпеса человека 8-го типа, целого ряда бактериальных, риккетсиозных, грибковых агентов также рассматривались в качестве возможных этиологических факторов развития заболевания [10]. Однако в более крупных исследованиях с включением большего числа пациентов было показано, что вклад инфекционных агентов незначителен. Лишь в середине 1990-х годов впервые были опубликованы данные о клональных транслокациях с участием 2-й хромосомы (локус 2p23) у пациентов с ВМО, вследствие чего стало понятно, что речь идет об истинном неопластическом процессе (рис. 1).

### Клинические характеристики

Согласно классификации опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), переизданной в 2013 г., ВМО относится к фибробластическим/миофибробластическим опухолям с промежуточным биологическим потенциалом. ВМО встречается во всех возрастных группах, от неонатального периода (инфантильные ВМО) до развития заболевания у лиц пожилого возраста [11, 12].

ВМО могут локализоваться в любой анатомической области, включая такие редкие локализации, как матка, сердечная мышца, поджелудочная железа, трахея, наружное ухо, язык и т. д. [13–18]. Несмотря на разнообразие в анатомической локализации, исторически были выделены 2 основные формы: легочная и внелегочная (рис. 2). При этом наиболее частыми внелегочными локализациями являются брюшная полость, сальник и брыжейка. Так, в исследованиях С.М. Coffin et al. показано, что в 36/84 (43 %) случаях образование локализовалось именно в этих областях [4, 9].

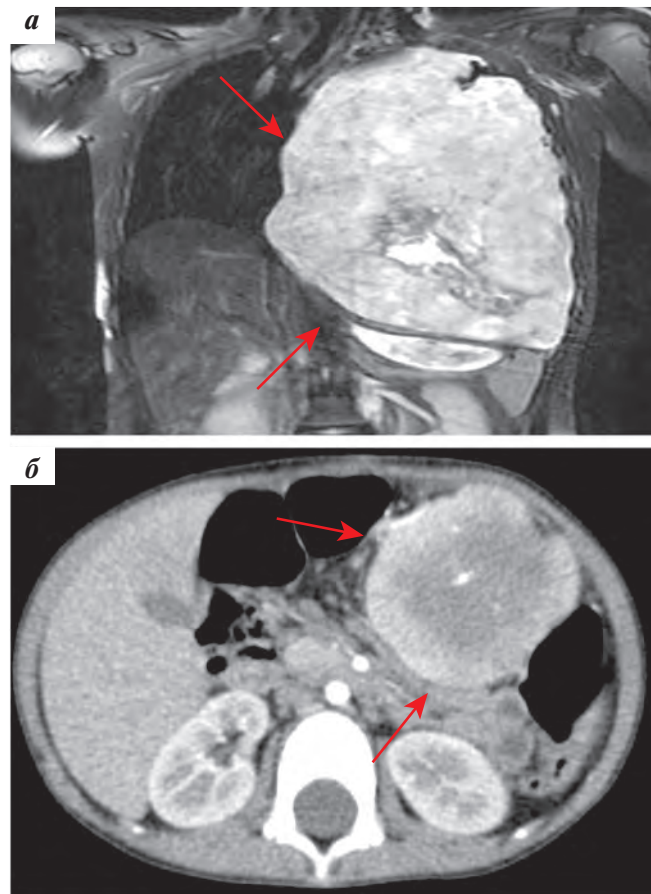


Рис. 2. КТ-картина ВМО: а – левый гемиторакс; б – желудок  
Fig. 2. CT scans of IMT: а – left hemithorax, б – stomach

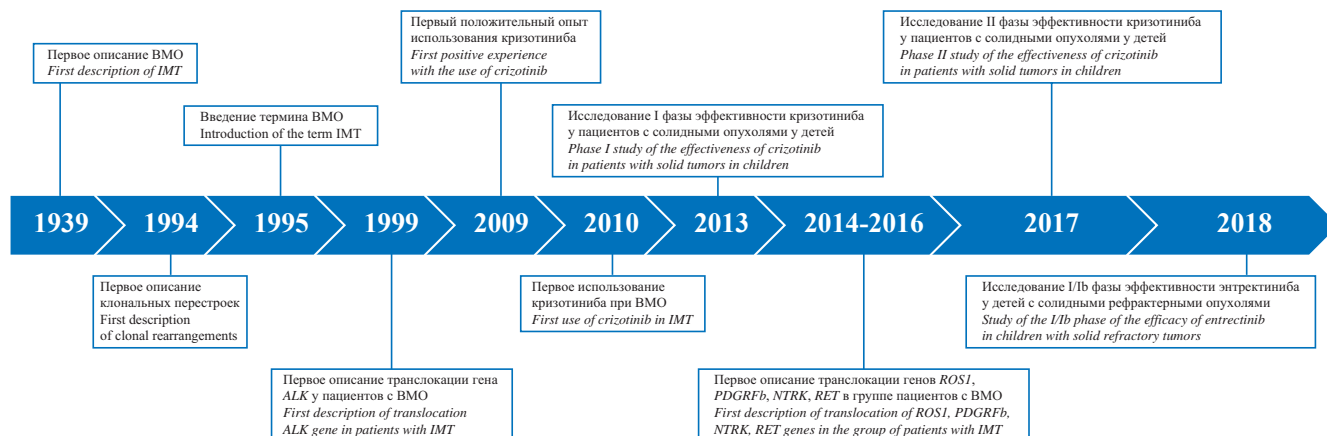


Рис. 1. Основные вехи изучения ВМО

Fig. 1. Main milestones of developing IMT

Стоит подчеркнуть, что внелегочные формы ВМО встречаются преимущественно у детей в первом десятилетии жизни, пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 5 до 9 лет. У пациентов старше 20 лет внелегочные формы ВМО встречались достаточно редко. Данные о половом преобладании у различных исследователей расходятся [4, 5, 9].

Клинические симптомы заболевания неспецифичны и зачастую обусловлены локализацией и массой опухоли. При локализации процесса в легких на первый план выходят неспецифические респираторные симптомы — кашель, боли в грудной клетке. Для опухолей, локализованных в брюшной полости, характерно наличие абдоминального болевого синдрома, гастроинтестинальные симптомы. Кроме того, в ряде случаев заболевание может протекать под маской других клинических состояний, к примеру — кишечной непроходимости [19]. У 15–30 % пациентов с ВМО наблюдаются системные проявления, включая повышение температуры тела, ночные поты, потерю веса и недомогание, обусловленные секрецией цитокинов. Лабораторно в половине случаев отмечается повышение маркеров воспалительной активности (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6)), тромбоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия, микроцитарная анемия. Системные проявления могут исчезнуть после хирургического удаления образования, а повторное появление клинических и лабораторных симптомов может служить первым признаком рецидива или прогрессии заболевания [4, 20]. Подобное клиническое течение характерно для плазмноклеточного варианта болезни Кастлемана, при которой гиперпродукция ИЛ-6 считается основной причиной системных проявлений заболевания. Аналогично при ВМО наличие провоспалительных клинических и лабораторных изменений связывают с секрецией опухолевыми клетками ИЛ-6 [20].

Для ВМО характерна невысокая частота встречаемости отдаленных метастазов. Описаны случаи метастатического поражения лимфатических узлов, легких, печени, головного мозга, костного мозга, костей скелета [5, 21, 22]. До настоящего времени остается открытым вопрос: считать ли отдаленные очаги истинными метастатическими поражениями или же они являются проявлением мультифокальной формы заболевания? В исследовании С.М. Coffin et al. с включением 53 пациентов с ВМО не сообщалось о метастазировании ни в одном случае, тогда как в исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger у 3/27 больных описано метастатическое поражение легких и головного мозга [3]. L.V. Debelenko et al. описали наличие идентичной клональной перестройки гена *ALK* (химерный транскрипт *CARS-ALK*) как в первичной опухоли, так и в метастатическом очаге, что подтверждает метастатический потенциал этой опухоли [23].

В научной литературе приведены данные о развитии ВМО в сочетании с другими опухолевыми заболеваниями, как доброкачественными, так и злокаче-

ственными. К примеру, описан случай развития ВМО у пациента с нефробластомой, развитие ВМО печени у пациента с хроническим склерозирующим холангитом, аденокортикальным раком, лимфомой Ходжкина и, что представляет особый интерес, — формирование опухоли у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [5, 24].

### Гистологическая картина

Макроскопически ВМО представляет собой единичные или множественные узлы с белой или серой «грязной», блестящей поверхностью. Размеры образования в среднем составляют 6 см в наибольшем измерении (разброс — 1–20 см). Наличие кальцификатов и геморрагического пропитывания нехарактерно, но может выявляться [4].

Микроскопически ВМО представляет собой сочетание веретенчатого компонента и различного воспалительного фона (плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофильные лейкоциты). В ряде случаев опухоль состоит преимущественно из веретенообразных клеток, свободно расположенных в миксоидной или гиалиновой строме с рассеянными воспалительными клетками, чем-то напоминающими нодулярный фасцит. Возможно сочетание в различных пропорциях веретенчатого — истинно неопластического компонента и реактивного фона в одной и той же опухоли, при этом одной из причин формирования воспалительного инфильтрата является продукция опухолевыми клетками цитокинов, таких как ИЛ-6 [25]. Митотическая активность в большинстве случаев низкая (0–2 фигуры митоза на 10 полей зрения). Некрозы и инвазия в сосуды в типичных случаях описана, однако встречается редко. В случае рецидива заболевания можно видеть злокачественную трансформацию опухоли, сопровождающуюся увеличением клеточности, частоты митозов, появлением маркеров ядерной атипичности, наличием фигур атипичных митозов и полей некроза.

Цитологические характеристики злокачественной трансформации варьируемы и могут включать наличие гиперклеточной, веретенчатой, эпителиоидной/гистиоцитоподобной или круглоклеточной морфологии [4, 25].

Несмотря на разнообразие гистологической картины, в 1995 г. С.М. Coffin et al. описали 3 основных гистологических паттерна ВМО, включающих компактный/веретенчатый, миксоидный/сосудистый и гипоклеточный фиброзный, при этом нередко возникают сложности в дифференциальной диагностике последнего паттерна ВМО с IgG4-связанным склерозирующим заболеванием из-за схожей гистологической картины. Взаимосвязи между указанными гистологическими типами опухоли и прогнозом заболевания до настоящего времени выявлено не было. Однако в 2011 г. A. Mariño-Enríquez et al. описали отдельный гистологический тип ВМО — эпителиоидную воспалительную миофибробластическую саркому (ЭВМС), для которой характерно более агрессив-

ное клиническое течение и, как следствие, худший прогноз. Гистологически ЭВМС имеет морфологию крупных эпителиоидных клеток с везикулярными ядрами, крупными ядрышками и амфилино-эозинофильной цитоплазмой. Плазматические клетки часто отсутствуют, примерно в половине случаев отмечается наличие зон некроза, при этом митотическая активность равна 4/10 фигур митоза на 10 полей зрения. Еще одним интересным выводом данной работы стало наличие корреляции между гистологическим типом опухоли и наличием перестройки гена *ALK* с формированием характерного химерного транскрипта *RANBP2/ALK*, что, возможно, и является причиной более агрессивного течения заболевания [26].

Гистологическая картина при инфантильных формах ВМО охарактеризована в работе О. Lopez-Nunez, где были проанализированы клиничко-морфологические и молекулярные характеристики опухоли. В большинстве случаев (50 %) морфологическая картина имела гипоклеточную миксоидную структуру, богатая сосудистая сеть определялась во всех наблюдениях. Это, возможно, связано с возрастом пациентов, так как подобная гистологическая картина реже встречается у детей старшего возраста [12]. Примечательно, что воспалительный компонент не был доминирующим признаком ни в одном из случаев инфантильной ВМО. Вероятно, дефицит воспалительного ответа связан с нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с доминированием противовоспалительных цитокинов, что отражает угнетение клеточного звена иммунного ответа, характерное для детей данного возраста.

### Иммуногистохимическая картина

Для постановки диагноза помимо морфологической картины крайне важно проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ). ВМО экспрессирует целый ряд маркеров мышечной линии дифференцировки, включая гладкомышечный актин (Smooth Muscle Actine, SMA), мышечно-специфический актин (Muscle-specific actin) и Десмин (Desmin). В исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger была продемонстрирована экспрессия SMA в 90 % случаев и мышечно-специфического актина в 83 % наблюдений, при этом экспрессия десмина определялась лишь в 9 % (1/11). Напротив, в работе С.М. Coffin et al. экспрессия десмина выявлялась в 69 %, SMA — в 92 %, мышечно-специфического актина — в 89 % случаев. Кроме того, фокальная экспрессия цитокератина (Cytokeratin) отмечалась в 36 % наблюдений, тогда как в исследовании J.M. Meis и F.M. Enzinger данный показатель был равен 77 % [3, 4].

Большое значение для дифференциальной диагностики других веретенноклеточных новообразований детского возраста имеет определение экспрессии *ALK* на опухолевых клетках. Описание клональных транслокаций с участием хромосомы 2 и экспрессии *ALK* позволило выделить новый потенциально прогностический маркер. В исследо-

вании J.R. Cook et al. показано, что положительная экспрессия *ALK* при ВМО составляет 60 % (44/73 случая), тогда как в случае нодулярного фасциита, десмоидного фиброматоза и гастроинтестинальных опухолей желудочно-кишечного тракта экспрессия не определялась ( $p < 0,001$ ), тем самым лишняя раз подчеркивая отличие и уникальность ВМО от других псевдовоспалительных и миофибробластических опухолей [25]. В исследовании R. Allagio et al. экспрессия *ALK* определялась в 7/26 (27 %) случаях, при этом в большинстве случаев экспрессия была выявлена у пациентов с локализацией процесса в брюшной полости. Интересно, что рецидивирующие опухоли в большинстве своем экспрессировали *ALK*, при этом в 2 наблюдениях с неблагоприятным исходом экспрессии *ALK* обнаружено не было. Несмотря на такие противоречивые результаты, ряд авторов высказывают предположение о менее благоприятном прогнозе при *ALK*-негативных ВМО [5].

В настоящее время для оценки экспрессии *ALK* используют различные моноклональные антитела, которые могут выявить экспрессию химерного белка в опухолевых клетках. Показано, что клон D5F3 демонстрирует более высокий процент иммунореактивности опухолевых клеток и более высокую интенсивность цитоплазматического окрашивания в сравнении с клоном *ALK1* (рис. 3). Кроме того, характер окрашивания при ИГХ-исследовании также может иметь прогностическую значимость. К примеру, в исследовании С.М. Coffin et al. приведены данные 59 случаев ВМО, диффузная цитоплазматическая экспрессия *ALK* определялась в 56 % и была ассоциирована с более молодым возрастом пациентов и высоким риском развития локальных рецидивов. Однако ни в одном случае с метастатической формой заболевания экспрессия *ALK* не определялась, на основании чего можно предположить, что цитоплазматическая экспрессия *ALK* является благоприятным прогностическим фактором [27]. Ряд авторов связывали цитоплазматический характер окрашивания *ALK* на опухолевых клетках с молекулярно-генетическими событиями, к примеру, с участием таких генов, как *TPM3*, *TPM4*, *AT1C*, *SEC31L1* и *CARS* [28]. В более поздних публикациях было показано, что экспрессия на мембране ядра или перинуклеарное окрашивание с морфологией эпителиоидных клеток коррелирует с более агрессивным поведением, при этом такой характер окрашивания определялся у пациентов с транслокацией *RANBP2/ALK*, характерной для ЭВМС [27, 29].

Отсутствие экспрессии *ALK* не исключает наличие у пациента ВМО, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. Молекулярные механизмы, лежащие в основе *ALK*-негативных ВМО, изучены недостаточно, однако к настоящему моменту известно, что в патогенезе данной группы опухолей могут играть роль транслокации с вовлечением генов *ROS1*, *NTRK3*, *PDGFRb* и *RET*. Основываясь на результатах публикаций, свидетельствующих о нали-



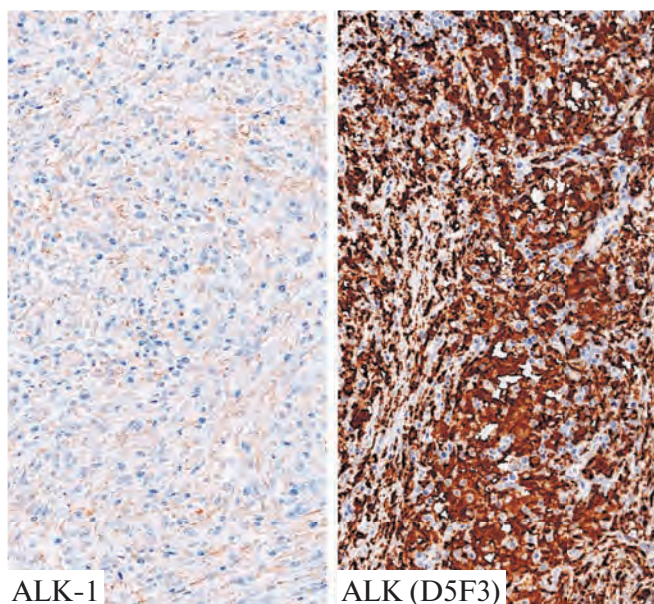


Рис. 3. ИГХ-исследование: положительная экспрессия антител ALK-1 и ALK (D5F3) на опухолевых клетках у пациента с ВМО

Fig. 3. IHC: expression of ALK-1 and ALK (D5F3) antibodies on the tumor cells in a patient with IMT

ции высокой корреляции экспрессии химерного белка на опухолевых клетках и наличия транслокации гена *ROS1* в когорте пациентов с раком легкого, J.L. Hornick et al. провели аналогичное исследование на группе пациентов, страдающих ВМО. В группе пациентов с *ALK*-негативными опухолями ( $n = 9$ ) в 3 случаях определялась экспрессия белка, в 2/3 подтверждена транслокация гена *ROS1*, при этом в группе *ALK*-позитивных ВМО экспрессия не определялась. Для определения экспрессии белка *ROS1* используется антитело D4D6, которое обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении опухолей с транслокацией гена *ROS1* [30]. В качестве ИГХ-маркера для определения транслокации гена *NTRK* наиболее информативным на сегодняшний день является антитело рап-TRK, однако чувствительность данного клона в отношении гена *NTRK3* (в отличие от *NTRK1*, *NTRK2*) невысокая и составляет 54 % [31].

В 2018 г. T.R. Cottrell et al. опубликовали работу, целью которой было изучение экспрессии PD-L1 при ВМО. Проанализированы 35 образцов от 28 пациентов, оценивалась экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и клетках микроокружения (иммунных клетках). В 2/28 случаях были проанализированы только метастатические очаги. В 1/28 наблюдении был представлен материал опухоли в рецидиве заболевания. В 3 случаях было представлено несколько образцов материала от 1 пациента: у 2/3 больных — первичная опухоль и метастатические очаги, у 1/3 — ткань опухоли в дебюте и рецидиве заболевания. В 24 (69 %) образцах отмечалась положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках, а 28 (80 %) имели положительную экспрессию PD-L1 в иммунных клетках. Интересным наблюдением стало наличие экспрессии PD-L1 как в опухолевых, так и в иммунных клетках 7/8 *ALK*-негативных опухолей. Полученные данные

подтверждают необходимость дальнейшего изучения статуса PD-1/PD-L1 и ее клинического и терапевтического значения при ВМО [32].

### Дифференциальный диагноз

ВМО зачастую является диагнозом исключения, виной тому вариабельность морфологического фенотипа опухоли, отсутствие специфических клинико-лабораторных и ИГХ-маркеров (при условии отсутствия транслокации гена *ALK*). В случае локализации опухоли в легких у детей дифференциальный диагноз прежде всего включает в себя различного рода анатомические аномалии, врожденные пороки, а также истинные злокачественные новообразования (ЗНО). Кроме этого, к воспалительным псевдоопухолям легких относятся как постинфекционные/репаративные процессы на фоне предшествующих инфекций респираторного тракта и проведенной ранее лучевой терапии (ЛТ), так и истинные ВМО.

В нескольких научных работах представлены данные об увеличении количества IgG4-позитивных плазматических клеток и развития облитерирующего флебита в группе пациентов с воспалительными псевдоопухолями легких, что может свидетельствовать об аутоиммунной природе заболевания и в ряде случаев являться проявлением системной IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни. Важно подчеркнуть, что более низкая частота рецидивов при легочной форме ВМО в сравнении с внелегочными формами отчасти связана с тем, что в ранее опубликованные исследования были включены не только истинные ВМО, но и доброкачественные процессы [28, 33].

По аналогии процессов в легких воспалительные псевдоопухоли печени и селезенки могут быть проявлением как системной IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни, так и результатом инфекционных и репаративных процессов. К воспалительным псевдоопухолям также относятся воспалительная псевдоопухолевая саркома, псевдосаркоматозная пролиферация миофибробластов, идиопатические фибросклерозирующие состояния (склерозирующий мезентерит, идиопатический абдоминальный фиброз, склерозирующий медиастинит). В случае локализации процесса в селезенке, печени и лимфатических узлах, по мнению ряда авторов, следует дифференцировать с воспалительно-фолликулярной дендритно-клеточной опухолью [33]. Воспалительно-фолликулярная дендритно-клеточная опухоль обычно является положительной для CD21, CD23 и кластерина. Положительное окрашивание на кластерин может представлять потенциальную ловушку в гистологической дифференциальной диагностике и подчеркивает важность использования широкой ИГХ-панели, особенно в оценке небольших биоптатов. Кластерин является антиапоптотическим белком, который высвобождается фибробластами в ответ на механизмы, которые вызывают повреждение клеток. Возможно, что фибробласты и миофибробласты экспрессируют этот белок в ответ на неизвестные пато-

генетические механизмы, такие как вирусное воздействие или другие иммуномодулированные реакции, что подтверждается более частым положительным окрашиванием кластерина в очагах, которые имеют богатый воспалительный компонент, или в очагах, встречающихся у пациентов с первичным иммунодефицитом или переболевших лимфопролиферативными заболеваниями в анамнезе. Дифференциальный диагноз ВМО может включать в себя широкий спектр как доброкачественных, так и истинно злокачественных опухолей, схожих по морфологическим характеристикам, включая лейомиосаркому, лимфому Ходжкина, инфантильный фиброматоз, нодулярный фасцит, гастроинтестинальные стромальные опухоли, десмоидный фиброматоз и т. д.

Стоит подчеркнуть, что для дифференциальной диагностики ВМО с другими состояниями необходимо учитывать и возраст пациента. Так, для пациентов младшего возраста с ВМО в дифференциально-диагностический ряд необходимо включить такие заболевания, как инфантильный фиброматоз, нодулярный фасцит; для детей старше 10 лет – десмоидный фиброматоз, лимфому Ходжкина и другие ЗНО.

Таблица 2. Основные гены-партнеры, описанные при ВМО

Table 2. Kinase fusion partners identified in IMT

Химерный транскрипт <i>Fusion partner</i>	Локус <i>Locus</i>	Авторы <i>Authors</i>	Год описания <i>Year of description</i>
<b>ALK</b>			
<i>TPM3-ALK</i>	t(1;2)(q25;p23)	L. Lamant et al.	1999
<i>TPM4-ALK</i>	t(2;19)(p23;p13.1)	B. Lawrence et al.	2000
<i>CLTC-ALK</i>	t(2;17)(p23;q23)	J.A. Bridge et al.	2001
<i>CARS-ALK</i>	t(2;11)(p23;p15)	J. Cools et al.	2002
<i>ATIC-ALK</i>	inv(2)(p23;q35)	M. Debiec-Rychter et al.	2003
<i>RANBP2-ALK</i>	t(21;2)(p23;q13) или inv(2)(p23;q11-13)	Z. Ma et al.	2003
<i>SEC31L1-ALK</i>	t(2;4)(p23;q21)	I. Panagopoulos et al.	2006
<i>PPFIBP1-ALK</i>	t(2;12)(p23;p11)	K. Takeuchi et al.	2011
<i>PRKARIA-ALK</i>	t(2;17)(p23;q24)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>LMNA-ALK</i>	t(1;2)(q22;p23)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>TFG-ALK</i>	t(2;3)(p23;q21)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>EML4-ALK</i>	Inv(2)(p21p23)	A. Sokai et al.	2014
<i>FN1-ALK</i>	Inv(2)(p23q35)	K. Ouchi et al.	2015
<i>DCTN1-ALK</i>	t(2;2)(p13;p23)	V. Subbiah et al.	2015
<i>RRBP1-ALK</i>	t(2;20)(p23;p12.1)	J.C. Lee et al.	2017
<i>IGFBP5-ALK</i>	t(2;2)(p23;q35)	J.D. Haines et al.	2017
<i>THBS1-ALK</i>	t(2;15)(p23;q14)	J.D. Haines et al.	2017
<i>A2M-ALK</i>	t(2;12)(p23;p13)	M. Tanaka et al.	2017
<i>NUMA1-ALK</i>	t(2;11)(p23;q13.2)	R. Nisha et al.	2018
<i>KIF5B-ALK</i>	t(2;10)(p23;p11)	M. Maruggi et al.	2018
<i>KLC1-ALK</i>	t(2;14)(p23;q32)	O. Lopez-Nunez et al.	2019
<i>SQSTM1-ALK</i>	t(2;5)(p23;q35)	K. Honda et al.	2019
<i>EEFIG-ALK</i>	t(2;11)(p23;q12.3)	E.V. Preobrazhenskaya et al.	2020
<b>ROS1</b>			
<i>TFG-ROS1</i>	t(3;6)(q12;q22)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>YWHAЕ-ROS1</i>	t(6;17)(q22;p13)	C.M. Lovly et al.	2014
<b>PDGFRβ</b>			
<i>NAB2-PDGFRβ</i>	t(5;12)(q32;q13)	C.M. Lovly et al.	2014
<i>SRF-PDGFRβ</i>	t(5;6)(q32;p21.1)	E.V. Preobrazhenskaya et al.	2020
<b>NTRK</b>			
<i>ETV6-NTRK3</i>	t(12;15)(p13;q25)	A.H. Alassiri	2016

## Молекулярная генетика

ВМО является типичным примером опухоли мезенхимального происхождения, для которой характерны транслокации, лежащие в основе развития заболевания, что приводит к конституциональной активации гена *ALK* и, как следствие, к выраженной пролиферативной активности.

В 1999 г. С.А. Griffin et al. впервые опубликовали данные о наличии перестройки гена *ALK* у пациентов с ВМО [34]. В последующих работах было продемонстрировано наличие перестроек 2-й хромосомы у больных с ВМО, при этом описывался один и тот же локус 2p23, расположенный на коротком плече 2-й хромосомы, где расположен ген, кодирующий киназу анапластической лимфомы (*ALK*), что позволило продвинуться в понимании молекулярно-генетических механизмов развития данного вида новообразования, а также подчеркнуло отличие ВМО от других «воспалительных псевдоопухолей». *ALK* представляет собой тирозинкиназу рецепторного типа, которая является драйвером онкогенеза в результате транслокации генов, например, при анапластической крупноклеточной лимфоме (АКЛ), раке легкого и ВМО, либо вследствие миссенс-мутаций, что показано на приме-



ре нейробластомы. В настоящее время известно более 21 гена-партнера, участвующего в патогенезе ВМО, при этом каждый год спектр этих генов обновляется (табл. 2). Наиболее частый ген-партнер, характерный для АКЛ (*NPM-ALK*), не был идентифицирован при ВМО, однако типичным оказалось вовлечение в процесс таких генов, как *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *ATIC*, *CARS*, *RANB2*, *SEC31L1* и *PPFIBP1*, большинство из которых также встречаются при АКЛ. Кроме того, при ВМО описана транслокация с участием гена *EML4-ALK*, характерная для немелкоклеточного рака легкого [35]. В исследовании С.Р. Antonescu et al. отмечено превалирование транслокации *EML4-ALK* у пациентов с локализацией ВМО в легких [36].

Сразу несколькими научными группами было продемонстрировано превалирование *ALK*-позитивных случаев у детей в сравнении с группой пациентов старшего возраста, однако до настоящего времени нет четкого понимания, свидетельствуют ли данные выводы о разнице биологического поведения ВМО между двумя возрастными группами [35, 37, 38].

Примерно в 50 % случаев экспрессия *ALK* на опухолевых клетках не выявляется, таким образом, мы говорим об *ALK*-негативных ВМО. В 2014 г. опубликовано исследование, в котором с использованием новых молекулярно-генетических методов исследования, включающих таргетное секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), были проанализированы как *ALK*-позитивные, так и *ALK*-негативные ВМО. Было показано, что в ряде случаев, несмотря на наличие экспрессии *ALK* при ИГХ-исследовании, характерные генетические транскрипты не выявляются, что может указывать на наличие альтернативных механизмов активации *ALK*. С другой стороны, у части пациентов с отсутствием экспрессии *ALK* (при ИГХ) углубленные молекулярно-генетические методики позволили выявить характерные перестройки гена *ALK* [39]. Таким образом, отсутствие экспрессии *ALK* при ИГХ-исследовании не является полным исключением возможности выявления генетических перестроек данного гена.

В недавнем исследовании J.C. Chang et al. представили клинический случай пациента 40 лет с ВМО, при проведении ИГХ-исследования опухолевые клетки продемонстрировали диффузную цитоплазматическую иммунореактивность в отношении *ALK*, однако при дальнейшем молекулярно-генетическом анализе реаранжировка гена *ALK* не подтвердилась. Лишь при детальном изучении данного случая методом NanoString удалось выявить альтернативный механизм активации *ALK* (alternative transcription initiation, *ALK<sup>ATI</sup>*). *ALK<sup>ATI</sup>* является новой изоформой транскрипта *ALK*, состоящего из 3'-конца интрона 19 *ALK*, за которым следуют экзоны 20–29 и наблюдается примерно в 11 % меланом и менее чем в 1 % при других ЗНО. Альтернативный механизм активации *ALK* возникает при отсутствии других генетических аномалий гена, таких как транслокации или мутации. Полученные данные являются дополнительным подтверждением

необходимости комплексной оценки статуса гена *ALK* с использованием ИГХ, цитогенетических и различных молекулярно-генетических методик [40].

В исследовании С.М. Lovly et al. было продемонстрировано наличие генетических перестроек и в группе пациентов с *ALK*-негативными опухолями. При анализе 11 *ALK*-негативных образцов (ИГХ) в 4 была обнаружена транслокация *ROS1* (*YWHAЕ-ROS1*, *TFG-ROS1*), встречающаяся при различных ЗНО, включая рак легких, глиобластому, холангиокарциному и т. д. В 2 случаях была выявлена транслокация *PDGFRβ* (*NAB2-PDGFRβ*), описанная при миелопролиферативных заболеваниях. Данная работа впервые представила наиболее подробный геномный анализ ВМО и продемонстрировала драматический ответ на терапию кризотинибом у пациента с транслокацией гена *ROS1*. Последующие работы расширили понимание молекулярно-генетических основ при ВМО, в частности, была подтверждена возможность выявления реаранжировок гена *ROS1* [39]. Альтернативными механизмами, лежащими в основе онкогенеза данного вида опухоли, являются перестройки гена *RET*, описанные у пациента с легочной формой ВМО и встречающиеся примерно в 1 % при аденокарциноме легких, а также характерная транслокация гена *ETV6* с образованием химерного транскрипта с геном *NTRK3*, наличие которой описано в ряде типичных эмбриональных солидных опухолей: инфантильной фибросаркоме, врожденной мезобластной нефроне и при лимфопролиферативных заболеваниях, в частности при остром лимфобластном лейкозе [36].

### Терапия

Традиционно основой лечения ВМО является хирургическое удаление опухоли. В случае радикального удаления новообразования дополнительного лечения не требуется. Однако основную проблему представляют случаи нерезектабельных ВМО в силу возможного местно-инвазивного роста, вовлечения жизненно важных анатомических структур, в частности корня легкого, средостения, ворот печени. У данной подгруппы пациентов использовались различные подходы к терапии. До последнего времени не существовало клинических исследований, которые свидетельствовали бы об эффективности тех или иных видов лечения. Предпринимались попытки проведения полихимиотерапии (ПХТ), однако в силу того, что речь идет об опухоли с промежуточным биологическим поведением, как правило, эти попытки были неудачны или же лишь на единичных примерах была показана ее эффективность. Так, в крупное ретроспективное исследование немецкой группы (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) были включены 38 пациентов с ВМО. В 20 случаях опухоль была удалена без проведения дальнейшей терапии. Восемнадцать больных получали системную терапию, 15 из которых была проведена макроскопически нерадикальная операция. Системная терапия включала в себя схемы ПХТ, используемые при лечении сарком мягких тка-

ней, — актиномицин D, ифосфамид/циклофосфамид, винкристин с/без доксорубицина. Стоит подчеркнуть, что частота объективных ответов (ОО) на ПХТ составила всего 27,7 % (5/18) [6]. Эффективность ПХТ также была проанализирована в ретроспективном исследовании итальянской группы по изучению редких опухолей (Italian Rare Cancer Network, RTR: “Rete Tumori Rari”). В анализ были включены 20 пациентов с подтвержденным диагнозом ВМО. Тринадцать из 20 больных получили ПХТ на основе антрациклинов и 7/20 — ПХТ в комбинации из метотрексата, винорелбина/винбластина. В 1-й группе пациентов частота ОО составила 58 %, прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии была отмечена у 3/13 (25 %) больных. Во 2-й группе частота ОО составила 50 %, прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии была отмечена у 2/7 (20 %) пациентов [41].

В недавнем исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей проанализированы 60 пациентов с ВМО. Хороший результат был достигнут в группе больных, которым на 1-м этапе проводилось только хирургическое лечение (R0/R1-резекция). Несмотря на развитие неблагоприятных событий у части пациентов, во всех случаях удалось достичь повторной длительной ремиссии, в связи с чем проведение адъювантной терапии авторы считают неоправданным. ОО на системную терапию составил 64 %: у 8/10 пациентов, получавших ПХТ в комбинации винбластин/метотрексат, и у 5/5 больных, получавших терапию ALK-ингибиторами. В 4/7 случаях отмечался ответ на терапию стероидами, при этом у 3 из них наблюдались тяжелые побочные эффекты (надпочечниковая недостаточность, множественные инфекции и т. д.). Необходимо подчеркнуть, что ответ на 2-ю линию терапии составил 64 %, что соответствовало частоте ОО на терапию 1-й линии [7].

Таким образом, полученные данные подчеркивают необходимость проведения исследования эффективности ПХТ на большей когорте пациентов, при этом возможно низкодозовая метрономная терапия может иметь преимущества, учитывая низкий пролиферативный потенциал ВМО и альтернативные противоопухолевые механизмы метрономной терапии, в частности ингибирование неопластического ангиогенеза.

Исторически в лечении ВМО использовались различные варианты иммуносупрессивной терапии, представлены отдельные сообщения, свидетельствующие об эффективности данной группы препаратов. Более широко использовались нестероидные противовоспалительные препараты в силу того, что были описаны механизмы, в частности ингибирование ангиогенеза через путь циклооксигеназы 2 — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), при их использовании у пациентов с данным видом новообразований, однако указанная информация была основана на описаниях отдельных клинических случаев, крупных подтверждающих исследований не проводилось [42]. Роль ЛТ при ВМО неоднозначна. Количество исследований, направленных на изучение

эффективности ЛТ, крайне ограничено и зачастую данный вид терапии рассматривался в случае сложной анатомической локализации опухоли, неоперабельной/рецидивирующей формы заболевания [43, 44]. В настоящее время убедительных данных об эффективности ЛТ у пациентов с ВМО не получено.

РевOLUTIONНЫМ событием в лечении больных с осложненным течением ВМО явилась публикация J.E. Butrynski (2010), в которой была показана возможность использования таргетной терапии в виде ингибиторов ALK, в частности кризотиниба, в лечении ВМО, имеющих реаранжировку гена *ALK* [45]. В исследовании С.М. Lovly et al. был описан драматический ответ на фоне проведения терапии кризотинибом у пациента с реаранжировкой гена *ROS1*, таким образом была продемонстрирована возможность проведения терапии ингибиторами тирозинкиназы не только у пациентов с *ALK*-позитивными ВМО, но и в группе больных, не имеющих реаранжировки гена *ALK*, но у которых была выявлена реаранжировка гена *ROS1* [39].

В клиническом исследовании Детской онкологической группы (США) были подтверждены результаты эффективности таргетной терапии у пациентов детского возраста с рефрактерным течением заболевания, имеющих транслокации гена *ALK*. Медиана возраста пациентов с рефрактерными/рецидивными формами ВМО, включенных в исследование, составила 8,4 года (разброс — 1,1–21,4 года). ОО на терапию кризотинибом был достигнут у 3/7 (43 %) больных с ВМО. У 4/7 (57 %) пациентов удалось добиться стабилизации процесса. Таким образом, была показана возможность достижения частичного ответа (ЧО) или стабилизации заболевания у первых больных детского возраста с ВМО, включенных в данную фазу клинического исследования [46]. Кроме того, в исследовании I фазы была определена максимально переносимая доза препарата. Было показано, что использование кризотиниба в дозовом режиме 280 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день у данной группы пациентов не приводит к увеличению частоты развития побочных эффектов (grade 3 и 4). Тем самым была определена максимально переносимая доза, которая составила 560 мг/м<sup>2</sup>/сут за 2 приема [46].

Во II фазе клинического исследования оценивалась эффективность терапии кризотинибом у пациентов с нерезектабельными ВМО. При этом частота ОО составила 86 % и, что важно, у 36 % (5/14) больных был отмечен полный ответ (ПО), ЧО достигнут в 50 % (7/14) случаев, в 14 % наблюдений ответ оценивался как стабилизация, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано прогрессии заболевания на фоне терапии, что открывает дополнительные возможности лечения больных с нерезектабельными формами ВМО. Медиана длительности терапии составила 1,6 года (разброс — 0,55–2,2 года). В 7/12 случаях (пациенты с ПО и ЧО) ответ на терапию был зафиксирован на 4-й неделе, в 2/12 в течение 8 нед и в 3/12 — в течение 20 нед после начала лечения. Продолжительность терапии в группе больных с ВМО превысила 24 мес у 4 пациентов. На момент публикации результатов

исследования 2 пациента продолжали лечение, 4 человека окончили терапию ввиду повторяющейся токсичности grade 4 (снижение показателей нейтрофилов, отек нижних конечностей), 5 больных окончили терапию по усмотрению врача или родителей, 1 пациент по завершению 24 мес терапии и 2 — в связи с несоответствием критериям протокола [47].

В исследовании Европейской группы по изучению сарком мягких тканей 5 из 60 пациентов были сформулированы показания для проведения терапии ALK-ингибиторами. В 5/5 случаях удалось добиться ОО на проводимую терапию: 2/5 — ПО, 3/5 — ЧО. Длительность терапии составила 6–24 мес, при этом в 1 наблюдении терапия продолжается более 2 лет [7].

Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) проводится исследование, направленное на изучение эффективности и безопасности кризотиниба с включением 6 параллельных групп пациентов. Во II фазу исследования включены 19 больных с ВМО старше 15 лет. В 6/12 ALK-положительных случаях был достигнут ОО, кроме того, у 1/7 пациента с ALK-отрицательной опухолью также был достигнут ОО. Полученные результаты побудили Национальную сеть по борьбе с онкологическими заболеваниями (США) рекомендовать использование кризотиниба в качестве стандарта лечения местно-распространенных/метастатических форм ALK-позитивных ВМО [48].

Кроме того, в настоящий момент имеются предварительные данные об эффективности ALK-ингибиторов 2-го поколения (церитиниб) у пациентов с ВМО. В работе E.C. Brivio et al. представлены 2 клинических случая ALK-положительной ВМО. В 1-м случае пациент по поводу рецидива заболевания получал терапию церитинибом в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут (500 мг/сут) в течение 24 мес, ПО был достигнут уже через 6 мес лечения. Стоит отметить, что после отмены терапии произошел рецидив заболевания, что потребовало возобновления приема церитиниба. Во 2-м случае церитиниб был назначен в качестве неоадьювантной терапии в дозовом режиме 450 мг/м<sup>2</sup>/сут (800 мг/сут), однако уже через 2 мес отмечалось развитие токсичности grade 4 (повышение печеночных трансаминаз), в связи с чем терапия была остановлена. Согласно данным визуализации, объем опухоли сократился на 70 %, что позволило выполнить радикальную органосохраняющую операцию. Представленные данные показывают высокую эффективность ALK-ингибиторов и подчеркивают важную роль и возможность их применения в качестве неоадьювантной терапии, как было продемонстрировано во 2-м случае [49].

Подходы к таргетной терапии ВМО быстро меняются не только за счет появления новых ALK-ингибиторов, но и за счет доступности ингибиторов ROS1 и NTRK. Так в I/II фазе исследования эффективности энтрактиниба у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями и с первичными опухолями центральной нервной

системы с наличием или отсутствием NTRK, ROS1 или ALK-транслокаций была показана эффективность терапии у 2 пациентов: в 1-м случае уже на 2-м цикле терапии удалось достичь ПО, во 2-м наблюдении удалось добиться ЧО (сокращение образования на 50 %) согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях RECIST v1.1 [50]. В настоящее время мультикиназный ингибитор ларотректиниб одобрен для всех NTRK-позитивных опухолей. Ларотректиниб уже продемонстрировал свою эффективность у пациентов с инфантильной фибросаркомой и раком легкого. Кроме того, большое количество других аналогичных лекарственных средств находятся на стадии клинической разработки (например, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, энсартиниб) [7, 51, 52]. Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что проведение таргетной терапии на основе выявления мишени путем молекулярно-генетического исследования является перспективным направлением в лечении пациентов с осложненным течением ВМО.

Следует помнить и о проблемах таргетной терапии, одной из которых является формирование резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Несмотря на большой мировой опыт использования данных препаратов в терапии солидных опухолей, механизмы лежащие в основе формирования устойчивости к ALK-ингибиторам при ВМО неясны. Известно, что у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ALK-ингибиторами 1-го поколения (кризотиниб), формируются мутации в домене ALK-киназы, в ряде случаев отмечается возникновение амплификаций гена ALK или же происходит активация альтернативных сигнальных путей. Все эти факторы способствуют развитию устойчивости к ингибиторам тирозинкиназ. Одним из возможных путей решения данной проблемы может стать последовательная терапия ALK-ингибиторами следующих поколений при формировании резистентности [53]. В своей работе B.M. Parker et al. описали клинический случай пациента с ALK-позитивной метастатической ВМО. На фоне терапии кризотинибом через 3 мес у пациента отмечено развитие прогрессии заболевания, в связи с чем было начато лечение ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения (церитиниб), а затем в связи с прогрессией заболевания (через 8 мес) — терапия ингибиторами тирозинкиназы 3-го поколения (лорлатиниб). К сожалению, эффект на фоне терапии ингибитора ALK 3-го поколения тоже был временным. Данная публикация лишь подтверждает тот факт, что ключевая проблема, которую необходимо будет решить в будущем, заключается в предотвращении развития лекарственной резистентности [51]. В публикации A.T. Shaw et al. описан парадоксальный механизм возможного восстановления чувствительности к кризотинибу на фоне формирования резистентности к ингибиторам последующих поколений [54].

В настоящее время остается открытым вопрос о длительности терапии у пациентов, достигших ПО, и возможности безопасного ее завершения,



длительности лечения у больных с сохраняющейся остаточной опухолью, роли “second-look” операций у пациентов с минимальной остаточной опухолью, об отдаленных последствиях терапии ингибиторами тирозинкиназ у детей и подростков. Проведение рандомизированных клинических исследований в отношении группы пациентов с ВМО представляется задачей нереализуемой ввиду редкости данной нозологии. Однако сотрудничество различных международных научных групп позволит подойти к реализации более масштабных исследований в отношении данной группы больных, что в свою очередь поможет ответить на многие вопросы и сформировать стандартизованные подходы в лечении пациентов с ВМО.

### Прогноз

ВМО классифицируется как опухоль с промежуточным биологическим потенциалом, что обусловлено склонностью к локальным рецидивам, и невысоким метастатическим потенциалом. Важно отметить, что ВМО может иметь длительное индолентное течение с длительным периодом наблюдения, несмотря на множественные локальные рецидивы.

По литературным данным, частота локальных рецидивов зависит от локализации процесса и варьирует в пределах от < 2 % (для легочной локализации) до 37 % при внелегочной локализации [4, 55]. Опухоли, локализованные в брюшной полости, имеющие многоузловое строение, склонны к более агрессивному поведению с частотой рецидивов от 23 до 37 %, вероятнее всего, за счет сложности радикального хирургического лечения [3, 4]. Сроки развития рецидивов составляют 3 мес — 7 лет, в большинстве случаев это происходит в течение 1 года. По различным данным, частота отдаленного метастазирования составляет 5–11 % [27, 56]. К наиболее частым зонам метастазирования относятся лимфатические узлы, легкие, кости. Чаще всего метастатические очаги выявляются на момент первичной постановки диагноза, однако в литературе описан случай развития системного рецидива через 9 лет после удаления опухоли [57].

Несколькими исследовательскими группами была предпринята попытка идентифицировать гистологические предикторы агрессивного поведения ВМО [27, 58, 59].

Однако большинство исследований не дали результатов до момента первого описания морфологического типа ЭВМС, характеризующегося агрессивным клиническим течением. В качестве неблагоприятных прогностических факторов рассматривают клеточную атипию, наличие ганглионарно-подобных клеток, анеуплоидию, однако эти признаки были описаны в более чем половине классических форм ВМО с доброкачественным течением заболевания [3, 60, 61]. Увеличение степени морфологической злокачественности определяется термином «злокачественная трансформация» и описывалось в рамках прогрессии ВМО в саркому мягких тканей. Такая морфологическая трансформация присуща рецидивирующим опу-

холям и характеризуется пролиферацией атипичных полигональных, круглых и веретеновидных клеток, с овальными везикулярными ядрами, крупными выступающими ядрышками и появлением большого количества митозов, включая атипичные митозы [4, 61]. Роль гиперэкспрессии TP53 в прогнозировании поведения ВМО остается неопределенной. Так, часть авторов связывала гиперэкспрессию TP53 с более агрессивным клиническим течением заболевания, в то время как последующие исследования опровергли эти результаты [9, 27, 58].

В исследовании С.М. Coffin et al. проанализированы данные 59 пациентов. В 33/59 случаях отмечалось развитие рецидива заболевания, включая 13 больных с множественными рецидивами и 6 пациентов с рецидивом и отдаленными метастазами. Зоны метастазирования включали легкие, головной мозг, печень, грудную стенку. Шесть пациентов погибли от прогрессии заболевания (5 больных с локальным рецидивом и 1 с отдаленными метастазами). Частота рецидивов у пациентов с локализацией процесса в брюшной полости и малом тазу составляла 85 %. Отсутствие экспрессии ALK коррелировало с более старшим возрастом больных, первичным генерализованным процессом (в группе пациентов младшего возраста) [27]. Работа Y.S. Chun et al. лишь подтверждает крайне низкий риск метастазирования ALK-позитивных ВМО, но следует понимать, что реактивность ALK, по-видимому, не коррелирует с частотой рецидивов заболевания [56].

В 2009 г. опубликовано исследование R. Allagio et al., в котором были проанализированы 26 пациентов с ВМО. Частота локальных рецидивов составила 23 %, при этом 5-летняя и 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) была равна 87,4 % и 72,8 % соответственно. Кроме того, учитывая отсутствие четких прогностических маркеров был проведен анализ оценки статуса гена ALK и цитологической атипии. Было продемонстрировано, что их наличие свидетельствует о более агрессивном клиническом течении заболевания. При этом стоит подчеркнуть, что у пациентов с метастатической формой заболевания наличие транслокации гена ALK было нехарактерным признаком [5]. В работе немецкой исследовательской группы 5-летняя БСВ составила  $74 \pm 14$  %, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) была равна  $91 \pm 10$  % для всех пациентов. В результате прогрессии заболевания погибли 3/38 больных [6].

В недавнем исследовании M. Casanova et al. при среднем периоде наблюдения 59 мес (диапазон — 4–140 мес) 5-летняя БСВ и ОВ составили 82,9 % и 98,1 % соответственно. Необходимо подчеркнуть, что ни одна из проанализированных переменных статистически не коррелировала с результатами лечения больных. В частности, БСВ была одинаковой в группах пациентов с ALK-позитивной и ALK-негативной ВМО. Таким образом, для ВМО нет четкой взаимосвязи между экспрессией ALK и прогнозом заболевания [7].

## Заключение

Таким образом, ВМО является уникальным видом новообразования, при котором в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов, лежащих в основе онкогенеза, которые позволили значительно расширить арсенал

системной терапии у пациентов с нерезектабельными и метастатическими/мультифокальными опухолями. Необходимо проведение кооперированных клинических исследований ВМО у детей для разработки единых стандартов диагностики и клинического ведения данной группы пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brunn H. Two interesting benign lung tumours of contradictory histopathology: remarks on the necessity for maintaining the chest tumour registry. *J Thorac Surg* 1939;9:119–31.
2. Lane J.D., Krohn S., Kolozzi W., Whitehead R.E. Plasma cell granuloma of the lung. *Dis Chest* 1955;27:216–21. doi: 10.1378/chest.27.2.216.
3. Meis J.M., Enzinger F.M. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1991;15(12):1146–56. doi: 10.1097/00000478-199112000-00005.
4. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19 (8):859–72. doi: 10.1097/00000478-199508000-00001.
5. Alaggio R., Cecchetto G., Bisogno G., Gambini C., Calabrò M.L., Insearra A., Boldrini R., De Salvo G.L., G d'Amore E.S., Dall'igna P. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: a report from the Italian Cooperative Group Studies. *Cancer* 2010;116(1):216–26. doi: 10.1002/cncr.24684.
6. Kube S., Vokuhl C., Dantonello T., Scheer M., Hallmen E., Feuchtruber S., Escherich G., Niggli F., Kuehnle I., von Kalle T., Bielack S., Klingebiel T., Koscielniak E. Inflammatory myofibroblastic tumors – a retrospective analysis of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(6):e27012. doi: 10.1002/pbc.27012.
7. Casanova M., Brennan B., Alaggio R., Kelsey A., Orbach D., van Noesel M.M., Corradini N., Minard-Colin V., Zanetti I., Bisogno G., Gallego S., Merks J.H.M., De Salvo G.L., Ferrari A. Inflammatory myofibroblastic tumor: the experience of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer* 2020;127:123–9. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.021.
8. Goldblum J.R., Golpe A.L., Weiss S.W. Benign fibroblastic/myofibroblastic proliferations, including superficial fibromatoses. In: Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 6th ed. Elsevier Saunders, 2014.
9. Coffin C.M., Dehner L.P., Meis-Kindblom J.M. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol* 1998;15(2):102–10. PMID: 9606802.
10. Matsubara O., Tan-Liu N.S., Kenney R.M., Mark E.J. Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol* 1988;19(7):807–14. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80264-8.
11. Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15(1 Suppl):127–80. doi: 10.2350/10-12-0944-PB.1.
12. Lopez-Nunez O., John I., Panasiti R.N., Ranganathan S., Santoro L., Grélaud D., Wu T., Buccoliero A.M., Casanova M., Alaggio R., Surrey L.F. Infantile inflammatory myofibroblastic tumors: clinicopathological and molecular characterization of 12 cases. *Mod Pathol* 2020;33(4):576–90. doi: 10.1038/s41379-019-0406-6.
13. Haimes J.D., Stewart C.J.R., Kudlow B.A., Culver B.P., Meng B., Koay E., Whitehouse A., Cope N., Lee J.C., Ng T., McCluggage W.G., Lee C.H. Uterine inflammatory myofibroblastic tumors frequently harbor ALK fusions with IGFBP5 and THBS1. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):773–80. doi: 10.1097/PAS.0000000000000801.
14. Kling E., Kutys R., Virmani R., Miettinen M. Cardiac inflammatory myofibroblastic tumor: a “benign” neoplasm that may result in syncope, myocardial infarction, and sudden death. *Am J Surg Pathol* 2007;31(7):1115–22. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802d68ff.
15. Liu H.K., Lin Y.C., Yeh M.L., Chen Y.S., Su Y.T., Tsai C.C. Inflammatory myofibroblastic tumors of the pancreas in children. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(2):e5870. doi: 10.1097/MD.00000000000005870.
16. Bumber Z., Jurlina M., Manojlović S., Jakić-Razumović J. Inflammatory pseudotumor of the trachea. *J Pediatr Surg* 2001;36(4):631–4. doi: 10.1053/jpsu.2001.22306.
17. Al-Humidi A., Al-Khamiss A. Inflammatory myofibroblastic tumor arising in the external ear: unexpected location (case report). *Int J Health Sci (Qassim)* 2015;9(2):201–5. PMID: 26309441.
18. Lourenço S.V., Boggio P., Simonsen Nico M.M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue: report of an unusual case in a teenage patient. *Dermatol Online J* 2012;18(5):6. PMID: 22630576.
19. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Сулейманова А.М., Меркулов Н.Н., Феоктистова Е.В., Талыпов С.Р., Рошин В.Ю., Щербakov А.П., Терещенко Г.В., Казакова А.Н., Варфоломеева С.Р. Воспалительная миофибробластическая опухоль брыжейки тонкой кишки, осложнившаяся острой кишечной непроходимостью. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017;16(1):54–61. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-54-61. [Kachanov D.Y., Shamanskaya T.V., Suleymanova A.M., Merkulov N.N., Feoktistova E.V., Talypov S.R., Roschin V.Y., Shcherbakov A.P., Tereschenko G.V., Kazakova A.N., Varfolomeeva S.R. Inflammatory myofibroblastic tumor of the small bowel mesentery complicated by the intestinal obstruction. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2017;16(1):54–61. (In Russ.)].
20. Souid A.K., Ziemba M.C., Dubansky A.S., Mazur M., Oliphant M., Thomas F.D., Ratner M., Sadowitz P.D. Inflammatory myofibroblastic tumor in children. *Cancer* 1993;72(6):2042–8. doi: 10.1002/10970142(19930915)72:6<2042::aid-cncr2820720641>3.0.co;2-i.
21. Coffin C.M., Fletcher J.A. Inflammatory myofibroblastic tumour. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th ed., vol. 5. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (eds.) International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2013. Pp. 83–86.
22. Hagenstad C.T., Kilpatrick S.E., Pettenati M.J., Savage P.D. Inflammatory myofibroblastic tumor with bone marrow involvement. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):865–7. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<865:IMTWBM>2.0.CO;2.
23. Debelenko L.V., Arthur D.C., Pack S.D., Helman L.J., Schrupp D.S., Tsokos M. Identification of CARS-ALK fusion in primary and metastatic lesions of an inflammatory myofibroblastic tumor. *Lab Invest* 2003;83(9):1255–65. doi: 10.1097/01.lab.0000088856.49388.ca.
24. Fangusaro J., Klopfenstein K., Groner J., Hammond S., Altura R.A. Inflammatory myofibroblastic tumor following hematopoietic stem cell transplantation: report of two pediatric cases. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(1):103–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704292.
25. Cook J.R., Dehner L.P., Collins M.H., Ma Z., Morris S.W., Coffin C.M., Hill D.A. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001;25(11):1364–71. doi: 10.1097/00000478-200111000-00003.
26. Mariño-Enríquez A., Wang W.L., Roy A., Lopez-Terrada D., Lazar A.J., Fletcher C.D., Coffin C.M., Hornick J.L. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: an aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):135–44. doi: 10.1097/PAS.0b013e318200cfd5.
27. 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. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):509–20. doi: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
28. Gleason B.C., Hornick J.L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008;61(4):428–37. doi: 10.1136/jcp.2007.049387.
29. Chen C.H., Lin R.L., Liu H.C., Chen C.H., Hung T.T., Huang W.C. Inflammatory myofibroblastic tumor mimicking anterior mediastinal malignancy. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1362–4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.031.

30. Hornick J.L., Sholl L.M., Dal Cin P., Childress M.A., Lovly C.M. Expression of ROS1 predicts *ROS1* gene rearrangement in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 2015;28(5):732–9. doi: 10.1038/modpathol.2014.165.
31. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
32. Cottrell T.R., Duong A.T., Gocke C.D., Xu H., Ogurtsova A., Taube J.M., Belchis D.A. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 2018;31(7):1155–63. doi: 10.1038/s41379-018-0034-6.
33. Zen Y., Kitagawa S., Minato H., Kurumaya H., Katayanagi K., Masuda S., Niwa H., Fujimura M., Nakanuma Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005;36(7):710–7. doi: 10.1016/j.humpath.2005.05.011.
34. Griffin C.A., Hawkins A.L., Dvorak C., Henkle C., Ellingham T., Perlman E.J. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999;59(12):2776–80. PMID: 10383129.
35. Sokai A., Enaka M., Sokai R., Mori S., Gunji M., Fujino M., Ito M. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor harboring EML4-ALK fusion gene. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(1):93–6. doi: 10.1093/jco/hyt173.
36. Antonescu C.R., Suurmeijer A.J., Zhang L., Sung Y.S., Jungbluth A.A., Travis W.D., Al-Ahmadie H., Fletcher C.D., Alaggio R. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 fusions and rare novel *RET* gene rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):957–67. doi: 10.1097/PAS.0000000000000404.
37. Coffin C.M., Patel A., Perkins S., Elenitoba-Johnson K.S., Perlman E., Griffin C.A. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001;14(6):569–76. doi: 10.1038/modpathol.3880352.
38. Lawrence B., Perez-Atayde A., Hibbard M.K., Rubin B.P., Dal Cin P., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Xiao S., Yi E.S., Fletcher C.D., Fletcher J.A. *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.
39. Lovly C.M., Gupta A., Lipson D., Otto G., Brennan T., Chung C.T., Borinstein S.C., Ross J.S., Stephens P.J., Miller V.A., Coffin C.M. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov* 2014;4(8):889–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0377.
40. Chang J.C., Zhang L., Drilon A.E., Chi P., Alaggio R., Borsu L., Benayed R., Travis W.D., Ladanyi M., Antonescu C.R. Thoracic inflammatory myofibroblastic tumors beyond *ALK* gene rearrangements. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):825–34. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.003.
41. Baldi G.G., Gronchi A., Vincenzi B., Martino De Pas T., Pantaleo M.A., D'Ambrosio L., Grignani G., Casanova M., Ferrari A., Simeone N., Provenzano S., Dei Tos A.P., Sbaraglia M., Collini P., Dagrada G., Morosi C., Casali P.G., Stacchiotti S. Activity of chemotherapy in inflammatory myofibroblastic tumor (IMT): A retrospective analysis within the Italian Rare Tumours Network (RTR). *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl). doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e22545.
42. Applebaum H., Kieran M.W., Cripe T.P., Coffin C.M., Collins M.H., Kaipainen A., Laforme A., Shamberger R.C. The rationale for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for inflammatory myofibroblastic tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 2005;40(6):999–1003;discussion 1003. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.016.
43. Maire J.P., Eimer S., San Galli F., Franco-Vidal V., Galland-Girodet S., Huchet A., Darrouzet V. Inflammatory myofibroblastic tumour of the skull base. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:103646. doi: 10.1155/2013/103646.
44. Sasagawa Y., Akai T., Ito S., Iizuka H. Multiple intraosseous inflammatory myofibroblastic tumors presenting with an aggressive clinical course: case report. *Neurosurgery* 2011;69(4):E1010–5;discussion E1015–6. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223b651.
45. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L., Dal Cin P., Antonescu C.R., Jhanwar S.C., Ladanyi M., Capelletti M., Rodig S.J., Ramaiya N., Kwak E.L., Clark J.W., Wilner K.D., Christensen J.G., Jänne P.A., Maki R.G., Demetri G.D., Shapiro G.I. Crizotinib in *ALK*-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363(18):1727–33. doi: 10.1056/NEJMoa1007056.
46. Mossé Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., Rolland D., Balis F.M., Maris F.M., Weigel B.J., Ingle A.M., Ahern C., Adamson P.C., Blaney S.M. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
47. Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., Adamson P., Wilner K., Blaney S.M., Weigel B.J. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3215–21. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4830.
48. Schöffski P., Sufliarsky J., Gelderblom H., Blay J.Y., Strauss S.J., Stacchiotti S., Rutkowski P., Lindner L.H., Leahy M.G., Italiano A., Isambert N., Debiec-Rychter M., Sciort R., Van Cann T., Marréaud S., Nzokirantevye A., Collette S., Wozniak A. 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. *Lancet Respir Med* 2018;6(6):431–41. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30116-4.
49. Brivio E., Zwaan C.M. ALK inhibition in two emblematic cases of pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: Efficacy and side effects. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(5):e27645. doi: 10.1002/pbc.27645.
50. Ambati S.R., Slotkin E.K., Chow-Maneval E., Basu E.M. Entrectinib in two pediatric patients with inflammatory myofibroblastic tumors harboring *ROS1* or *ALK* gene fusions. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. doi: 10.1200/PO.18.00095.
51. Parker B.M., Parker J.V., Lymperopoulos A., Konda V. A case report: pharmacology and resistance patterns of three generations of ALK inhibitors in metastatic inflammatory myofibroblastic sarcoma. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(5):1226–30. doi: 10.1177/1078155218781944.
52. Alassiri A.H., Ali R.H., Shen Y., Lum A., Strahlendorf C., Deyell R., Rassekh R., Sorensen P.H., Laskin J., Marra M., Yip S., Lee C.H., Ng T.L. *ETV6-NTRK3* is expressed in a subset of *ALK*-negative inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2016;40(8):1051–61. doi: 10.1097/PAS.0000000000000677.
53. Schram A.M., Chang M.T., Jonsson P., Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):735–48. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.127.
54. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A., Burke B.J., Deng Y.L., Liu W., Dardaei L., Frias R.L., Schultz K.R., Logan J., James L.P., Smeal T., Timofeevski S., Katayama R., Iafrate A.J., Le L., McTigue M., Getz G., Johnson T.W., Engelman J.A. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F. *N Engl J Med* 2016;374(1):54–61. doi: 10.1056/NEJMoa1508887.
55. Cerfolio R.J., Allen M.S., Nascimento A.G., Deschamps C., Trastek V.F., Miller D.L., Pairolero P.C. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):933–6. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00155-1.
56. Chun Y.S., Wang L., Nascimento A.G., Moir C.R., Rodeberg D.A. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression and prognosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):796–801. doi: 10.1002/pbc.20294.
57. Morotti R.A., Legman M.D., Kerkar N., Pawel B.R., Sanger W.G., Coffin C.M. Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor with late metastasis to the lung: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8(2):224–9. doi: 10.1007/s10024-004-8088-5.
58. Hussong J.W., Brown M., Perkins S.L., Dehner L.P., Coffin C.M. Comparison of DNA ploidy, histologic, and immunohistochemical findings with clinical outcome in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol* 1999;12(3):279–86. PMID: 10102613.
59. Yamamoto H., Yamaguchi H., Aishima S., Oda Y., Kohashi K., Oshiro Y., Tsuneyoshi M. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1330–40. doi: 10.1097/pas.0b013e3181a5a207.
60. Biselli R., Ferlini C., Fattorossi A., Boldrini R., Bosman C. Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): DNA flow cytometric analysis of nine pediatric cases. *Cancer* 1996;77(4):778–84. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960215)77:4<778::aid-cnrcr25>3.0.co;2-x.
61. Donner L.R., Trompler R.A., White R.R. Progression of inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor) of soft tissue into sarcoma after several recurrences. *Hum Pathol* 1996;27(10):1095–8. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90291-9.