

BÖLÜM 23

İNFLAMATUAR MİYOFİBROBLASTİK TÜMÖR

Nilgün YILDIRIM¹

GİRİŞ

İnflamatuvar miyofibroblastik tümör (İMT), çok nadir görülen bir mezenkimal neoplazmdır. Bu nadir tümörler sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır. Ortalama yaş literatürde 9-10 civarı olmakla birlikte, hastalar yeni doğan bebeklerden 70 yaşın üzerine kadar herhangi bir yaşta başvurabilirler (1,2). Vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle beraber, bildirilen en yaygın bölgeler akciğerlerdir, daha sonra karaciğer, bağırsaklar, pankreas ve kemikler gibi akciğer dışı bölgeler de tanımlanmıştır. Düşük nüks riski ve düşük metastatik potansiyeli göz önüne alındığında, orta biyolojik potansiyele sahip neoplastik bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır (3). Kinaz füzyonları birçok İMT'nin biyolojisinde kritik bir rol oynar ve bu tümörlerin yaklaşık %80'inde rapor edilmiştir (4).

Klinik Özellikler

İMT'ler vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ve hastaların semptomları öncelikle tutulum bölgesine bağlı olarak değişebilir. Hastalar öksürük, göğüs ağrısı ve karın ağrısı gibi semptomlarla veya kitle ile başvurabilirler (1). Tanı anında hastalar ağrısız bir kitle ile başvururlar ve kitlenin boyutu komplikasyonlara neden olana kadar genellikle tamamen asemptomatik olarak kalabilir (5). Hastaların yaklaşık yüzde 20'i de halsizlik, ateş ve kilo kaybından oluşan genel semptomlar yaşayabilmektedir (6).

İMT'nin etiyojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Sigara içme, minör travma ve IgG4 ile ilişkili hastalık gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (7). Virüslere veya antijenlere karşı anormal bir immünolojik yanıt sonucu gelişebileceği hipotezleri öne sürülmüştür. Human Herpesvirus-8 ve Epstein-Barr virüsü en sık suçlananlardan olmuştur (8).

Tanı ve Histoloji

Tanı, yapılan biyopsideki histolojik bulgularla konur. İMT, iğ hücresi proliferasyonu ve inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir. Bu tümörler nispeten iyi sınırlıdır

¹ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drnilgunsari@yahoo.com

olan 21 yaşındaki bir kadında tek ajan nivolumab ile kısmi yanıt görülmüştür (27). Anti-PDL1 antikoru Sintilimab, PD-L1 pozitif ve nazofarenks İMT'si olan bir hastada 16 kür uygulama sonrası tedavinin bitiminden 6 ay sonra bile devam eden neredeyse tam remisyona yol açmıştır (28).

SONUÇ

İMT zorlu bir hastalıktır ve NGS'nin de yaygın kullanımı ile kişiselleştirilmiş tıbbın mükemmel bir örneğidir. ALK-pozitif İMT'ler için en iyi tirozin kinaz inhibitörü(TKİ) stratejisi henüz belirlenmemiştir. ALK'yu hedeflemeye ek olarak, diğer TKİ'lerin etkinliğine ve ayrıca kemoterapi ve immünoterapi gibi alternatif tedavi modalitelerine ilişkin daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Şu anda, ileri evre İMT için onaylı bir tedavi yoktur. ALK yeniden düzenlenmiş İMT'de etiket dışı bir ajan olarak crizotinib ile başlangıç tedavisi şiddetle tavsiye edilir. Yeni nesil ALK inhibitörlerinin önceden kullanımına ilişkin veriler azdır. Krizotinibe dirençli hastalıkta yeni jenerasyon ALK inhibitörleri kullanılabilir. Neoadjuvan tedavide ALK inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili literatürde vaka örneği olmakla birlikte (29), adjuvan tedavinin yararını değerlendirmek böylesine nadir görülen bir hastalıkta son derece zordur.

KAYNAKLAR

1. Gleason BC, Hornick JL . Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol.* 2008;61(4):428.
2. Casanova M, Brennan B, Alaggio R, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer.* 2020;127:123.
3. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology.* 2014;46:95-104. doi: 10.1097/PAT.000.000.0000000050.
4. Lovly CM, Gupta A, Lipson D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov.* 2014;4:889-895. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0377.
5. Choi AH, Bohn OL, Beddow TD, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the small bowel mesentery: An unusual cause of abdominal pain and uveitis. *J Gastrointest. Surg.* 2011;15:584-588. doi: 10.1007/s11605.010.1408-3
6. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995;19:859-872. doi: 10.1097/00000.478.199508000-00001.
7. Palaskar S, Koshti S, Maralingannavar M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor. *Contemp. Clin. Dent.* 2011;2:274-277. doi: 10.4103/0976-237X.91787.
8. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: Comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007;31:509-520.
9. Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15(2):102.
10. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin

- receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1506.
11. Surabhi VR, Chua S, Patel RP, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumors: Current Update. *Radiol. Clin. N. Am.* 2016;54:553-563.
 12. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021;32:1348-1365.
 13. Alaggio R, Cecchetto G, Bisogno G, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: A report from the Italian Cooperative Group studies. *Cancer.* 2010;116:216-226.
 14. Zhu Z, Zha Y, Wang W, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumors in Paranasal Sinus and Nasopharynx: A Clinical Retrospective Study of 13 Cases. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:7928241.
 15. Biswas R, Halder A, Gangopadhyay M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of maxillary sinus successfully treated with radiotherapy and corticosteroid: Report of a rare case. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 2020;32:26.
 16. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1727-1733.
 17. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1693-1703.
 18. 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. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):431.
 19. Schoffski P, Kubickova M, Wozniak A, et al. Long-term efficacy update of crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumour from EORTC trial 90101 CREATE. *Eur. J. Cancer.* 2021;156:12-23.
 20. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
 21. Michels SYF, Scheel AH, Wundisch T, et al. ALK(G1269A) mutation as a potential mechanism of acquired resistance to crizotinib in an ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *NPJ Precis. Oncol.* 2017;1:4.
 22. Xu X, Li H, Peng K, et al. ALK-G1269A mutation in epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma after progression on crizotinib: A case report. *Oncol Lett.* 2019;17(2):2370.
 23. Wong HH, Bentley H, Bulusu VR, et al. Lorlatinib for the treatment of inflammatory myofibroblastic tumour with TPM4-ALK fusion following failure of entrectinib. *Anticancer Drugs.* 2020;31(10):1106.
 24. Wang Z, Geng Y, Yuan LY, et al. Durable Clinical Response to ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Epithelioid Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma Harboring PRRC2B-ALK Rearrangement: A Case Report. *Front Oncol.* 2022;12:761558.
 25. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015;5(10):1049.
 26. Cottrell TR, Duong AT, Gocke CD, et al. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod. Pathol.* 2018;31:1155-1163.
 27. Quiroga D, Liebner DA, Philippon JS, et al. Activity of PD1 inhibitor therapy in advanced sarcoma: A single-center retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2020;20:527.
 28. Meng X, Zhang L, Wang Q, et al. Genetic Testing and Immunotherapy for Intracranial Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Case Report. *Oncol. Targets Ther.* 2022;15:313-321.
 29. Rafee S, Elamin YY, Joyce E, et al. Neoadjuvant crizotinib in advanced inflammatory myofibroblastic tumour with ALK gene rearrangement. *Tumori.* 2015;101:35-39.