

升结肠 *ALK*、*ROS1* 基因未重排炎性肌纤维母细胞瘤 1 例

A Case of Ascending Colon Inflammatory Myofibroblastic Tumor Patient Without *ALK* and *ROS1* Gene Rearrangement // DENG Chengwu, CHEN Minxue, WEI Qiuya, ZHANG Dongyan, WANG Yunpeng, WANG Ping, FAN Yong, WANG Chen

邓成伍¹, 陈敏学², 魏秋亚², 张栋岩¹, 王云鹏¹, 王品², 樊勇², 王琛²

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730013; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030)

主题词: 升结肠; 炎性肌纤维母细胞瘤; *ALK* 基因; *ROS1* 基因
中图分类号: R730.262; R445.2 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2024)02-0162-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.02.B011

炎性肌纤维母细胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor, IMT) 是由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成的间叶性肿瘤, 常伴浆细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润^[1]。IMT 多见于儿童和青少年, 全身任何部位都可受累, 肺脏起源 IMT 最为常见, 腹腔、腹膜后腔、四肢等器官也常受累, 但升结肠起源 IMT 极为罕见。作为交界性肿瘤, IMT 容易复发, 但少见远处转移^[2]。本文报道 1 例升结肠间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)、*ROS1* 基因未重排 IMT 并复习相关文献, 总结 IMT 相关临床病理资料, 以提高对该病的认识, 并为升结肠 IMT 的诊断和治疗提供参考。

1 临床资料

患者, 女性, 23 岁, 20 d 前无明显诱因出现下腹部疼痛, 于当地中医诊所行对症保守治疗后症状未见好转。2023 年 3 月 5 日就诊于兰州大学第二医院普外科门诊, 行全腹平扫 CT 显示 (Figure 1A): 右下腹回盲部肠管管壁增厚, 可见同心圆样改变, 回盲部多发增大软组密度结节; 诊断: 考虑回盲部肠套叠, 回盲部及腹膜后多发淋巴结增大。于 3 月 7 日以“肠套叠”收住入院, 查体: 生命体征平稳, 右下腹中度

压痛, 触及一圆形肿块, 大小约 4.5 cm×4.5 cm, 无反跳痛, 肠鸣音弱 (每分钟 2 次), 移动性浊音阴性。实验室检测: 血红蛋白 64 g/L, 血小板 935×10⁹/L, 白细胞 16.02×10⁹/L, 中性粒细胞 12.68×10⁹/L, 白细胞介素-6 55.20 pg/mL, 球蛋白 41.7 g/L, 肿瘤标志物未见异常。既往体健, 发育正常, 营养良好。无家族遗传病史。

术前检查: 全腹增强 CT 显示 (Figure 1B~1C): 右下腹回盲部肠管管壁增厚, 可见同心圆样改变, 增强扫描强化均匀; 回盲部多发增大软组密度结节, 中度强化; 诊断: 考虑回盲部占位并肠套叠征象, 周围多发增大淋巴结, 淋巴瘤可能。电子结肠镜检查显示 (Figure 2): 升结肠见巨大隆起型病变, 周围黏膜呈堤状隆起, 中央凹陷, 覆厚黄苔, 质硬, 占据整个肠腔, 致肠腔狭窄。活检显示: 大量坏死及少许纤维组织, 其间较多炎症细胞浸润。

手术治疗: 入院后完善相关检查, 查无明显手术禁忌证, 行“腹腔镜下结肠病损切除术”, 术中探查 Douglas 窝无转移癌结节, 腹主动脉周围无肿大淋巴结, 脾脏、胰腺、肠及肠系膜无癌浸润及淋巴结转移, 肝脏无转移结节; 升结肠见一约 5 cm 大小肿瘤, 内生性生长, 未侵及腹膜; 腹腔淋巴结明显肿大, 周围器官未受侵犯; 完整切除远端回肠、回盲部、升结肠、结肠肝曲、横结肠右半部分及其系膜组织。

大体标本: 长 24 cm, 直径 2~6 cm 肠管一段, 一侧切缘周径 4 cm, 另一侧周径 10 cm, 剖开肠管, 距一侧切缘 7.5 cm, 另一侧切缘 10 cm 处可见隆起型肿物, 大小约 5.5 cm×5.0 cm×4.5 cm, 肿物绕肠管 1/2 周, 肿物切面灰白, 质中。病理诊断 (Figure 3): 肿瘤由增生的梭形纤维母细胞和肌纤维母细胞组成, 瘤

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划 (CY2021-MS-A17); 甘肃省自然科学基金 (23JRR A0979); 甘肃省青年科技基金项目 (23JRR A1008)

通信作者: 王琛, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn
收稿日期: 2023-08-29; 修回日期: 2023-10-26



Notes: A: CT plain scan; B: enhanced CT arterial phase; C: enhanced CT venous phase

Figure 1 CT plain scan and enhanced imaging findings of the ascending colon inflammatory myofibroblastic tumor patient

细胞呈束状排列，间质伴有较多炎细胞浸润，且免疫组化染色表达 ALK、Vimentin、Desmin、SDHB 等，与胃肠道间质瘤及其他梭形细胞肿瘤鉴别，符合 IMT；脉管腔内未见明确瘤栓；两侧切缘未见肿瘤细胞残留；阑尾未见肿瘤累及；检出反应性增生肠系膜淋巴结 25 枚。免疫组化染色：肿瘤细胞示 ALK(+)、Vimentin(+), Desmin(+), SDHB(+), CD117(-), CD34(-), Dog-1(-), S-100(-), SMA(-), STAT6(-), TLE1(-), BCL-2(-), CD21(-), CD23(-), Ki-67 阳性细胞数 20%。ALK 及 ROS1 基因突变检测：计数细胞为 100, ALK 基因信号阳性细胞比例为 2%(<15%)，结果为阴性；ROS1 基因信号阳性细胞比例为 3%(<15%)，结果为阴性。该患者未发生 ALK、ROS1 基因重排。

综上，患者术后病理形态学结合免疫组化染色符合 IMT；且该患者出现的腹痛、贫血、白细胞增高、血小板异常升高、白细胞介素-6 升高及球蛋白增高等符合 IMT 的临床特点；故该患者综合考虑诊断为 ALK、ROS1 基因未重排升结肠 IMT。

2 讨论

IMT 是一种罕见肿瘤，可发生于全身各个器官，其病因和发病机制至今未研究明确。有研究表明 IMT 可能起源于人体自身细胞的恶性增殖，或继发

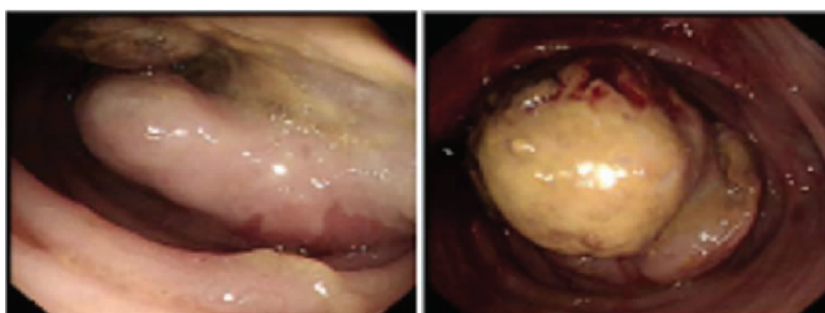
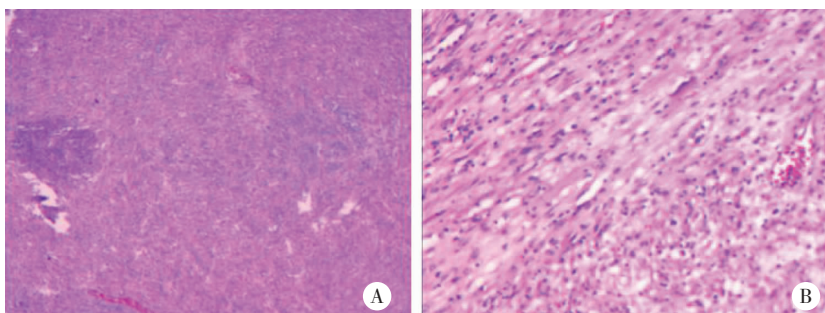


Figure 2 Ascending colon mass of the ascending colon inflammatory myofibroblastic tumor patient under electronic colonoscopy



Notes: A: HE×40; B: HE×200

Figure 3 Pathological findings of the ascending colon inflammatory myofibroblastic tumor patient specimens showed inflammatory myofibroblastoma

于感染(病毒、细菌)和非感染(创伤、手术、放化疗等)因素引起的自身免疫反应^[3]。IMT 临床表现多与发病部位和肿瘤大小密切相关，不同部位临床表现不同，但均无特异性，全身表现大多为发热、盗汗、体重减轻等；而胃肠道 IMT 以呕吐、腹痛、排气排便停止和腹部肿块等症状为主^[1]。IMT 实验室检查常出现小细胞性贫血、白细胞增高、血小板增多、红细胞沉降率升高、白细胞介素-6 升高和高丙种球蛋白血症等异常^[4]。本例患者病灶位于升结肠，患者无明显诱因出现“下腹部疼痛”就诊；入院后查体发现右下

腹 4.5 cm 圆形包块,且实验室检测血红蛋白 64 g/L、血小板 $935 \times 10^9/L$ 、白细胞 $16.02 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $12.68 \times 10^9/L$ 、白细胞介素-6 55.20 pg/mL、球蛋白 41.7 g/L 等变化符合 IMT 临床特点。但由于 IMT 临床表现、实验室检测和影像学检查缺乏特异性表现,常导致诊断困难,往往需要病理学、免疫组化染色及基因检测来明确诊断。

IMT 肉眼可见肿瘤边界分明,质硬,切面呈息肉样、肉质或黏液样病变,伴有出血、变性和钙化;显微镜下可见肿瘤细胞排列成松散的束状,呈黏液-胶原或水肿背景,富含炎性细胞^[5];肿瘤细胞呈均匀梭形,具有淡嗜酸性细胞质,可见丰满卵形至逐渐变细的囊泡核和 4~5 个小核仁,核无深染,轻度多形性,非典型核分裂罕见,组织细胞有不同程度的异型性^[3,6]。研究发现 IMT 背景炎性细胞富含 IgG4 阳性浆细胞,高度炎症的 IMT 在组织学和免疫组化上难与 IgG4 相关疾病区分,而被误认为是 IgG4 相关疾病^[7]。按照病理形态 IMT 分为 3 种:①梭形细胞型:梭形的肿瘤细胞呈束状或漩涡状紧密排列,周围淋巴细胞和浆细胞散在浸润;②黏液型:梭形肿瘤细胞间散在炎性细胞浸润和新生血管形成,存在广泛的间质水肿及黏液变性;③纤维型:以致密的胶原纤维成分为主,炎性细胞浸润相对较少,类似瘢痕组织^[8]。免疫组化染色可证实肌纤维母细胞的免疫表型,对鉴别诊断具有重要的意义。IMT 免疫组化染色中 ALK、Vimentin、SMA、MSA 等常阳性表达,Desmin、Cytokeratin 少数阳性表达,而 S-100、CD117 多为阴性^[9]。ALK 是一种受体酪氨酸激酶,其基因位于染色体 2p23,在间变性大细胞淋巴瘤中首次发现 ALK 基因重排^[10]。超半数的 IMT 患者发生 ALK 基因重排,导致 ALK 异常表达,可通过 RT-PCR、荧光原位杂交及高通量测序等技术检测 IMT 患者是否发生 ALK 基因重排,这对临床靶向药物的应用具有指导意义^[11]。对 IMT 患者的样本进行靶向二代测序,ALK 阳性样本中发现 *TPM3*、*TPM4*、*ATIC*、*CLTC*、*CARS*、*RANBP2* 和 *SEC31L1* 等融合基因^[12];而在 ALK 阴性的样本中常发现 *ROS1*、*NTRK*、*PDGFR* 和 *RET* 等融合基因^[13-14],这些非典型融合基因的发现有助于 IMT 的诊断和指导靶向治疗。病理学检查在疾病诊断和鉴别诊断中有不可替代的作用,根据本例患者病理形态学特征考虑其为 IMT 梭形细胞型;

且免疫组化染色结果 ALK (+)、Vimentin (+)、Desmin (+)、SDHB (+)、CD117 (-)、S-100 (-) 等符合 IMT 特点;除此之外,本例患者 ALK 和 *ROS1* 基因检测结果均为阴性,较为罕见。因此,在临床工作中 IMT 患者完善病理学、免疫组化染色及基因检测等检查至关重要,这不仅能够帮助 IMT 的诊断、鉴别诊断及肿瘤分型,而且有助于指导靶向和免疫治疗。

IMT 由于肿瘤位置的不同,虽临床表现差异明显,但具有共同的病理特征,通过穿刺活检和术后标本组织学检查常可明确诊断。根据肿瘤发生的位置、是否发生远处转移及基因重排等情况,IMT 患者可以选择行手术、放化疗、激素、免疫及靶向等治疗。无论发生在哪个部位,对于可行根治性切除的 IMT 患者,手术治疗是首选方式,也是唯一可能治愈的治疗方式^[15],评估肿瘤位置、大小及邻近器官情况,明确手术方式和范围是完整切除肿瘤和预防术后复发的关键。而存在远处转移、无法根治性切除及术后复发的患者,可选择放化疗、激素、免疫及靶向等保守治疗,由于 IMT 临床较罕见,临床暂无标准的放化疗方案,且 IMT 患者对现有放化疗方案效果并不理想。研究发现,IMT 患者超半数发生 ALK 基因重排,对于这类患者使用以克唑替尼为代表的 ALK 抑制剂进行靶向治疗,效果良好^[16]。而在 ALK 基因未重排的 IMT 患者中常发现 *ROS1* 基因重排,*ROS1* 同为受体酪氨酸激酶,克唑替尼同样具有良好抑制作用^[17];除此之外,还发现 *NTRK*、*PDGFR* 和 *RET* 等基因重排,研究证实 *NTRK* 靶向药物恩曲替尼对 *NTRK* 重排阳性实体瘤患者效果显著^[18];然而 *RET* 靶向药物在 IMT 患者中的作用尚不明确,*PDGFR* 尚无上市靶向药物选择。本例患者基因检测提示未发生 ALK、*ROS1* 基因重排,但未行 *NTRK*、*PDGFR* 和 *RET* 等其他融合基因检测,术前检查未见远处转移,故采取手术完整切除肿瘤,而未行克唑替尼和恩曲替尼靶向治疗。最新研究发现,69% 的 IMT 患者肿瘤微环境中免疫细胞 PD-L1 表达阳性,这为 IMT 的免疫治疗提供了理论基础^[19]。使用靶向药物和 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂联合治疗可能是未来 IMT 治疗的新方向。由于升结肠 IMT 发病率低且报道较少,目前尚缺乏相关临床指南,需要在临床工作中进一步积累相关诊疗经验。

综上所述,升结肠 IMT 患者临床表现、实验室

检测及影像学检查等缺乏特征性表现,有时难与肠套叠等疾病鉴别,常导致误诊。本例患者完善影像学、内镜及组织活检等检查后仍未明确诊断,考虑“升结肠占位性病变”,排除手术禁忌证后行“腹腔镜下结肠病损切除术”,完整切除肿瘤,两侧切缘肿瘤阴性。术后标本经病理形态学、免疫组化染色及基因检测等检查明确该患者为 *ALK*、*ROS1* 基因未重排的升结肠 IMT。且患者复查血红蛋白 106 g/L、白细胞 $7.02 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $3.86 \times 10^9/L$ 、球蛋白 33.3 g/L、白细胞介素-6 15.9 pg/mL,上述指标均恢复正常;血小板也降至 $791 \times 10^9/L$,符合 IMT 临床特点。患者术前检查及术中未见转移,且基因检测未见 *ALK*、*ROS1* 基因重排,故未行克唑替尼靶向治疗。IMT 易复发,嘱患者定期复查,术后 3 个月患者门诊复查全腹增强 CT 未见肿瘤复发,治疗效果良好,现仍规律随访监测病情变化。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] SURABHI V R, CHUA S, PATEL R P, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors: current update [J]. *Radiol Clin North Am*, 2016, 54(3): 553–563.
- [3] GROS L, DEI TOS A P, JONES R L, et al. Inflammatory myofibroblastic tumour: state of the art [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3662.
- [4] ELPEK G Ö. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a diagnostic challenge [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(1): 53–57.
- [5] THOMPSON L D R. Inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(5_suppl): 520S–521S.
- [6] RERKPICHAISUTH V, HUNG Y P. Mesenchymal tumours of the pleura: review and update [J]. *Histopathology*, 2024, 84(1): 163–182.
- [7] TAYLOR M S, CHOUGULE A, MACLEAY A R, et al. Morphologic overlap between inflammatory myofibroblastic tumor and IgG4-related disease: lessons from next-generation sequencing[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(3): 314–324.
- [8] 王秋鹏, 甘梅富, 张建伟, 等. 胃肠道炎性肌纤维母细胞瘤的临床病理学分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(10): 758–762.
WANG Q P, GAN M F, ZHANG J W, et al. Gastrointestinal inflammatory myofibroblastic tumor: a clinicopathologic study[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(10): 758–762.
- [9] 郭晓宁, 罗小怀, 刘维帅, 等. 炎性肌纤维母细胞瘤的临床病理特征与鉴别诊断 [J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(10): 16–19.
GUO X N, LUO X H, LIU W S, et al. Clinicopathological characteristics and differential diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Clinical Research and Practice*, 2023, 8(10): 16–19.
- [10] MAHAJAN P, CASANOVA M, FERRARI A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges [J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(4): 100768.
- [11] 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.
- [12] COFFIN C M, PATEL A, PERKINS S, et al. *ALK1* and *p80* expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(6): 569–576.
- [13] 丁茹, 盛少洁, 贡其星. 炎性肌纤维母细胞瘤的分子遗传学研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(12): 1415–1418.
DING R, SHENG S J, GONG Q X, et al. Research progress on the molecular genetics of inflammatory myofibroblastic tumor[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(12): 1415–1418.
- [14] NAKANO K. Inflammatory myofibroblastic tumors: recent progress and future of targeted therapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(10): 885–892.
- [15] GRONCHI A, MIAH A B, DEI TOS A P, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(11): 1348–1365.
- [16] SCHÖFFSKI P, SUFLIARSKY J, GELDERBLUM 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 CRE-ATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 431–441.
- [17] MICHELS S, MASSUTÍ B, SCHILDHAUS H U, et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic *ROS1*-rearranged lung cancer (EUCROSS): a European phase II clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1266–1276.
- [18] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271–282.
- [19] COTTRELL T R, DUONG A T, GÖCKE C D, et al. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(7): 1155–1163.