

Агрессивный вариант воспалительной миофибробластической опухоли языка (клинический случай)

А.П. Поляков¹, А.В. Мордовский¹, М.В. Ратушный¹, И.В. Ребрикова¹, О.В. Маторин¹, И.В. Решетов²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

Цель работы — представить редкий клинический случай агрессивного варианта миофибробластической опухоли языка.

Клиническое наблюдение. У пациента 24 лет выявлено объемное образование левой половины языка размерами 44 × 25 × 50 мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта. Пациент отрицал травмы или хронические заболевания аутоиммунной природы. Дополнительные исследования не выявили поражения других органов и систем. Гистологическое заключение: злокачественное веретено-полиморфно-клеточное новообразование с участками миксоматоза, перинеальным ростом, инфильтрацией мышечных волокон и их гибелью. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружили экспрессию виментина, CD34, S100; Ki-67 — 30 %. Был установлен клинический диагноз фибросаркомы языка T3N0M0. Выполнена субтотальная резекция языка с одномоментной микрохирургической пластикой реиннервированным лучевым аутоотрансплантатом. По результатам морфологического исследования удаленных тканей поставлен заключительный диагноз агрессивной воспалительной миофибробластической опухоли языка. Период наблюдения на момент написания статьи составил 15 мес. Пациент питается твердой пищей, функция звукопроизношения восстановлена в полном объеме. Признаки рецидива и метастазирования отсутствуют.

Заключение. Диагностика воспалительной миофибробластической опухоли полости рта сложна и зависит от клинико-морфологических особенностей конкретной опухоли. Установление надежных критериев дифференцирования агрессивных и неагрессивных форм воспалительной миофибробластической опухоли языка необходимо для выбора метода лечения. Основные трудности возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, ALK, полость рта, опухоль языка, неоплазии мягких тканей

Для цитирования: Поляков А.П., Мордовский А.В., Ратушный М.В. и др. Агрессивный вариант воспалительной миофибробластической опухоли языка (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2019;9(4):74–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-74-79

Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue (clinical case)

A.P. Polyakov¹, A.V. Mordovsky¹, M.V. Ratushny¹, I.V. Rebrikova¹, O.V. Matorin¹, I.V. Reshetov²

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

The study objective is to present a rare clinical case of an aggressive myofibroblastic tumor of the tongue.

Clinical case. A 24-year-old patient was revealed a 44 × 25 × 50 mm volumetric formation of the left side of the tongue spreading to the contralateral side and bottom of the oral cavity. The patient denied injuries or chronic autoimmune diseases. Additional studies did not reveal failure of other organs or systems. Histological conclusion: malignant spindle-polymorphic cell neoplasm with myxomatosis, perineal growth, muscle fiber infiltration and their death. An immunohistochemistry revealed expression of vimentin, CD34, S100; Ki-67 — 30 % in tumor cells. He was diagnosed with T3N0M0 fibrosarcoma of the tongue. Subtotal resection of the tongue with simultaneous microsurgical plasty via re-activated radiation autograft was performed. According to morphological study of the removed tissues, he was finally diagnosed with an aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue. Observation period at the time of writing was 15 months. The patient eats solid food, sound pronunciation is restored in full. There are no signs of relapse or metastasis.

Conclusion. Diagnostics of an inflammatory myofibroblastic tumor of the oral cavity is complex and depends on clinical and morphological features of a particular tumor. We need reliable criteria to differentiate aggressive forms of inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue from non-aggressive ones to choose treatment. The main difficulties arise in determining the resection volume and predicting relapse or metastasis.

Key words: inflammatory myofibroblastic tumor, ALK, oral cavity, tumor of the tongue, soft tissue neoplasia

For citation: Polyakov A. P., Mordovsky A. V., Ratushny M. V. et al. Aggressive inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue (clinical case). Opuhkholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(4):74–9. (In Russ.).

Введение

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО, inflammatory myofibroblastic tumors) представляют собой редкие неоплазии мягких тканей мезенхимального происхождения. Данный вид новообразований относится к гетерогенной группе опухолей с широким спектром форм биологического поведения, выраженным воспалительным компонентом и непредсказуемым прогнозом [1, 2].

Этиология и патогенез ВМО до конца не изучены; предположительно, опухоль может развиваться на фоне травм, ранений, инфекционных процессов (вызванных, например, вирусом простого герпеса 8-го типа или вирусом Эпштейна–Барр), которые приводят к стойкому хроническому воспалению, а также на фоне аутоиммунных процессов. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ВМО – опухолевый процесс, возникающий в результате хромосомных транслокаций, которые часто вызывают избыточную экспрессию ALK (anaplastic lymphoma kinase, киназа анапластической лимфомы) [3].

В классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения (2013) ВМО отнесена к промежуточным фибробластическим/миофибробластическим опухолям, для которых характерна невысокая частота (до 2 %) отдаленных метастазов в лимфатических узлах и легких, предсказать появление которых по характеру первичной опухоли обычно крайне затруднительно. Характерная особенность этой группы опухолей – агрессивный характер местного роста, обуславливающий высокую частоту местных рецидивов при нерадикальном хирургическом лечении [1, 2].

Впервые ВМО была описана в легких в 1939 г., затем были опубликованы сообщения о других локализациях (внелегочных) – в центральной нервной системе, сердце, среднем ухе, костях, почках, мочевом пузыре, поджелудочной железе, яичниках, печени. Чаще всего ВМО встречается в легких, брыжейке кишечника, сальнике [4]. ВМО области головы и шеи составляют 14–18 % случаев, при этом проявления ВМО полости рта очень необычны и вариабельны.

Основной метод лечения ВМО – хирургическое удаление. Основные трудности возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования, так как до сих пор не разработаны надежные клинические, гистопатологические и генетические критерии прогнозирования [5].

Цель данной публикации – представить редкий клинический случай агрессивного варианта миофибробластической опухоли языка.

Клиническое наблюдение

Пациент 24 лет обратился в отделение микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии с жалобами на объемное образование в толще языка.

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. появилось образование в толще левой половины языка, которое быстро увеличивалось в размерах. Пациент отрицал предшествующую травму или хронические заболевания аутоиммунной природы.

При осмотре через рот в толще левой половины языка в его средней трети выявлено опухолевое образование смешанного типа роста с объемным эндофитным компонентом, плотной консистенции, с переходом за среднюю линию и корень языка слева. Размеры образования 5 × 4 см (рис. 1).

При компьютерной томографии обнаружено объемное образование левой половины языка размерами 44 × 25 × 50 мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта. Образование состояло из 2 округлых узлов. Лимфатические узлы поднижнечелюстной области размером до 8 мм по короткой оси сохраняли типичную структуру. Верхние, средние и нижние яремные лимфатические узлы не изменены (рис. 2).



Рис. 1. Внешний вид воспалительной миофибробластической опухоли языка
Fig. 1. Appearance of the inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue

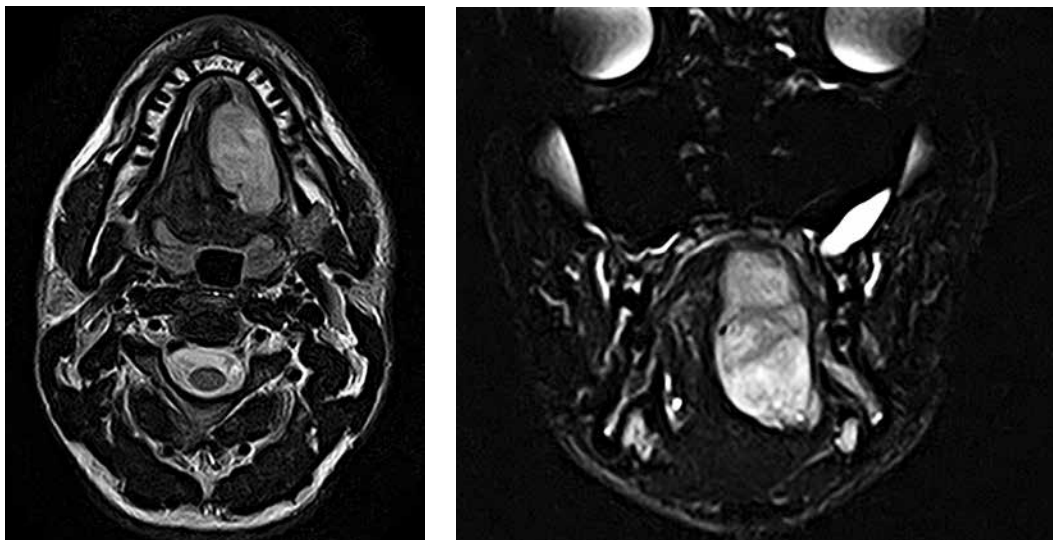


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Опухоль левой половины языка размерами $44 \times 25 \times 50$ мм с распространением на контралатеральную сторону и дно полости рта

Fig. 2. Magnetic resonance imaging. A $44 \times 25 \times 50$ mm tumor of the left side of the tongue spreading to the contralateral side and bottom of the oral cavity



Рис. 3. Макропрепарат удаленных тканей размерами $8,5 \times 5,5 \times 4,3$ см. Поверхность языка деформирована (сильнее слева). На разрезе в толще мягких тканей языка — плотноэластичный опухолевый узел размерами $4,5 \times 2,3 \times 2,3$ см, тяжистого вида, серого цвета, с относительно четкими границами

Fig. 3. A $8.5 \times 5.5 \times 4.3$ cm gross specimen of removed tissues. The surface of the tongue is deformed (more on the left). In the section inside soft tissues of the tongue there is a $4.5 \times 2.3 \times 2.3$ cm tightly elastic tumor node, with nodularity, gray color and relatively clear boundaries

В результате дополнительных исследований, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки, комплексного ультразвукового исследования органов брюшной полости и радионуклидного исследования костей скелета, не выявлено поражения других органов и систем.

Гистологическое заключение: злокачественное веретено-полиморфно-клеточное новообразование с участками миксоматоза, перинеальным ростом, инфильтрацией мышечных волокон и их гибелью.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к виментину, десмину, актину, CD34, CD68, S100, Ki-67 в клетках опухоли обнаружили экспрессию виментина, CD34, S100; Ki-67 — 30 %. Морфоиммуногистохимическая картина соответствовала фибросаркоме G₁.

Установлен клинический диагноз фибросаркомы языка T3N0M0G₁ (по международной классификации злокачественных новообразований TNM 8-го издания).

Выполнена субтотальная резекция языка с одномоментной микрохирургической пластикой реиннервированным лучевым аутопериплантатом (рис. 3).

Результаты планового морфологического исследования: в мягких тканях языка наблюдается инфильтративный рост веретенноклеточной саркомы. Опухоль из веретеновидных атипичных клеток с полиморфными ядрами. Митотическая активность: 4 типичные фигуры митоза на площади $1,76$ мм². Редкие очаги некроза. Ткань опухоли инфильтрирует окружающие скелетные мышечные волокна, отмечается периневральный рост, умеренно выраженная очаговая инфильтрация лимфоцитами,

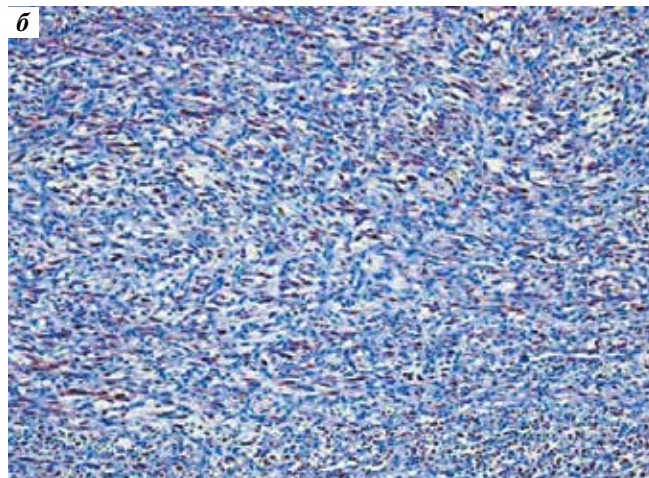
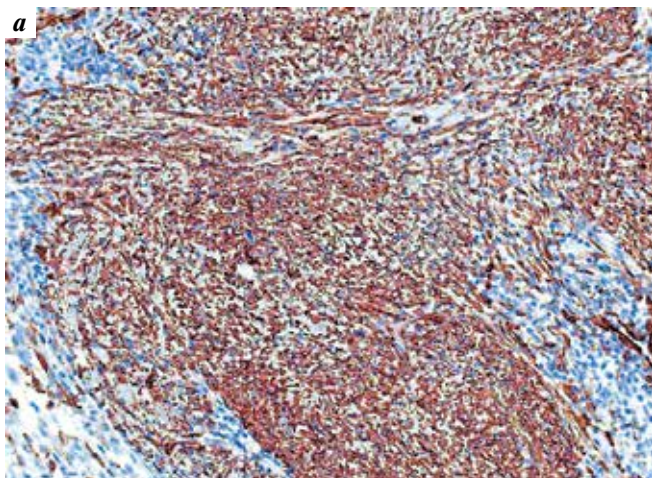


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Очаговая выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к SMA в 15 % клеток опухоли (а), диффузная выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к ALK в 75 % клеток опухоли (б)

Fig. 4. Immunohistochemistry. Focal expressed cytoplasmic reaction to SMA in 15 % of tumor cells (a), diffuse expressed cytoplasmic reaction to antibodies to ALK in 75 % of tumor cells (b)

плазмócитами и полиморфно-клеточными нейтрофилами окружающих мягких тканей и ткани опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявлена очаговая выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к SMA в 15 % клеток опухоли, диффузная выраженная цитоплазматическая реакция на антитела к ALK в 75 % клеток опухоли. Морфология и иммунофенотип опухоли языка соответствуют агрессивному варианту ВМО (рис. 4).

Заключительный диагноз — агрессивная ВМО языка.

Период наблюдения на момент написания статьи составил 15 мес. Спустя 1 мес после операции пациент переведен на естественное пероральное питание твердой пищей. Функция звукопроизношения восстановлена в полном объеме и оценивается как удовлетворительная. По данным контрольных обследований признаки рецидива и метастазирования не выявлены (рис. 5).

Обсуждение

Итак, ВМО — чрезвычайно редкая опухоль мезенхимального происхождения. Следует подчеркнуть, что до недавнего времени ВМО рассматривалась как доброкачественная опухоль, но накопленные клинические, морфологические и молекулярно-генетические данные свидетельствуют о том, что ее следует классифицировать как новообразование с промежуточным биологическим потенциалом, выраженным воспалительным компонентом и характерными генетическими изменениями.

Дифференциальная диагностика ВМО сложна, и ее успешность зависит в первую очередь от выбора диагностических методов и качества забора материала (биоптата). В дифференциальный диагноз при локализации новообразования в полости рта включают воспалительные процессы вследствие воздействия инородных тел и реакции на некоторые инфекционные



Рис. 5. Вид полости рта пациента через 15 мес после удаления воспалительной миофибробластической опухоли языка

Fig. 5. Patient oral cavity 15 months after the inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue was resected

агенты, фибросаркому, узловой фасциит, амилоидоз, фиброматоз десмоидного типа, лейомиосаркому, высокодифференцированную липосаркому, дедифференцированную липосаркому [6]. Иммуногистохимическое исследование с применением антител к ALK играет ключевую роль в диагностике ВМО.

Для ВМО характерна интраабдоминальная/зависимая локализация. В зарубежной научной литературе описаны только отдельные клинические наблюдения ВМО, локализующихся в языке. Заболевание диагностируют у пациентов в возрасте от 3 до 89 лет. Как правило, сначала ВМО проявляется как бессимптомный четко отграниченный экзофитный компонент с быстрым ростом, имитирует злокачественную опухоль и представляет собой сложный для диагностики объект.

При дополнительном обследовании зачастую наблюдают морфологическую картину новообразования мезенхимального происхождения (саркомы), но при детальном исследовании выясняется, что опухоль состоит из веретеновидных клеток (типа миофибробластов), в цитоплазме которых обнаруживается большое количество мононуклеарных воспалительных клеток [1, 7–10]. При гистологическом исследовании выявляют пролиферацию веретеновидных клеток типа миофибробластов в миксоидном или коллагенизированном окружении и выраженный воспалительный компонент, представленный преимущественно лимфоцитами, плазматическими клетками и небольшим количеством эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается экспрессия SMA в 90 % клеток опухоли, десмина – в 13–69 % (по разным данным). Цитоплазматическую или ядерную экспрессию ALK выявляют в 36–60 % случаев. По данным молекулярно-генетического исследования перестройку 2p23 (гена *ALK*) обнаруживают приблизительно в 50 % случаев. Клональные цитогенетические повреждения, вовлекающие ген *ALK*, характерны для ВМО, а иммуногистохимическая реакция на антитела к ALK обуславливает

цитоплазматическое окрашивание более чем в 50 % случаев [11].

Полное удаление опухоли с резекцией окружающих мягких тканей ротовой полости – наиболее эффективный метод лечения [5]. В научной литературе также описано применение стероидной, лучевой терапии и химиотерапии [1, 3, 7, 11]. Более того, ответ на лечение ингибиторами тирозинкиназы был зарегистрирован у пациентов с ВМО с мутацией гена *ALK*, что свидетельствует о важности этой терапевтической мишени [12–19].

Заключение

Клинический случай демонстрирует, что диагностика ВМО полости рта сложна и зависит от клинкоморфологических особенностей конкретной опухоли и объема диагностического комплекса. Основные трудности в лечении возникают при определении объема резекции и прогнозировании рецидива или метастазирования, поскольку послеоперационный период протекает непредсказуемо, а надежные критерии прогнозирования отсутствуют. Разработка надежных критериев дифференцирования агрессивных и неагрессивных форм ВМО особенно необходима для выбора адекватной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маскин С.С., Карсанов А.М. Воспалительные миофибробластические опухоли пищеварительного тракта. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014; 3(6):72–6. [Maskin S.S., Karsanov A.M. Inflammatory tumors of the digestive tract. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2014;3(6):72–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oncolog2014672-76.
2. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология 2004;5(4):231–6. [Frank G.A. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2004;5(4):231–6. (In Russ.)].
3. 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.
4. Narla L.D., Newman B., Spottswood S.S. et al. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics* 2003;23(3):719–29. DOI: 10.1148/rg.233025073.
5. Brooks J.K., Nikitakis N.G., Frankel B.F. et al. Oral inflammatory myofibroblastic tumor demonstrating ALK, p53, MDM2, CDK4, pRb, and Ki-67 immunoreactivity in an elderly patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(6):716–26. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.11.023.
6. 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* 2014;18(5):6.
7. Ide F., Shimoyama T., Horie N. Sclerosing inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Oral Oncol* 2000;36(3):300–4. DOI: 10.1016/S1368-8375(99)00091-3.
8. 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.
9. Buccoliero A.M., Ghionzoli M., Castiglione F. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: clinical, morphological, immunohistochemical and molecular features of a pediatric case. *Pathol Res Pract* 2014;210(12):1152–5. DOI: 10.1016/j.prp.2014.03.011.
10. Yucel Ekici N., Bayindir T., Kizilay A., Aydin N.E. Inflammatory myofibroblastic tumor: a rare tumor in the tongue. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013:787824. DOI: 10.1155/2013/787824.
11. Pankaj C., Uma C. How to manage oral inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor)? *Oral Dis* 2001;7(5):315–6. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2001.00696.x.
12. Gleizal A., Ranchere-Vince C., Beziat J.L. Inflammatory myofibroblastic tumour of the tongue: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(5):423–4. DOI: 10.1016/j.bjoms.2006.01.005.
13. Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescent. *Pediatr Dev Pathol* 2012;15(1 Suppl):127–80. DOI: 10.2350/10-12-0944-PB.1.
14. Caporalini C., Moscardi S., Tamburini A. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the tongue. Report of a pediatric case and review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol* 2018;37(2):117–25. DOI: 10.1080/15513815.2017.1385667.
15. Alassiri A.H., Ali R.H., Shen Y. et al. 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.

16. Swain R.S., Tihan T., Horvai A.E. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system and its relationship to inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol* 2008;39(3):410–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.07.012.
17. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L. et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363(18):1727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1007056.
18. Tothova Z., Wagner A.J. Anaplastic lymphoma kinase-directed therapy in inflammatory myofibroblastic tumors. *Curr Opin Oncol* 2012;24(4):409–13. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328354c155.
19. Chennouf A., Arslanian E., Roberge D. et al. Efficiency of crizotinib on an ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system: a case report. *Cureus* 2017;9(3):e1068.

Вклад авторов:

А.П. Поляков: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;
А.В. Мордовский: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
М.В. Ратушный, И.В. Ребрикова: проведение операции, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
О.В. Маторин: проведение операции, разработка дизайна исследования;
И.В. Решетов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.V. Mordovsky: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.V. Ratushny, I.V. Rebrikova: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data;
O.V. Matorin: surgical treatment, developing the research design;
I.V. Reshetov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов

А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
А.В. Мордовский/A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>
М.В. Ратушный/M.V. Ratushny: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2725>
И.В. Ребрикова/I.V. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0002-7854-9824>
О.В. Маторин/O.V. Matorin: <https://orcid.org/0000-0003-1167-5372>
И.В. Решетов/I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.11.2019. **Принята к публикации:** 13.12.2019.
Article received: 02.11.2019. **Accepted for publication:** 13.12.2019.