

# Manažment epiteloidného inflamatórneho myofibroblastického sarkómu pľúcneho pôvodu

Simona Laštíková<sup>1</sup>, Michal Urda<sup>1</sup>, Robert Vyšehradský<sup>2</sup>, Tomáš Šišmiš<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici

<sup>2</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Epitelioidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) je zriedkavý variant inflamatórneho myofibroblastického nádoru (IMT). Na rozdiel od klasického IMT sa EIMS typicky vyskytuje intraabdominálne a je charakterizovaný nepriaznivou prognózou v dôsledku svojej agresívnej povahy, vysokej miery recidív a metastatického potenciálu. Histologicky sa vyznačuje epiteloidnou morfológiou a jedinečným imunohistochemickým profilom, ktorý umožňuje odlíšiť EIMS od iných mezenchýmových nádorov, čím výrazne prispieva k presnej diagnostike. Imunohistochemicky je charakteristická pozitivita ALK proteínu (kináza anaplastického lymfómu) s perinukleárnym alebo membránovým vzorom farbenia. Najčastejšími fúznymi partnermi ALK génu (2p3) sú gény *RANBP2*, *RRBP1* a *EML4*. Táto genetická aberácia zohráva kľúčovú úlohu v diagnostike a predstavuje potenciálny cieľ pre cieleňú terapiu. EIMS je zriedkavá diagnóza, ktorej vzácnosť a agresívne biologické správanie predstavujú významné diagnostické a terapeutické výzvy. V texte prezentujeme prípad 45-ročného muža s diagnózou EIMS primárne pľúcneho origa po hornej lobektómii vpravo, ktorý trpel opakovanými bolesťami hlavy a diplopiou. Zobrazovacie vyšetrenia odhalili metastatické postihnutie mozgu, ktoré napriek cieleňej liečbe a opakovaným metastazektómiam recidivovalo v priebehu rokov. Tento prípad poukazuje na mimoriadne agresívnu povahu EIMS a jeho vysoký metastatický potenciál, ktorý komplikuje terapiu pacientov s touto diagnózou. Napriek pokrokom v cieleňej liečbe zostáva liečba metastatického EIMS pre onkológa veľkou výzvou.

**Kľúčové slová:** epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm, cieleňá liečba, ALK prestavba, metastatické postihnutie mozgu.

## Management of epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma of pulmonary origin

Epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS) is a rare variant of the inflammatory myofibroblastic tumour (IMT). Unlike the classic IMT, EIMS typically occurs intra-abdominally and is characterized by an adverse prognosis due to its aggressive nature, high rate of recurrence, and metastatic potential. Histologically, it exhibits epitheloid morphology and a unique immunohistochemical profile, which allows to distinguish EIMS from other mesenchymal tumours, thus significantly contributing to diagnostic accuracy. Immunohistochemically, ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein positivity is characteristic with perinuclear or membrane staining pattern. The most common fusion partners of the ALK gene (2p3) are the *RANBP2*, *RRBP1*, and *EML4* genes. This genetic aberration plays a crucial role in diagnosis and represents a potential target for targeted therapy. EIMS is a rare diagnostic entity whose rarity and aggressive biological behaviour pose significant diagnostic and therapeutic challenges. The article presents a case of a 45-year-old man diagnosed with EIMS of primary pulmonary origin after right upper lobectomy suffering from repeated

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(2):108-110

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.022>

Článok prijat redakci: 23. 12. 2024

Článok prijat k tisku: 4. 2. 2025

MUDr. Simona Laštíková

lastikova.simona@gmail.com

headache episodes and diplopia. Imaging studies revealed metastatic brain involvement that, despite targeted therapy and repeated metastasectomies, tended to recur over the years. This case highlights the extremely aggressive nature of EIMS and its high metastatic potential that complicates the treatment of patients with this diagnosis. Despite advancements in targeted therapy, the treatment of metastatic EIMS remains a major challenge for the oncologist.

**Key words:** epitheloid inflammatory myofibroblastic sarcoma, targeted therapy, ALK rearrangement, metastatic brain involvement.

## Úvod

Vzácné nádory predstavujú unikátnu diagnostickú a terapeutickú výzvu. Epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) je zriedkavým a mimoriadne agresívnym variantom inflamatórneho myofibroblastického tumoru (IMT). EIMS bol prvýkrát opísaný Mariňom-Enríquezom a kolektívom v roku 2011 (1). IMT je mezenchýmový nádor tvorený fibroblastmi a myofibroblastickými bunkami s eozinofilnou cytoplazmou. Obsahuje kolagénové vlákna a nerovnomerne rozptýlené lymfocyty, neutrofile a plazmatické bunky. Heterogénna distribúcia zápalových buniek je typická pre IMT (2). IMT postihuje predovšetkým mladších jedincov, no jeho výskyt u dospelých je taktiež dobre zdokumentovaný (1, 3). Najčastejšími anatomickými lokalizáciami IMT sú abdominopelvickej oblasti, pľúca, mediastinum a retroperitoneum, ale boli zaznamenané prípady s lokalizáciou v hrudníku, panve, končatinách, koži a mozgu. Pacienti môžu dlho zostať asymptomatickí. Približne 20 % pacientov má bolesti, horúčku, chudnutie alebo celkovú slabosť (4). Vo všeobecnosti má IMT priaznivé biologické správanie s nízkym metastatickým potenciálom. Miera recidívy sa v rôznych štúdiách pohybuje od 2 do 25 %. Viac ako 50 % prípadov IMT vykazuje prítomnosť prestavby génu ALK alebo nadmernú expresiu ALK proteínu (5). Neprimeraná aktivácia tyrozínkinázy anaplastického lymfómu vedie k transformácii bunkového fenotypu. V prípade, že je tyrozínkináza nadmerne aktivovaná na jadrovej membráne alebo v perinukleárnej oblasti, nádor sa môže transformovať na epiteloidný zápalový myofibroblastický sarkóm, ktorý vykazuje agresívnejšie klinické znaky (1, 2, 5). Okrem pozitívnej expresie ALK proteínu sa u EIMS vyskytuje aj variabilná expresia SMA (aktínu hladkého svalstva), CD30, CD68, CK (cytokeratínu) a dezminu. Imunohistochemické

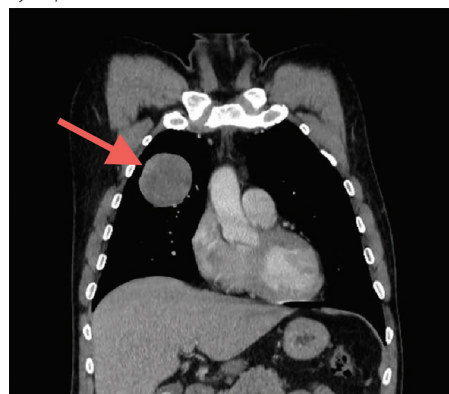
vyšetrenie tkaniva zohráva v diagnostike nenahraditeľnú úlohu. EIMS je charakterizovaný rýchlou progresiou, vysokým rizikom recidívy a zlou prognózou. Napriek jeho zriedkavému výskytu si vyžaduje zvýšenú pozornosť kvôli nepriaznivému priebehu a vysokej agresivite. Histologicky sa vyznačuje prítomnosťou epiteloidných buniek s charakteristickým imunohistochemickým profilom. Výrazným znakom je ALK pozitivita s nukleárnym alebo perinukleárnym vzorom farbenia. Najčastejšie popisovanými fúznymi partnermi ALK génu pri tomto type nádoru sú *RANBP2*, *RRBP1* a *EML4* (2, 4, 5). Klinicky EIMS predstavuje významnú výzvu vzhľadom na jeho vzácnosť, agresívne správanie a potenciál byť nesprávne diagnostikovaný ako menej malígny nádor. Včasné rozpoznanie a presná diagnóza sú kľúčové pre efektívne zvládnutie ochorenia, pretože EIMS často vyžaduje agresívnejšie terapeutické stratégie ako konvenčné IMT. Prezentovaný prípad zdôrazňuje dôležitosť klinickej informovanosti o EIMS na usmernenie správnej liečby a prevenciu nedostatočných terapeutických prístupov (6, 7, 8).

## Kazuistika

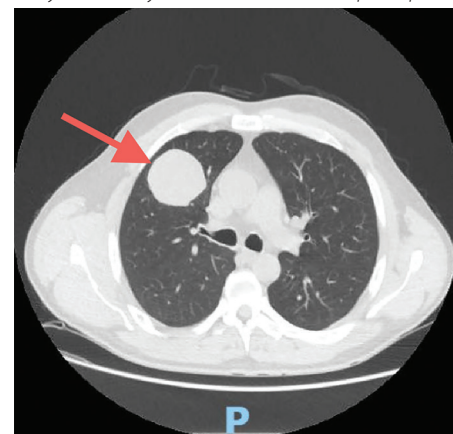
Štyridsaťpäťročný pacient bez závažného predchorobia v decembri 2018 pod-

stúpil hornú lobektómiu pre rozsiahly tumorózny útvar horného laloka pravých pľúc (Obr. 1, 2). Resekcia bola hodnotená ako R0, bez prítomnosti reziduálneho nádorového tkaniva. Histologické vyšetrenie resekátu potvrdilo diagnózu epiteloidného inflamatórneho myofibroblastického sarkómu (EIMS). Imunohistochemická analýza nádorového tkaniva preukázala pozitívnu expresiu ALK proteínu, pričom následná fluorescenčná in situ hybridizácia potvrdila prítomnosť *EML4-ALK* prestavby. Pacient bol pooperačne dispenzarizovaný onkológom, pravidelne absolvoval kontrolné CT vyšetrenia mozgu a hrudníka. V marci 2020 pacient akútne navštívil onkologickú ambulanciu pre pretrvávajúce bolesti hlavy a dvojité videnie. MRI mozgu odhalilo veľký nádor v ľavej frontoparietálnej oblasti, spôsobujúci deštrukciu klenby lebky a tlak na pravú mozgovú hemisféru (Obr. 3, 4). V marci 2020 pacient podstúpil chirurgickú resekciu uvedeného tumoru mozgu s následnou plastikou kalvy. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo metastázu EIMS. Po kraniotómii s metastazektómiou bola u pacienta začatá antikonvulzívna liečba a systémová kortikoterapia dexametazónom s postupnou detrakciou dávky. Niekoľko týždňov po operácii, v máji 2020 pacient prišiel na on-

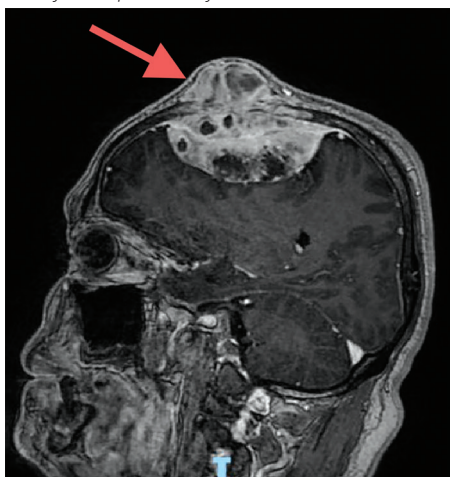
**Obr. 1.** Postkontraštné CT vyšetrenie pľúc 10/2018, koronárna rovina, hrúbka rezu 5 mm, mediastinálne okno. Tumorózna lézia horného laloka pravých pľúc



**Obr. 2.** Natívne CT pľúc, 10/2018 pľúcne okno, axiálna rovina pod tracheálnou karínou, hrúbka rezu 5 mm. Veľký tumorózny útvar v hornom laloku pravých pľúc

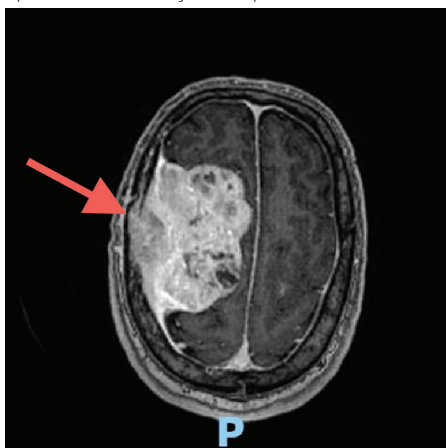


**Obr. 3.** Postkontrastné MRI hlavy 03/2020, T1-vážený obraz, sagitálny rez, T1-hyperintenzívna masa v ľavej frontoparietálnej oblasti



kologickú ambulanciu pre náhle vzniknutú slabosť a vertigo. Akútne zrealizované MRI mozgu odhalilo viaceré nodulárne a ložiskové lézie vo frontoparietálnych oblastiach obojstranne. Neurochirurgické konzílium zhodnotilo lézie ako neoperovateľné a odporučilo externú rádioterapiu. Vzhľadom na sľubné výsledky aplikácie ALK inhibítorov v podobných prípadoch, publikované v odborných periodikách, bolo Ministerstvo zdravotníctva SR požiadané o schválenie použitia druhogeneračného ALK inhibítora alektinibu ako liečbu registrovaným liekom v neregistrovanej indikácii. Počas čakania na schválenie bola u pacienta, ktorý naďalej trpel slabosťou a bolesťami hlavy, začatá externá rádioterapia na oblasť mozgu (celková dávka  $5 \times 2$  Gy). Z plánovanej celkovej dávky bola pacientovi podaná iba jedna frakcia žiarenia (2 Gy), nakoľko začiatkom júna 2020 bola schválená a bezodkladne začatá terapia alektinibom. Rádioterapia bola po dohode s radiačným onkológom ukončená. Po štyroch týždňoch od iniciovania liečby alektinibom pacient zaznamenal výrazné zlepšenie stavu, ústup bolestí hlavy ako aj diplopie. Došli k vymiznutiu epileptických záchvatov. Pacient pokračoval v užívaní dexametazónu (detrakcia z úvodnej dávky 8 mg denne) a antikonvulzív. Pacient bol vo veľmi dobrom výkonnostnom stave (Performance status podľa Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG PS 0–1. V máji 2021 kontrolné CT vyšetrenie mozgu odhalilo nový nádor v ľavej parietálnej oblasti, pacient nemal nové klinické ťažkosti.

**Obr. 4.** Postkontrastné MRI hlavy 03/2020, T1-vážený obraz, axiálny rez. Veľká, T1-hyperintenzívna heterogénna masa v ľavej frontoparietálnej oblasti s posunom stredovej línie doprava



Pre uvedený nález podstúpil kraniotómiu s kompletnou resekciou tumoru a histopatológia potvrdila fibrózny meningeóm s vysokým peoliferačným indexom (MIB-1). Po operácii zostal pacient klinicky stabilný a pokračoval v liečbe alektinibom. V júni 2023 u pacienta došlo ku generalizovanému epileptickému záchvatu v domácom prostredí, pacient bol privezený posádkou záchranej zdravotnej služby na neurologický urgentný príjem, kde bolo zrealizované CT mozgu. Vyšetrenie odhalilo nádorovú léziu v pravej frontálnej oblasti. Nádor bol resekovaný, histopatologickým vyšetrením resekátu bola potvrdená metastáza EIMS. Po operácii bol stav pacienta stabilizovaný, pacient pokračoval v užívaní alektinibu a antikonvulzív. Kontrolné CT v auguste 2024 odhalilo dva nové tumory v pravej frontálnej oblasti a aneurizmu na *arteria communicans anterior*. Pacient začiatkom augusta 2024 úspešne absolvoval chirurgické odstránenie metastáz a klipovanie aneurizmu. Histopatologické vyšetrenie resekátu potvrdilo metastázy EIMS. Po tomto zásahu bol pacient v dobrom klinickom stave, po rekonvalescencii pokračoval v nastavenom liečebnom režime s alektinibom a antikonvulzívami. Posledné kontrolné CT z októbra 2024 bolo bez nových ložiskových zmien.

## Diskusia

Podľa analýzy čínskych autorov, publikovanej v auguste 2024 ktorá hodnotila 51 prípadov EIMS, sa tento typ tumoru javí byť relatívne častejší u mužov ako u žien (33/18), pričom vek

pacientov sa pohyboval od 7 mesiacov do 70 rokov. Najčastejšou lokalizáciou nádoru je dutina brušná (9). EIMS vykazuje nízku senzitivnosť na konvenčnú chemoterapiu a imunoterapiu. Terapiou voľby u pacientov s IMT/EIMS je R0 chirurgická resekcia, ak je takýto postup u pacienta možný. Neúplná resekcia nádoru býva spojená s vysokým rizikom recidívy ochorenia. Voľba ALK inhibítora v prezentovanom prípade bola ovplyvnená najmä metastatickým postihnutím mozgu. Alektinib preukázal veľmi dobrú účinnosť v centrálnom nervovom systéme (CNS) (10). Hoci lorlatinib, ako inhibítor tretej generácie, vykazuje výborné výsledky v CNS podľa štúdie CROWN, jeho použitie pri raritných nádoroch, ako je EIMS, nie je dostatočne podložené klinickými dátami (11). Okrem pozitívnej expresie ALK proteínu je pre EIMS typická variabilná expresia SMA (aktín hladkého svalstva), CD30, CD68 a CK (cytokeratín) a dezminu. Imunohistochemické vyšetrenie tkaniva má kľúčový význam pre diagnostiku aj pre liečebný manažment. Pozitivita CD30 je patogénnym znakom, ktorý môže byť potenciálne liečený konjugovanou protilátkou Brentuximabom-Vedotinom (BV) (12). Ďalšie liečebné modality cielené na inflamatórnu zložku tumoru ako nesteroidné antiflogistiká či kortikoidy, priniesli len neurčité výsledky u IMT v niekoľkých prípadových štúdiách (13). Liečba EIMS je stále výzvou. Individualizovaný prístup k liečbe, ktorý zohľadňuje molekulárne charakteristiky nádoru a celkový stav pacienta, je kľúčový pre dosiahnutie optimálnych výsledkov.

## Záver

Epiteloidný inflamatórny myofibroblastický sarkóm (EIMS) predstavuje vzácnu a diagnosticky aj liečebne náročnú diagnózu. V prezentovanom prípade sa kombinácia chirurgickej resekcie a liečby ALK inhibítormi ukázala ako účinná terapeutická stratégia. To podporuje význam individualizovanej liečby, ktorá vychádza z molekulárnych charakteristik nádoru. Napriek pokroku v liečbe je stále potrebný ďalší výskum na optimalizáciu liečebných postupov a zlepšenie prognózy pacientov trpiacich týmto raritným ochorením.

Literatura u autorky  
a na [www.onkologiecs.cz](http://www.onkologiecs.cz)