



Universidad Internacional de La Rioja

Facultad de Ciencias de la Salud

Máster en Universitario en Avances en Oncología y
Hematología Pediátricas

**Tumor inflamatorio miofibroblástico ALK+ en pediatría:
revisión del tratamiento con terapias dirigidas.**

Trabajo fin de estudio presentado por:	Fernando Rafael Aguirregomezcorta
Tipo de trabajo:	Revisión Sistemática
Director/a:	Ana Isabel Benito
Fecha:	Septiembre 2022

Resumen

Introducción: El tumor inflamatorio miofibroblástico (TIM) es un sarcoma de partes blandas no rhabdomiocarcinoma poco frecuente en pediatría. Aunque el tratamiento de elección es quirúrgico, muchos casos son irresecables y ninguna otra terapia se ha demostrado claramente eficaz. Durante los últimos años, los avances en el conocimiento de la biología molecular de este tumor han revolucionado su diagnóstico, clasificación y manejo. Más del 50% de los casos presentan mutaciones en ALK (quinasa del linfoma anaplásico) por lo que podrían beneficiarse del tratamiento dirigido con inhibidores de ALK (ALK-I).

Objetivos: Proporcionar una visión actualizada sobre los datos publicados en la literatura sobre el papel de los ALK-I en el tratamiento de TIM en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Revisión sistemática de la literatura analizando 27 artículos originales sobre el tratamiento del TIM publicados entre los años 2010 y 2022 y localizados en la base de datos PUBMED.

Resultados: Los avances en las técnicas de diagnóstico molecular han permitido caracterizar el TIM en diversos subgrupos según la presencia de mutaciones en ALK. El tratamiento con ALK-I de primera generación en tumores ALK+ irresecables al diagnóstico parece eficaz y seguro en pacientes pediátricos. Sin embargo, el desarrollo de resistencias y su elevado precio ha determinado el desarrollo de ALK-I de segunda generación.

Conclusiones: El tratamiento del TIM pediátrico ALK+ con ALK-I parece una opción terapéutica segura y eficaz. Sin embargo, no está exenta de efectos secundarios y se necesitan más estudios para determinar sus indicaciones concretas y la duración óptima de tratamiento.

Palabras clave: Sarcomas de partes blandas no rhabdomiocarcinoma; Tumor inflamatorio miofibroblástico; Mutación ALK; Crizotinib.

Abstract

Introduction: Inflammatory myofibroblastic tumour (IMT) is a rare non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in paediatrics. Although surgical treatment is considered first line treatment, many cases are unresectable and no other therapy has been shown to be clearly effective. In recent years, advances in the understanding of the molecular biology of this tumour have revolutionised its diagnosis, classification, and management. More than 50% of cases have ALK (anaplastic lymphoma kinase) mutations and may benefit from targeted therapy with ALK inhibitors (ALK-I).

Objectives: To provide an update on the data published in the literature on the role of ALK-I in the treatment of IMT in paediatric patients.

Material and methods: Systematic review of the literature analysing 27 original articles on the treatment of IMT published between 2010 and 2022 and located in the PUBMED database.

Results: Advances in molecular diagnostic techniques have made it possible to characterise IMT into various subgroups according to the presence of ALK mutations. Treatment with first-generation ALK-I in unresectable ALK+ tumours at diagnosis appears effective and safe in paediatric patients. However, the development of resistance and its high price has determined the development of second-generation ALK-I.

Conclusions: Treatment of paediatric ALK+ IMT with ALK-I appears to be a safe and effective therapeutic option. However, patients may develop side effects and further studies are needed to determine its specific indications and optimal treatment duration.

Keywords: Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas; Myofibroblastic inflammatory tumour; ALK mutation; Crizotinib.

Índice de contenidos

1. Introducción

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

2.2. Objetivos específicos

3. Material y métodos

4. Resultados

4.1. Epidemiología y formas de presentación del tumor inflamatorio miofibroblástico.

4.2. Diagnóstico y clasificación del tumor inflamatorio miofibroblástico tras los avances en biología molecular.

4.3. Tratamiento del tumor inflamatorio miofibroblástico ALK+. Nuevas terapias.

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Referencias bibliográficas

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores de partes blandas son poco frecuentes en la edad pediátrica. Se diferencian en tumores benignos, como el lipoma, el fibroma, el mioma o el hemangioma, y en tumores malignos, también conocidos como sarcomas de partes blandas. Éstos últimos son neoplasias de origen mesenquimal y de localización extraesquelética que a su vez se dividen en dos subgrupos: los rhabdomyosarcomas (60%) y los sarcomas de partes blandas no rhabdomyosarcoma, o NRSTS, por sus siglas en inglés.

Dentro de los NRSTS se distinguen más de 70 subtipos de NRSTS. En general, son característicos de la edad adulta, aunque también existe un grupo de tumores típicos de los primeros años de la vida. En general suponen el 3% de los tumores de la edad pediátrica, siendo el más frecuente el sarcoma sinovial.

Existen distintas clasificaciones de NRSTS, siendo la más utilizada la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), cuya última actualización se ha publicado en 2020 (1) y se reproduce en la Tabla 1.

Aunque como se ha mencionado previamente los NRSTS generalmente se consideran como entidades malignas (de ahí el término de “sarcoma”), recientemente se han identificado tres subtipos de mejor pronóstico o de “pronóstico intermedio” característicos de la edad pediátrica:

1. Fibrosarcoma infantil, típico de lactantes, que frecuentemente presentan t(12;15), y que aunque se caracterizan por un crecimiento rápido, son muy sensibles a la quimioterapia y por tanto presentan altas tasas de supervivencia.
2. Tumor inflamatorio miofibroblástico (TIM), típico de niños y adolescentes, que característicamente presentan mutaciones en el gen ALK (quinasa del linfoma anaplásico) y en cuyo tratamiento se incluyen los inhibidores de ALK (ALK-I) como el crizotinib.
3. Fibromatosis de tipo desmoide, con una edad media de presentación de 4 años, que presenta una mutación típica de la beta-catenina y en la que una estrategia conservadora de “*wait and see*” está cada vez más generalizada.

Tabla 1. Clasificación de la WHO de los NRSTS. Adaptado de Sbaraglia et al(1).

tumores adipocitos (liposarcoma)

tumores fibroblásticos

1. benignos como el miofibroblastoma
2. riesgo intermedio
 1. fibrosarcoma infantil
 2. dermatofibrosarcoma protuberans
 3. tumor inflamatorio miofibroblástico
 4. fibromatosis de tipo desmoide
3. malignos: fibrosarcoma NOS

tumores fibrohistiocitarios (sarcoma pleomórfico)

tumores vasculares (angiosarcoma)

tumores perivascuales (PEComa o tumor de células epitelioides perivascular)

tumores de músculo liso (leiomiomas)

tumores de estroma gastrointestinal (GIST)

tumores condrooseos (condroma, osteosarcoma extraesquelético)

tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (MPNST)

grupo de tumores de diferenciación incierta:

1. sarcoma sinovial
2. sarcoma epitelioide
3. sarcoma alveolar de partes blandas
4. sarcoma de células claras
5. tumor desmoplásico de célula redonda pequeña

Con relación al diagnóstico, los NRSTS suponen un reto en pediatría. Se suelen presentar clínicamente como masas indolentes de crecimiento lento en cualquier lugar donde haya tejido mesenquimal. Se localizan con mayor frecuencia en las extremidades, aunque también frecuente su aparición en tronco, cabeza y cuello.

Diferenciar entre tumores benignos, NRSTS de pronóstico intermedio o NRSTS malignos no es sencillo, ya que generalmente no existen criterios clínicos ni radiológicos bien definidos para cada una de estas entidades. En general, toda lesión de partes blandas de más de 3-5 cm, en la que se ha descartado un proceso infeccioso y otras patologías benignas precisa una biopsia

para su diagnóstico definitivo. Se recomienda la biopsia incisional con aguja gruesa, ya que cuando se realiza con aguja fina no se suele obtener material suficiente mientras que la biopsia excisional está contraindicada en general por el riesgo de diseminación tumoral en el campo operatorio.

En cuanto al diagnóstico anatomopatológico el *FNCLCC Grading System* (Federación Nacional de Centros de Lucha con el Cáncer) define tres tipos histológicos de NRSTS en función de tres factores: diferenciación, índice mitótico y necrosis tumoral (Tabla 2) (27). Las técnicas de inmunohistoquímica son necesarias para complementar y asegurar el diagnóstico histológico.

Tabla 2. Clasificación histológica de la FNCLCC. Adaptado de Khoury et al (27).

	Diferenciación tumoral	Índice mitótico	Necrosis tumoral
Score 0	-	-	No hay necrosis
Score 1	Sarcomas muy similares al tejido mesenquimal adulto normal	0-9 mitosis x 10 campos de gran aumento	Necrosis <50% volumen tumoral
Score 2	Sarcomas con tipo histológico reconocible	10-19 mitosis x 10 campos de gran aumento	Necrosis >50% volumen tumoral
Score 3	Sarcomas indiferenciados, embrionarios y de tipo dudoso	>19 mitosis x 10 campos de gran aumento	
GRADO HISTOLÓGICO	Grado 1: score 2,3 Grado 2: score 4,5 Grado 3: score 6,7,8		

Algunos NRSTS se asocian característicamente con determinados síndromes constitucionales como los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Noonan, Li-Fraumeni o Costello y la neurofibromatosis de tipo I.

Tras el diagnóstico de NRSTS se deberán realizar pruebas de imagen para determinar la afectación local de la enfermedad mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) y su extensión a distancia. Es preciso realizar un TC de tórax, ya que las metástasis pulmonares son las más frecuentes en estos tumores, además de una gammagrafía ósea o de una tomografía por emisión de positrones o PET-TC por la elevada frecuencia de metástasis óseas.

Con todo ello se realizará una estadificación preoperatoria según la clasificación TNM basada en el tamaño tumoral, afectación ganglionar y presencia de metástasis (Tabla 3).

Tabla 3: clasificación TNM, adaptado de Madero et al (28)

Clasificación TNM
TNM PRETRATAMIENTO
Tumor
<ul style="list-style-type: none"> ▶ T0: sin evidencia de tumor ▶ T1: tumor confinado al órgano o tejido de origen <ul style="list-style-type: none"> ● Tumor ≤ 5 cm en su mayor dimensión. ● Tumor > 5 cm en su mayor dimensión. ▶ T2: tumor no confinado en el tejido u órgano de origen <ul style="list-style-type: none"> ● Tumor ≤ 5 cm en su mayor dimensión. ● Tumor > 5 cm en su mayor dimensión. ▶ TX: ausencia de información sobre el tamaño o extensión.
Ganglios linfáticos
<ul style="list-style-type: none"> ▶ N0: sin afectación. ▶ N1: afectación ganglios regionales. ▶ NX: sin información
Metástasis
<ul style="list-style-type: none"> ▶ M0: sin evidencia de metástasis o de afectación de ganglios no regionales. ▶ M1: metástasis a distancia o afectación de ganglios no regionales. ▶ MX: sin información

Para la estadificación postoperatoria se sigue la clasificación IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) basada en la extensión del tumor residual después de la cirugía inicial (Tabla 4).

Tabla 4: estadios posquirúrgicos según grupo IRS, adaptado de Madero et al (28)

Estadios posquirúrgicos según grupos de IRS	
Grupo I	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Enfermedad localizada, completamente reseçada. ▸ Confinada al músculo u órgano de origen. ▸ Afectación contigua-infiltración más allá del músculo u órgano de origen.
Grupo II	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Resección macroscópica con evidencia de diseminación regional. ▸ Tumor reseçado con restos microscópicos. ▸ Enfermedad regional con afectación ganglionar, completamente reseçada sin restos microscópicos. ▸ Enfermedad regional con afectación ganglionar, completamente reseçada pero con evidencia de restos microscópicos y/o evidencia histológica de afectación ganglionar a distancia.
Grupo III	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Resección incompleta. ▸ Restos macroscópicos. ▸ Biopsia solo después de la resección del primario.
Grupo IV	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Metástasis a distancia

El principal reto de los NRSTS para el oncólogo infantil es determinar su pronóstico, ya que en función de este se establecerá la estrategia terapéutica mas adecuada. En general, dada la baja incidencia de estos tumores en pediatría, la mayoría de los estudios se han realizado con tamaños muestrales pequeños por lo que tanto sus factores pronósticos como el tratamiento de elección no han sido bien establecidos (28). El tratamiento clásico aboga por un manejo multidisciplinar que incluye cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. Habitualmente la cirugía es la piedra angular del tratamiento de los NRSTS ya que la mayoría de ellos son poco quimiosensibles, aunque algunos subtipos como el fibrosarcoma infantil presentan excelentes respuestas a la quimioterapia. En algunos subtipos de NRSTS la radioterapia es fundamental para el control local de la enfermedad.

En los últimos años, los avances en el conocimiento de la biología molecular de los NRSTS están revolucionando su diagnóstico, clasificación y manejo terapéutico. Dos claros ejemplos de ello son el descubrimiento de la fusión NTRK (receptor de tirosina quinasa neurotrófico) que aparece fundamentalmente en el fibrosarcoma infantil, y de la mutación de ALK típica del TIM (7). La presente revisión se centra en los TIM con mutaciones en ALK (ALK+) y el papel de los ALK-I en pediatría (1-27).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Realizar una revisión sistemática y actualizada de los datos publicados en la literatura sobre el papel de los ALK-I en el tratamiento de los pacientes pediátricos con TIM con mutaciones en ALK.

2.2. Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, histológicas y radiológicas de los TIM en pacientes pediátricos
- Describir las características moleculares de los TIM descritas en los últimos años a la luz de los avances de las técnicas de estudio molecular.
- Describir la eficacia del tratamiento con ALK-I en los TIM ALK+ así como sus indicaciones actuales, dosis y duración del tratamiento en pediatría.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura publicada desde junio de 2010 hasta junio de 2022 en español e inglés en la base de datos de PUBMED. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron “tumor inflamatorio miofibroblástico”, “inhibidores de ALK” y “pediatría”. Los términos descriptores y sus diferentes combinaciones fueron truncados con los operadores booleanos AND y OR.

Una vez obtenidos los resultados de las búsquedas manuales y automáticas se seleccionaron los artículos de interés mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:

1. Artículos o textos cuyo rango de edad estaba comprendido entre los 0 y los 20 años.
2. Artículos sobre pacientes diagnosticados de un TIM-ALK+.
3. Artículos que mencionan el tratamiento con ALK-I.

- Criterios de exclusión:

1. Artículos escritos en idiomas que no eran español o inglés.
2. Artículos sin posibilidad de acceso a texto completo.

Inicialmente se obtuvieron 94 artículos y, tras la revisión de los títulos y resúmenes, se eliminaron los artículos duplicados y los que no se correspondían con el objetivo de la revisión. A continuación, se incorporaron los trabajos encontrados de forma manual. Finalmente se seleccionaron 27 artículos considerados relevantes para resolver los objetivos planteados anteriormente.

4. RESULTADOS

4.1. Epidemiología y formas de presentación del tumor inflamatorio miofibroblástico.

El tumor inflamatorio miofibroblástico o TIM, es una neoplasia de tejidos blandos caracterizada por un infiltrado inflamatorio crónico y la proliferación de miofibroblastos. Su etiología no está clara, y, mientras que algunos investigadores consideran que el TIM es una respuesta inmunológica a ciertas infecciones por virus como el de Epstein-Barr o el virus herpes de tipo 8, según otros se trataría de una verdadera neoplasia secundaria a diversas lesiones genéticas (33).

Es difícil obtener datos precisos sobre la incidencia del TIM debido al uso de diferentes terminologías como "pseudotumor inflamatorio" o "TIM" ' indistintamente en la literatura. Sin embargo, es innegable que se trata de una enfermedad rara, con 150-200 casos diagnosticados anualmente en EEUU (4).

Se presentan con mayor frecuencia en los tejidos blandos y vísceras de niños y adultos jóvenes. Característicamente aparecen en el tórax, en forma de lesiones pulmonares, traqueales, bronquiales, mediastínicas, esofágicas o incluso cardíacas. También aparecen en

el abdomen, fundamentalmente en el mesenterio, aunque también se han descrito a nivel intestinal, hepático y retroperitoneales, así como en el tracto genitourinario, pudiendo aparecer prácticamente cualquier área del cuerpo, incluyendo sistema nervioso central (Tabla 5). El tamaño medio al diagnóstico es de aproximadamente 4 centímetros (4).

Entre los signos y síntomas de presentación destacan dolor, dificultad respiratoria o estridor y/o aparición de síntomas constitucionales (Tabla 6). Se suelen presentar como lesiones únicas, aunque aproximadamente un 5-10% se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico, fundamentalmente a nivel torácico, sistema nervioso central, hígado e intestino (4,8).

Tabla 5. Localizaciones más frecuentes del TIM en pediatría. Adaptado de Rich et al (4)

Localización	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tórax	60	33.0
Abdomen/pelvis	48	26.4
Cabeza y cuello	38	20.9
Genitourinario	25	13.7
Musculoesquelético	11	6.0

Tabla 6. Signos y síntomas de presentación de niños con TIM. Adaptado de Rich et al (4)

Signos/síntomas presentación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Dolor	53	29.1
Respiratorio	46	25.3
Síntomas constitucionales	36	19.7
Masa palpable	23	12.6
Pérdida de peso	21	11.5
Síntomas gastrointestinales	19	10.4
Síntomas urinarios	18	9.9
Hallazgo incidental-no síntomas	15	8.2
Letargia	13	7.1
Síntomas neurológicos	10	5.5
Ictericia	6	3.3
Anemia	6	3.3
Inestabilidad de la marcha	4	2.2
Sangrado vaginal	4	2.2
Otros	8	4.4

4.2. Diagnóstico y clasificación del tumor inflamatorio miofibroblástico tras los avances en biología molecular.

El diagnóstico anatomopatológico de TIM es complejo. Un estudio retrospectivo de la European Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) confirmó que el TIM es raro, diagnosticándose menos de 6 casos al año (2).

En particular, en el estudio mencionado, la revisión anatomopatológica nacional y/o internacional cambió el diagnóstico inicial de TIM en 20 de 60 casos. Otros estudios también han informado de que este tumor suele clasificarse erróneamente.

Estos resultados sugieren que la revisión por patólogos de referencia debería ser obligatoria para el TIM (así como para otros tumores mesenquimales malignos), incluso ahora que la identificación de las fusiones ALK puede facilitar su diagnóstico.

En la última década se ha vivido una revolución en la oncología de adultos con el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos contra dianas moleculares. Muchos de estos éxitos se han conseguido con inhibidores farmacológicos de vías de señalización activadas por un oncogén, como el caso de los inhibidores de la tirosín quinasa BCR-ABL para la leucemia mieloide crónica o los inhibidores de BRAF en melanomas (31,32).

Además, se han desarrollado fármacos frente a todas las características del cáncer, incluyendo vías de señalización intracelular, inhibidores del ciclo celular, angiogénesis, estroma tumoral o inmunoterapia, entre otros.

A pesar de que se han identificado múltiples dianas en tumores pediátricos, los nuevos tratamientos atacando dichas vulnerabilidades aun no se han incorporado plenamente a la práctica clínica en oncohematología pediátrica (29).

Aproximadamente la mitad de los TIM presentan una alteración citogenética clonal que activa el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), situado en el brazo corto del cromosoma 2 en 2p23. El gen ALK codifica para un receptor de tirosina quinasa y, si se reordena con varios genes asociados, da lugar a una proteína persistentemente activada (5). La proteína quimérica resultante del reordenamiento molecular del gen ALK puede detectarse mediante inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal ALK-1, que revela patrones de tinción específicos según los diferentes transcritos.

Las fusiones que implican a otras quinasas ocurren con menor frecuencia y fundamentalmente incluyen ROS1 (ROS Proto-Oncogene 1) y NTRK, aunque también PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta) y RET (Ret Proto-Oncogene) (6-7).

La importancia de un correcto estudio anatomopatológico para la identificación de los tumores que expresan ALK se ha magnificado dados los descubrimientos recientes de terapias dirigidas con ALK-I. Dado que la inmunoreactividad de ALK con la tinción inmunohistoquímica (IHC) convencional muestra una buena concordancia con la presencia del reordenamiento ALK, el anticuerpo ALK1 es el marcador ampliamente más utilizado para demostrar la presencia del reordenamiento de ALK en los TIM. Sin embargo, algunos trabajos recientes han informado de unos pocos casos de TIM en los que ALK fue positivo sólo con el uso de una tinción IHC sensible con 5A4 (un anticuerpo anti ALK distinto a ALK-1), y en los que se

descubrió PPF1BP1-ALK. Yamamoto et al. objetivaron como 2 de 16 (12,5%) TIM ALK1-negativos, se convirtieron en ALK-positivos cuando se utilizó el 5A4 (7).

Estos resultados sugieren que la discrepancia entre ALK1 y 5A4 es un fenómeno raro en los TIM, y que el 5A4 es más fiable que el ALK1 para el cribado de los TIM con reordenamiento ALK(7).

ROS1 codifica un receptor de tirosin quinasas que pertenece a la familia de los receptores de insulina. Lovly et al. identificaron por primera vez genes de fusión ROS1 como YWHAE-ROS1 y TFG-ROS1 en 3 de 9 (33%) casos de TIMs ALK1-negativos(5).

Asimismo, ETV6-NTRK3 se ha reportado en algunos tipos de neoplasias. Alassiri et al. publicaron un trabajo en que 3 de 20 (15%) TIM ALK negativos mostraban reordenamiento ETV6 por FISH. De esos 3 casos, 2 presentaban también la fusión ETV6-NTRK3(29).

Como ROS1 es estructuralmente similar a ALK, crizotinib es utilizado en los cánceres de pulmón con reordenamiento ALK o ROS1. De esta manera, el efecto antitumoral de crizotinib en cánceres de pulmón con fusión ALK positiva o fusión ROS1 positiva ha sido demostrado (7).

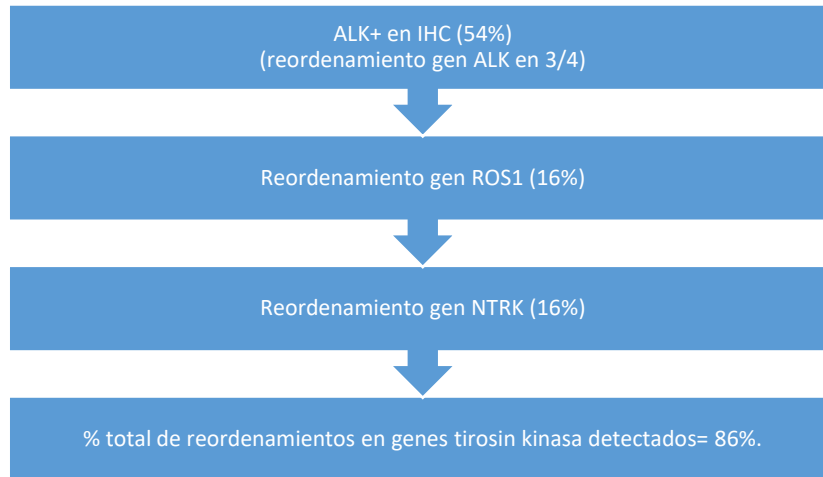
Además, in vitro, crizotinib ha demostrado inhibir el crecimiento de las células de leucemia positivas a ETV6-NTRK3 (30). Por lo tanto, es natural plantear la hipótesis de que el TIM positivo a la fusión NTRK3 podría ser una diana de este inhibidor de tirosina quinasa.

Se necesitan más estudios para determinar la mejor estrategia terapéutica para los TIM relacionados con las RTK.

Pire *et al.* publicaron en 2021 los resultados de una revisión de casos de TIM, en los que además de técnicas de inmunohistoquímica utilizaban el FISH (hibridación fluorescente in situ) o la secuenciación de RNA para detectar fusiones específicas con ALK, ROS1 o NTRK (8). Mediante dichas técnicas detectaron reordenamientos en genes tirosin kinasa hasta en un 86% de TIM (Figura 1) (8), resultados congruentes con los reportados por Antonescu *et al* (6). De este modo, es posible que un elevado porcentaje de pacientes con TIM se pudieran beneficiar de terapias dirigidas.

Figura 1. Reordenamientos genéticos detectados mediante FISH o secuenciación de RNA.

Adaptado de Pire et al (8).



Abreviaturas: IHC= inmunohistoquímica.

4.3. Tratamiento del tumor inflamatorio miofibroblástico ALK+. Nuevas terapias.

En cuanto al tratamiento, la cirugía sigue siendo de elección para el TIM localizado, siendo el pronóstico favorable en aquellos casos en los que se consigue la resección completa (9). Los tumores no resecables o los niños con enfermedad metastásica han recibido clásicamente tratamiento sistémico con corticoides, radioterapia y/o quimioterapia. La respuesta a esta última, principalmente a regímenes basados en antraciclinas/ifosfamida o metotrexato y vinorelbina/vinblastina, ha sido limitada y con una toxicidad significativa (10,11).

A lo largo de la última década, los avances en el campo de la biología molecular han guiado el desarrollo de terapias dirigidas contra este tipo de tumores. En 2010, un varón adulto con TIM-ALK+ mostró respuesta significativa a crizotinib, un inhibidor de ALK, en un ensayo clínico de fase 1 (12). Desde entonces, se han llevado a cabo diferentes estudios para evaluar la eficacia de los ALK-I en comparación con la quimioterapia estándar, tanto en adultos como en niños, en TIM no resecables. En 2013, Mossé *et al* publicaron los resultados del ensayo clínico fase 1 del COG (*Children Oncology Group*) en los que se demostraba la seguridad del crizotinib en niños, estimando la dosis de 280 mg/m²/día como óptima y tolerable (13). Posteriormente en el año 2017 estos mismos autores publicaron los resultados de un ensayo en fase 2 del COG

que estudiaba la eficacia de los ALK-I en 14 pacientes pediátricos con linfoma anaplásico de células gigantes ALK+ o con TIM-ALK+ (14). 12 pacientes respondieron al tratamiento (5 respuesta completa y 7 respuesta parcial) mientras en que los otros 2 la enfermedad se mantuvo estable.

En los últimos 5 años se han reportado otros estudios en niños con TIM-ALK+ eficazmente tratados con ALK-I, solos o en combinación con cirugía. Theilen *et al* en 2018 revisaron los datos publicados sobre varios pacientes tratados con crizotinib (15). De los 16 casos recogidos, 8 pacientes alcanzaron la remisión completa, 7 permanecían vivos con enfermedad y un paciente había fallecido por causas no relacionadas. En el estudio previamente mencionado del EpSSG publicado en el año 2020 se analizaron los resultados del tratamiento de 40 pacientes con TIM ALK+ diagnosticados entre 2005 y 2016 (2). Cinco de ellos fueron tratados con ALK-I, y todos presentaron buena respuesta al tratamiento

De forma aislada se han publicado casos clínicos con recurrencias de la enfermedad después de suspender el tratamiento con ALK-I, y en algunos casos se consiguió una segunda respuesta completa después de reiniciar la terapia con ALK-I de primera generación (16), o incluso con los nuevos ALK-I de segunda generación como el ceritinib que empiezan a estar disponibles (23).

5. DISCUSIÓN

Los datos publicados en la literatura sugieren que los ALK-I, como crizotinib, podrían ser una opción terapéutica prometedora tanto en niños como en adultos con TIM -ALK+, en particular si la cirugía de primera línea no puede llevarse a cabo sin una morbilidad significativa. Sin embargo, los complejos tratamientos que recibieron algunos de los pacientes reportados en estos estudios impiden determinar con exactitud el papel exacto de crizotinib. En la mayoría de los casos revisados en este trabajo, los pacientes habían recibido con anterioridad o de forma concomitante, tratamiento antibiótico u otras terapias sistémicas como corticoterapia o incluso quimioterapia convencional, lo cual dificulta valorar la efectividad de los ALK-I.

Por otro lado, en la mayoría de los trabajos no se ha evaluado el momento óptimo para finalizar el tratamiento con crizotinib, lo que también constituye una limitación importante en la evaluación de su eficacia. En el estudio de Mosse *et al* en 2017, se alcanzó respuesta algún

grado de respuesta al tratamiento tras una media de 28,5 días de tratamiento, siendo la duración media del mismo de 1,6 años. Al investigar las causas que llevaron a la interrupción del tratamiento, en tan sólo una ocasión fue por decisión médica como fin de tratamiento por curación, el resto fue por distintos motivos (interrupción obligada por efectos adversos, decisión parental o incumplimiento terapéutico) (14).

Khalil *et al* en 2019 presentaron el caso de una niña de 8 años con TIM en la región pélvica que presentaba una recaída local postquirúrgica y metástasis hepáticas (17). La paciente alcanzó respuesta completa de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento con crizotinib habiendo planificado los autores completar el tratamiento hasta los 12 meses. Di Ruscio *et al* en 2021 presentaron un caso de un niño con TIM endotraqueal que había alcanzado respuesta completa al mes de iniciar crizotinib pero que en el momento de la publicación del trabajo (8 meses tras inicio de tratamiento) aún no se había suspendido(18).

Por tanto, la duración óptima del tratamiento con ALK-I no está bien establecida, prolongándose generalmente en el tiempo mientras el paciente mantiene la respuesta y no presenta efectos adversos importantes.

Además, el tratamiento con ALK-I no está exento de efectos secundarios. Es relativamente frecuente la aparición de neutropenia asociada al crizotinib, y también se han descrito otras complicaciones como neuropatía, distrés respiratorio, elevación de creatinina plasmática, infecciones cutáneas o fracturas patológicas de repetición (14,15,19,20). Por otra parte, el uso prolongado de estos fármacos puede determinar el desarrollo de resistencias en las células tumorales (21,22). Finalmente, el alto coste del tratamiento lo hace inaccesible para pacientes residentes en países con bajos recursos, coste que se incrementa enormemente cuando se cronifica el tratamiento (23).

Por último, es importante destacar que dentro de los TIM ALK+ parece que existen determinados subgrupos de peor pronóstico. Publicaciones recientes como la de Trahair *et al*, postulan que dentro de los TIM -ALK+ podrían existir algunos subtipos de mal pronóstico en función de los estudios genéticos. Por ejemplo, tumores con reordenamiento RANBP2-ALK no responderían adecuadamente a crizotinib y podrían requerir tratamiento con inhibidores ALK de segunda generación (20). En este estudio, 2 de los 3 pacientes que presentaban reordenamiento RANBP2-ALK, presentaron recaída de la enfermedad en el primer año de tratamiento a pesar de haber demostrado una respuesta inicial al Crizotinib.

En los últimos meses se han publicado algunos trabajos que intentan evaluar la eficacia de los ALK-I de segunda generación, como ceritinib o entrectinib (23-26), si bien son casos aislados por lo que aun es pronto para analizar su eficacia.

6. CONCLUSIONES

Se ha demostrado que los inhibidores de ALK son activos en el TIM, una enfermedad para la que no se conoce una terapia curativa a menos que el tumor pueda ser completamente resecado. La biología del TIM es heterogénea y aunque puede presentar diversas fusiones genéticas, aproximadamente la mitad de los casos albergan el reordenamiento ALK.

En la enfermedad irreseccable o metastásica, es posible que los ALK-I se conviertan próximamente en tratamiento de elección, ya que parece un tratamiento eficaz y seguro. Sin embargo, es necesario realizar estudios aleatorizados que permitan determinar tanto su eficacia como la duración del tratamiento y limitar así la aparición de resistencias mientras se llevan a cabo ensayos clínicos con los ALK-I de segunda generación.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021 Apr;113(2):70-84.
2. Casanova M, Brennan B, Alaggio R, Kelsey A, Orbach D et al.. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer*. 2020 Mar; 127:123-129.
- 3- Sangkhathat S. Current management of pediatric soft tissue sarcomas. *World J Clin Pediatr*. 2015 Nov 8;4(4):94-105.
- 4- Rich BS, Fishbein J, Lautz T, Rubalcava NS, Kartal T et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: A multi-institutional study from the Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative. *Int J Cancer*. 2022 Oct 1;151(7):1059-1067.

- 5- Lovly CM, Gupta A, Lipson D, Otto G, Brennan T et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov.* 2014 Aug;4(8):889-95.
- 6- Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol.* 2015 Jul;39(7):957-67.
- 7- Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, Kohashi K, Hatanaka Y et al. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology.* 2016 Jul;69(1):72-83.
- 8- Pire A, Orbach D, Galmiche L, Berrebi D, Irtan S et al. Clinical, pathologic, and molecular features of inflammatory myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 May;69(5):e29460.
- 9- Alaggio R, Cecchetto G, Bisogno G, Gambini C, Calabrò ML et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: a report from the Italian Cooperative Group studies. *Cancer.* 2010 Jan 1;116(1):216-26.
- 10- Favini F, Resti AG, Collini P, Casanova M, Meazza C et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the conjunctiva: response to chemotherapy with low-dose methotrexate and vinorelbine. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Mar;54(3):483-5.
- 11- Kube S, Vokuhl C, Dantonello T, Scheer M, Hallmen E et al. Inflammatory myofibroblastic tumors-A retrospective analysis of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jun;65(6):e27012.
- 12- Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1727-33.
- 13- Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K et al. 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 May;14(6):472-80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0. Epub 2013 Apr 16.
- 14- Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A

Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3215-3221. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4830. Epub 2017 Aug 8.

15- Theilen TM, Soerensen J, Bochennek K, Becker M, Schwabe D et al Crizotinib in ALK+ inflammatory myofibroblastic tumors-Current experience and future perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Apr;65(4).

16- Kiratli H, Uzun S, Varan A, Akyüz C, Orhan D. Management of anaplastic lymphoma kinase positive orbito-conjunctival inflammatory myofibroblastic tumor with crizotinib. *J AAPOS.* 2016 Jun;20(3):260-3.

17- Khalil S, Ghafoor T, Raja AKF. Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Rare Presentation and an Effective Treatment with Crizotinib. *Case Rep Oncol Med.* 2020 Jul 9;2020:6923103.

18- Di Ruscio V, Mastronuzzi A, Russo I, Neri M, Stracuzzi A et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Upper Airways Harboring a New TRAF3-ALK Fusion Transcript. *Children (Basel).* 2021 Jun 15;8(6):505.

19- Shash H, Stefanovici C, Phillips S, Cuvelier GD. Aggressive Metastatic Inflammatory Myofibroblastic Tumor After Allogeneic Stem Cell Transplant With Fatal Pulmonary Toxicity From Crizotinib. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Nov;38(8):642-645.

20- Trahair T, Gifford AJ, Fordham A, Mayoh C, Fadia M et al. Crizotinib and Surgery for Long-Term Disease Control in Children and Adolescents With ALK-Positive Inflammatory Myofibroblastic Tumors. *JCO Precis Oncol.* 2019 May 16;3:PO.18.00297.

21- Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, Gainor JF, Bergqvist S et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):54-61.

22- Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer Cell.* 2015 Jul 13;28(1):70-81.

23- Mittal A, Gupta A, Rastogi S, Barwad A, Sharma S. Near-complete response to low-dose ceritinib in recurrent infantile inflammatory myofibroblastic tumour. *Ecancermedalscience.* 2021 Apr 1;15:1215.

- 24- Brivio E, Zwaan CM. ALK inhibition in two emblematic cases of pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: Efficacy and side effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 May;66(5):e27645.
- 25- Ambati SR, Slotkin EK, Chow-Maneval E, Basu EM. Entrectinib in Two Pediatric Patients With Inflammatory Myofibroblastic Tumors Harboring ROS1 or ALK Gene Fusions. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:PO.18.00095.
- 26- Bonvini P, Rossi E, Zin A, Manicone M, Vidotto R et al. Case Report: Circulating Tumor Cells as a Response Biomarker in ALK-Positive Metastatic Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Front Pediatr*. 2021 Apr 29;9:652583. doi: 10.3389/fped.2021.652583.
- 27- Khoury JD, Coffin CM, Spunt SL, Anderson JR, Meyer WH, Parham DM. Grading of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in children and adolescents: a comparison of parameters used for the Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer and Pediatric Oncology Group Systems. *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2266-74.
- 28- Madero L, Lassaletta A, Sevilla J et al.. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3ª. ed. Madrid: Ergon; 2015, 849 p.
- 29- Alassiri A, Ali R, Lum A et al. ETV6–NTRK3 is expressed in a subset of ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumors: case series of 20 patients. *Pathol*. 2015; 28(Suppl. 2s)
- 30- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371; 1005–1015.
- 31- Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP et al. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*. 2016 May;101(5):541-58.
- 32- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):809-19.
- 33- Mergan F, Jaubert F, Sauvat F, Hartmann O, Lortat-Jacob S et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in children: clinical review with anaplastic lymphoma kinase, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 8 detection analysis. *J Pediatr Surg*. 2005 Oct;40(10):1581-6.