

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.034>

胃肠道钙化性纤维性肿瘤分子标志物的研究进展

贾雪梅¹ 综述 詹娜², 田山¹, 董卫国¹ 审校

(武汉大学人民医院 1. 消化内科; 2. 病理科, 武汉 430060)

[摘要] 钙化性纤维性肿瘤(calcifying fibrous tumor, CFT)是一种罕见的良性病变,其临床表现、影像学检查等不具有特异性。发生于胃肠道的CFT,易与其他胃肠道间叶源性肿瘤混淆,如胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)和炎性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT),在临床诊断时需进行分子标志物检测才可鉴别。CFT发病原因不明。近年来,越来越多的学者认为胃肠道CFT与IgG4相关性疾病(IgG4-RD)有关。

[关键词] 钙化性纤维性肿瘤; 分子标志物; 胃肠道

Research progress in molecular markers of calcifying fibrous tumor in the gastrointestinal tract

JIA Xuemei¹, ZHAN Na², TIAN Shan¹, DONG Weiguo¹

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract Calcifying fibrous tumor is a rare, benign lesion. Clinical and imaging findings of CFT are non-specific and effectively non-contributory to the diagnosis. When found CFT in the gastrointestinal tract, it may be difficult to differentiate from other mesenchymal lesions, such as gastrointestinal stromal tumor (GIST) and inflammatory myofibroblastic tumor (IMT). So it is necessary to diagnose CFT by using different molecular biological markers. The pathogenesis of CFT remains unknown. Recently, more and more researchers considered that CFT of the tubular gastrointestinal tract are associated with IgG4-related disease.

Keywords calcifying fibrous tumor; molecular markers; gastrointestinal tract

钙化性纤维性肿瘤(calcifying fibrous tumor, CFT)是一种罕见的良性病变,其主要病理改变是:发生玻璃样变的纤维组织中散在分布有钙化灶和砂粒体,并伴有慢性炎症细胞浸润。发生于胃肠道的CFT,其临床表现、实验室检查等不具有特异性,在临床中极易于其他胃肠道间叶

源性肿瘤混淆,如胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)和炎性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT),临床诊断时需进行分子标志物检测才可鉴别。CFT发病原因不明,目前认为CFT是一种创伤后机体的反应性变化,并与IMT, Castleman's病, IgG4相关疾病

收稿日期 (Date of reception): 2017-04-25

通信作者 (Corresponding author): 董卫国, Email: dwg@whu.edu.cn

(IgG4-related disease, IgG4-RD)有关。近年来, 越来越多学者^[1-3]认为胃肠道CFT是IgG4-RD的一个病变阶段。本文将结合文献报道的病例, 对近年来CFT临床诊断中的分子标志物进行综述, 并探讨另一些相关的分子标志物, 为临床鉴别诊断和病因研究提供依据。

1 波形蛋白

波形蛋白(Vim)是III型中间纤维, 为间质细胞中最主要的中间纤维, 有明确的组织起源, 在成纤维细胞、白细胞以及内皮细胞的胞质中表达, 一般位于真核细胞核膜到细胞膜间的区域, 与微丝微管一起构成细胞骨架, 在各种生理功能中发挥重要作用。

近期研究^[4]发现: Vim是细胞核抵抗变形和运动的主要细胞骨架。而Vim中间纤维除在细胞内呈辐射状表达外, 其片段还可在活化的巨噬细胞、血小板、T淋巴细胞、中性粒细胞表面表达, 既可作为一种免疫原, 也可作为循环抗体的目标分子, 从而导致机体患病。在一些移植排斥反应性疾病和自身免疫性疾病, 如狼疮肾炎、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等中均发现了抗Vim抗体。在肾小管疾病中, Vim在肌成纤维细胞中大量表达, 并与间质炎性细胞浸润有关, 这表明Vim不仅是一种细胞骨架蛋白, 还参与了间质炎症形成及间质纤维化过程。近期研究^[5]发现Vim作为间质的标志分子, 在肿瘤的生长、侵袭、转移等病理过程中发挥重要作用。在肿瘤的生长过程中, 肿瘤细胞骨架发生重组、细胞极性消失、细胞间紧密连接消失并出现间质样特征, 一些肿瘤细胞如乳腺癌细胞等表达Vim, 发生上皮间质转化^[6]。

和大多数纤维细胞来源的肿瘤一样, CFT中广泛表达Vim。Ogasawara等^[7]报道1例于健康体检时发现的胃体小弯侧CFT, 肿瘤内Vim呈弥漫性表达。Vasilakakia等^[8]报道1位60岁的CFT患者, 主诉“消化不良、胃部胀气3月”, 于胃镜下发现1 cm的黏膜下肿物, 免疫组织化学显示梭形细胞胞质内弥漫性表达Vim。刘霞等^[9]报道4例胃部CFT, 其肿瘤细胞——梭形细胞胞质中, 在核膜到细胞膜区域均表达Vim。虽然目前有关CFT的研究主要为病例报道, 研究样本较少, 但在已有研究中, 大多数CFT都表达Vim。Vim的表达一方面将CFT与其他非纤维源性的肿瘤相鉴别, 一方面也说明

肿瘤来源于间叶组织。但Vim不能帮助鉴别间叶源性来源的具体肿瘤类型, 如GIST、孤立性纤维性肿瘤、IMT等。有学者^[10]对29例GIST患者的研究发现: Vim的阳性表达率为86.2%。国内学者^[11]对54例IMT进行Vim免疫组织化学染色发现: 其阳性表达率为87.0%。而对于一些存在局部纤维化并伴有IgG4阳性浆细胞浸润的病例, 有些学者^[12]考虑这是一种IgG4相关性疾病, 在这些病例中也出现了Vim表达的阳性。因此, Vim的表达不具有特异性, 还需要寻求其他可鉴别CFT的分子标志物。

2 CD34

CD34为110 kD的跨膜糖蛋白, 其编码基因位于1号染色体, CD34家族包括足糖萼蛋白、血栓黏蛋白等, 含有O-糖基化和唾液酸化的细胞外结构域。CD34可在髓系和淋巴系的造血干细胞、内皮细胞、器官的基质细胞中表达, 也可在肥大细胞、嗜酸性粒细胞、肌卫星细胞、毛囊肝细胞和神经元细胞中表达^[12]。CD34⁺梭形细胞是CD34⁺基质成纤维细胞(CD34⁺ stromal fibroblastic/fibrocytic cells, CD34⁺ SFC)的一种, 其在消化道中可表达在黏膜肌层、黏膜下层、肌层和浆膜下层, 并大量聚集在血管周围。但肠道固有肌层中无CD34⁺ SFC的表达, 在肠壁中, CD34⁺间质细胞对CD117(c-Kit)表达呈阴性, 借此可与间质卡哈尔细胞区分^[13]。但也有学者^[13]指出: 在Auerbacher's网状系统和环形肌周围, 有细胞既表达CD34⁺, 也表达CD117, 为间质卡哈尔细胞的亚群。

大多数研究^[12-13]显示: 在胃肠道间叶源性肿瘤中, CD34可在GIST, 孤立性结节性肿瘤, IMT, CFT中表达, 在CFT中呈局灶性表达。Štofíková等^[14]报道1例发生在胃小弯侧的CFT, 在胃窦与胃体交接处, 最大径为3.2 cm, 免疫组织化学显示CD34为局灶性阳性。另有学者^[15]在对12例胃肠道CFT进行免疫组织化学染色时发现, CD34的表达阳性率为33%。但也有学者^[7]报道1例最大径为10 mm的胃体CFT, CD34染色呈阴性, 考虑之前报道的CD34阳性CFT的肿瘤体积都较大, 该作者认为CD34的阴性表达可能为CFT发病初期阶段的表现。相比CFT, GIST中CD34的表达阳性率更高, Rege等^[16]对16例发生胃部GIST的患者进行免疫组织化学研究, 结果显示CD34阳性率为72%, 而常晓燕等^[17]对发生于直肠的58例GIST进行免疫组织化学研究时, 发现CD34表达均为阳性。CD34阳性率不同的原因可能为GIST发生部

位不同, 样本类型构成不同, 发生于胃的GIST中上皮样细胞型占39.2%(487/1 242), 而发生于直肠的GIST大多为梭形细胞型^[18]。在IMT中CD34的表达情况不稳定, 有些研究^[11]发现其阳性表达率为53.7%, 李焕萍等^[19]发现30例肺外IMT CD34均为阴性表达。因此CD34在CFT, GIST, CFT的鉴别诊断中有一定意义。

3 F XIIIa

F XIIIa为凝血因子XIII, 在稳定纤维蛋白凝块中发挥重要作用, 又称纤维蛋白稳定因子, 是由两个A单位和两个B单位构成的四聚体, 主要存在于血浆中, 也在肝、胎盘、真皮浅层血管旁, 纤维组织性肿瘤中表达。目前研究发现, 在CFT中, F XIIIa可在梭形细胞中表达。Rocas等^[20]报道1例胸膜部位的CFT, 对F XIIIa免疫组织化学染色呈阳性。也有学者^[21]对发生于心脏的CFT进行免疫组织化学研究, 得出F XIIIa阳性染色结果。而GIST和IMT中FXIIIa罕有表达。因此, FXIIIa的表达可为CFT的诊断提供免疫组织化学依据。

4 CD117

CD117是Kit基因的蛋白产物, Kit是位于11号染色体上的原癌基因, CD117的表达与该基因的突变有关, 大多数Kit突变点位于外显子11, 少数位于外显子9。CD117阳性细胞来自中胚层, 在胃肠道中主要在成熟的卡哈尔细胞细胞质中表达。目前研究发现: CD117参与III型受体酪氨酸酶信号转导。CD117为GIST的特征性标志分子, 其阳性表达率为91%(1606/1765)^[18], 胃肠道CFT中梭形细胞罕见表达CD117, 但有学者^[15]发现在肿瘤病变部位的肥大细胞中CD117表达为阳性。除在组织学方面的观察研究, Agaimy等^[22]从分子基因的角度研究, 结果显示CFT中不存在Kit基因外显子9, 11, 13和17的突变。而IMT中罕见表达CD117。因此, CD117在CFT, GIST和IMT的鉴别诊断中起到一定作用。

5 DOG1

DOG1是含有8个穿膜功能区的膜蛋白, 为一种钙离子调控的氯离子通道蛋白, 其编码基因定位于11q13。DOG1被认为与间质卡哈尔细胞的慢波活动有关, 近期研究者^[23]也开始关注该蛋白在

恶性肿瘤发生发展中的作用, 并发现DOG1蛋白可在乳腺癌、食管癌、胰腺癌中表达, 而DOG1蛋白作为GIST的特征性蛋白, 其阳性表达率为94.7%(1 106/1 168)。但在胃肠道CFT和IMT中罕有DOG1的表达。因此, 可借鉴别此3种疾病。

6 ALK

ALK是间变性淋巴瘤激酶蛋白, 为编码于2p23基因上的单链跨膜蛋白, 在正常人体中, ALK蛋白表达于中枢神经系统, 参与神经系统发育。近年研究^[24]发现: ALK基因与不同形式的基因融合可导致ALK的过度表达, 并激活其激酶结构域。目前, ALK融合基因在非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤中也被发现, 在间叶源性肿瘤中, 半数IMT中存在不同形式的ALK融合基因, 常见的形式有TMP3-ALK和TMP4-ALK。而Lovly等^[25]对37个IMT样本研究发现, 除了ALK阳性的病例表现出ALK融合基因外, 部分ALK阴性的病例也被发现有融合基因, 并且37位病例中85%出现了ALK融合基因。而在胃肠CFT和GIST罕见ALK表达和ALK融合基因。

7 IgG4⁺ 浆细胞

IgG为一种免疫球蛋白, 是机体在抗原刺激后, 经浆细胞合成分泌的一组蛋白, 在机体的体液免疫和细胞免疫中发挥着重要作用。包含4种亚型, IgG1, IgG2, IgG3和IgG4, 其中IgG1的含量最高, 约占50%, IgG4含量最少, 约为所有IgG的3%~6%。IgG4有两个不同的抗原表位, 不易形成较大的免疫复合物, 其Fc片段与不同的Fc受体或者补体结合力较低, 可抑制促炎反应。目前的观点认为: IgG4是由于机体免疫系统受到未知抗原刺激时产生的。

IgG4阳性浆细胞可在特应性皮炎、寄生虫疾病以及一些自身免疫性皮肤病中出现。2001年以来, 在1型自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)中发现了大量IgG4⁺浆细胞, 之后学者^[26]发现: 在其他一些部位, 具有相似组织病理改变的疾病中也存在大量IgG4⁺浆细胞, 这些发病部位包括肾、胆管、肝和甲状腺疾病, 并将这种病变称为IgG4-RD。

IgG4-RD的主要病理特点为: 病变部位大量淋巴浆细胞浸润, 间质发生纤维化并可伴有闭塞性脉管炎形成。这种改变与CFT的病理改变相似,

而且, 有学者^[1]在对CFT的研究中发现: 在CFT病变部位中可观察到透明血管管腔钙化, 研究者^[2]考虑CFT中有些钙化灶为血管管腔钙化, 为闭塞性脉管炎的结果。因此, 研究者^[3]认为CFT为IgG4-RD的一个病变阶段。而一些CFT的病例报道中, 病变部位浆细胞对IgG4免疫组织化学染色呈现阳性, 更进一步支持该观点: CFT为IgG4-RD的一个病变阶段。Lee等^[27]报道1例发生于回肠的CFT病例, 组织病理检查发现: 病变部位IgG阳性细胞为122个/HP, 其中IgG4⁺浆细胞为69个/HP, 占IgG阳性浆细胞总数的56%, 并且该研究者发现患者的血清IgG4水平为185 mg/dL, 超过正常上限值的两倍, 其诊断符合目前IgG4-RD的诊断标准。Zhang等^[1]报道1例发生于胃部的CFT, 其组织病理学显示: 每高倍镜下有62个IgG4⁺浆细胞, 并且在病变部位, IgG4占IgG总数的41%。

上述两例均为发生于胃肠道的CFT, 而在2011年提出的关于IgG4相关性疾病的临床诊断准则中, 却未提及发生于胃肠道的IgG4-RD^[2]。Koizumi等^[3]对伴发AIP的胃肠道病变进行研究时, 发现仍有一部分胃肠道病变符合目前IgG4-RD的诊断标准。结合上述病例, 这表明, 胃肠道也可能是IgG4-RD的一个发病部位, 在治疗中应用激素或者利妥昔单抗有效, 从而可避免不必要的手术。

除了发生于胃肠道外, 考虑为IgG4相关疾病的CFT也可发生在其他部位, Prochaska等^[28]报道

1位长期慢性上腹部疼痛的患者, 经手术探查发现在肾上腺周围存在肿块, 之后的病理检查显示病变部位有淡染的梭形细胞, 存在胶原的透明样变性, 并伴有慢性炎症细胞浸润以及营养不良性钙化, 该疾病被确诊为CFT, 其免疫组织化学显示: 该肿块对κ轻链和λ轻链着色, 高倍镜下IgG⁺浆细胞平均为183个, IgG4⁺浆细胞平均为11个。本文整理了近年中, 怀疑为IgG4-RD的一些CFT病例(表1), 这些病例报道均说明: CFT可能为IgG4-RD疾病的一个发展阶段或者为一种未发现的IgG4-RD。

而在一些学者进行的系列病例报道中, 也显示有部分CFT对于IgG4染色呈阳性, 有学者^[15]对12个胃肠道CFT病例进行免疫染色时, 发现其中有3位患者出现了IgG4的部分阳性, 毛荣军等^[29]对于11例CFT中的6例进行免疫组织化学染色发现: 病变组织中的浆细胞显著表达IgG和IgG4, 且IgG4/IgG>50%。除了在病变组织中发现IgG4⁺浆细胞外, 这些病例组织病理中均出现了慢性炎症细胞、组织的纤维化改变, 与IgG4-RD疾病的病理特点类似。

但分析上述病例可发现, 被报道的CFT大多血清IgG4水平正常, 且不伴有其他系统的IgG4相关病灶, 在治疗中, 大多数CFT经局部切除后好转, 目前尚未有药物治疗后缓解的病例报道。因此, CFT与IgG4-RD之间的关系仍有待我们进一步研究。

表1 考虑为IgG4-RD的纤维性钙化性肿瘤

Table 1 Summary of reported CFT cases considered as IgG4-RD in the literature

病例号	年龄/岁	性别	症状	部位	大小/mm	血清IgG4/(mg·dL ⁻¹)	IgG4 ⁺ 浆细胞/个*	IgG浆细胞/个*	IgG4/IgG	治疗方法	随访情况	相关自身免疫性疾病
1	55	女	胸骨后疼痛	胃	20	正常	62	未测量	41%	ESD	5月内未复发	萎缩性胃炎、多发性肝囊肿
2	43	男	腹痛, 便血	回肠	34	185	69	122	56%	回肠结肠性切除	出院3月后复发, 对症处理后17个月未复发	无
3	46	女	常规筛查	直肠	9	未测量	15	未测量	未测量	ESD	未随访	无
4	22	男	上腹部疼痛	肾上腺	62	未测量	11	183	16%	切除	症状未复发	无

*为每高倍镜视野下个数。

8 G 蛋白偶联雌激素受体

G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER), 是由375个氨基酸残基组成的跨膜蛋白, 编码基因位于7p22, 可与雌激素特异性结合, 增加细胞内钙离子、环磷酸腺苷等第二信使的浓度, 激活表皮生长因子受体, 介导非基因组活动。GPER分布广泛, 可在正常女性生殖系统、消化系统、脑组织中表达, 也在激素依赖性肿瘤组织中表达。在细胞内定位于质膜系统, 具体亚细胞定位在各个组织中不相同。近期研究表明在肿瘤微环境中, 处于活化状态的成纤维细胞可在细胞核上点状表达GPER。

关于成纤维细胞中GPER作用的研究越来越多, 有学者^[30]发现在乳腺癌中, PI3K/AKT信号通路的活化可诱导成纤维细胞浆中GPER的转位, 引起新信号通路轴的活化, 导致成纤维细胞发生有氧化解, 为肿瘤细胞提供更多的丙酮酸盐和乳酸盐, 从而增加线粒体的活性, 最终造成肿瘤细胞的多药耐药性。这表明, GPER介导的雌激素效应可对成纤维细胞产生影响。而De Marco等^[31]的研究发现GPER介导的信号通路可诱导成纤维细胞表达IL-1 β , 并发现IL-1 β 和IL-1 β 受体靶向基因上调, 促进成纤维细胞结构和F-肌动蛋白重组, 揭示了GPER对促炎因子的调节作用, 对于更好地理解纤维性疾病的炎症反应有帮助。

目前, 对于一些发生在激素依赖器官中的CFT, 没有关于其炎症、纤维化、钙化程度的系统性研究。仅有2例乳腺CFT病例报道, 而在卵巢、子宫中无CFT病例报道。在睾丸鞘膜中有2例报道^[32], 而其炎症、纤维化、钙化程度并无特殊。Chorti等^[33]对157例CFT进行研究时发现: CFT患者中男女比例为1:1.27, 另有学者^[34]对报道的103例CFT进行研究, 发现男性患者占39.80%, 女性患者占60.2%。但目前无CFT中GPER表达情况的研究。对于胃肠道CFT中GPER的表达在性别间有无差异, 其阳性率与CFT纤维化、钙化程度的关系等的相关研究正在进行中。

9 结语

综上所述, 在胃肠道CFT的分子标志物中, 尚未发现特异性的分子标志物表达, 临床诊断中仍依据于病理表现和免疫组织化学结果与其他胃肠道间叶源性肿瘤相鉴别, 常用的诊断与鉴别诊断的分子标志物为Vim, CD34, CD117, DOG1和

ALK等(表2), 但由于目前对CFT的研究主要以个例报道为主, 研究样本小, 证据不够充足, 并且在不同实验条件下, CFT中分子标志物的表达情况不一致, 为分子标志物的统计研究带来了一定困难。而在疾病的病因研究方面, 目前观点认为, CFT是一种创伤后机体的反应性变化, 与IMT, Castleman's疾病及IgG4-RD有关, 但对于其具体发病机制尚未阐明, 有待我们进一步探讨。

表2 CFT的诊断与鉴别诊断常用分子标志物

Table 2 Common molecular biomarkers for diagnosis and differential diagnosis in CFT

分子标志物	CFT	GIST	IMT
Vimentin	表达	表达	表达
CD34	灶状表达	表达	不表达
F XIIIa	不表达 / 表达	不表达	不表达
CD117	不表达	表达	不表达
DOG1	不表达	表达	不表达
ALK	不表达	不表达	表达
GPER	表达	未实施	未实施

参考文献

- Zhang H, Jin Z, Ding S. Gastric calcifying fibrous tumor: A case of suspected immunoglobulin G4-related gastric disease[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(6): 423-426.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3061-3067.
- Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases?[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(35): 5769-5774.
- Neelam S, Chancellor TJ, Li Y, et al. Direct force probe reveals the mechanics of nuclear homeostasis in the mammalian cell[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(18): 5720-5725.
- Davidson A. Editorial: autoimmunity to vimentin and lupus nephritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(12): 3251-3254.
- Piperigkou Z, Bouris P, Onisto M, et al. Estrogen receptor beta modulates breast cancer cells functional properties, signaling and expression of matrix molecules[J]. Matrix Biol, 2016, 56: 4-23.
- Ogasawara N, Izawa S, Mizuno M, et al. Gastric calcifying fibrous tumor removed by endoscopic submucosal dissection[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5(9): 457-460.
- Vasilakaki T, Skafida E, Tsavari A, et al. Gastric calcifying fibrous tumor: a very rare case report[J]. Case Rep Oncol, 2012, 5(2): 455-458.

9. 刘霞, 古丽米拉·巴依坦, 师艺, 等. 胃钙化性纤维性肿瘤四例报告并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(10): 800-805.
LIU Xia, GULIMILA-Bayidan, SHI Yi, et al. Case report of gastric calcifying fibrous tumor and literature review[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22(10): 800-805.
10. Kkrishnappa P, Loh EJ, Mohamad IB, et al. Histomorphology and Immunohistochemistry of Gastrointestinal Stromal Tumors in a Malaysian Population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(6): 2795-2799.
11. Tan H, Wang B, Xiao H, et al. Radiologic and clinicopathologic findings of inflammatory myofibroblastic tumor[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(1): 90-97.
12. Li J, Ge X, Ma J, et al. Kimura's disease of the lacrimal gland mimicking IgG4-related orbital disease[J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14: 158.
13. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García MP, et al. CD34+ stromal cells/fibroblasts/fibrocytes/telocytes as a tissue reserve and a principal source of mesenchymal cells. Location, morphology, function and role in pathology[J]. Histol Histopathol, 2014, 29(7): 831-870.
14. Štofíková M, Rychlý B, Bocko J, et al. Submucosal calcifying fibrous tumor of the stomach: A case report[J]. Cesk Patol, 2016, 52(3): 164-167.
15. Pezhouh MK, Rezaei MK, Shabihkhani M, et al. Clinicopathologic study of calcifying fibrous tumor of the gastrointestinal tract: a case series[J]. Hum Pathol, 2017, 62: 199-205.
16. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, et al. "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(4): 495-504.
17. 常晓燕, 马志强, 李媛, 等. 直肠胃肠道间质瘤临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(7): 462-466.
CHANG Xiaoyan, MA Zhiqiang, LI Yuan, et al. Rectal gastrointestinal stromal tumor: a clinical and pathologic analysis[J]. Chinese Journal of Pathology, 2016, 45(7): 462-466.
18. Miettinen M, Sobin L H, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(1): 52-68.
19. 李焕萍, 沈勤, 夏秋媛, 等. 肺外炎性肌纤维母细胞瘤的临床病理分析[J]. 2014, 43(6): 370-374.
LI Huanping, SHEN Qin, XIA Qiuyuan, et al. Clinicopathologic features of extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor[J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43(6): 370-374.
20. Rocas D, Thivolet-Béjui F, Tronc F, et al. About a case of calcifying fibrous tumor of the pleura[J]. Ann Pathol, 2015, 35(6): 515-518.
21. Shimizu S, Funakoshi Y, Yoon HE, et al. Small calcifying fibrous pseudotumor of the heart confined to the epicardium[J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(3): 191-193.
22. Agaimy A, Bihl MP, Tornillo L, et al. Calcifying fibrous tumor of the stomach: clinicopathologic and molecular study of seven cases with literature review and reappraisal of histogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(2): 271-278.
23. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(9): 1401-1408.
24. Muscarella LA, Rossi G, Trombetta D, et al. A malignant inflammatory myofibroblastic tumor of the hypopharynx harboring the 3a/b variants of the EML4-ALK fusion gene[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 593-598.
25. Lovly CM, Gupta A, Lipson D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions[J]. Cancer Discov, 2014, 4(8): 889-895.
26. Chen Y, Zhao JZ, Feng RE, et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(13): 1525-1532.
27. Lee W, Jeon SM, Lee SH. Calcifying fibrous tumor of the rectum: a case report[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(3): 504-505.
28. Prochaska EC, Sciallis AP, Miller BS. Retroperitoneal calcifying fibrous tumor mimicking an adrenal tumor[J]. J Surg Case Rep, 2016, 2016(6): rjw049.
29. 毛荣军, 熊晓平, 史健, 等. 钙化性纤维性肿瘤的临床病理学研究及其组织学发生的再评价[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(10): 683-688.
MAO Rongjun, XIONG Xiaoping, SHI Jian, et al. Clinicopathologic features of calcifying fibrous tumor with reappraisal of its histogenesis[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(10): 683-688.
30. Yu T, Yang G, Hou Y, et al. Cytoplasmic GPER translocation in cancer-associated fibroblasts mediates cAMP/PKA/CREB/glycolytic axis to confer tumor cells with multidrug resistance[J]. Oncogene, 2017, 36(15): 2131-2145.
31. De Marco P, Lappano R, De Francesco EM, et al. GPER signalling in both cancer-associated fibroblasts and breast cancer cells mediates a feedforward IL1beta/IL1R1 response[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24354.
32. Kang W, Cui Z, Li X, et al. Calcifying Fibrous Tumor of the Tunica Vaginalis Testis: A Report of 2 Cases[J]. Urology, 2017, 100: e9-e13.
33. Chorti A, Papavramidis TS, Michalopoulos A. Calcifying fibrous tumor: review of 157 patients reported in international literature[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(20): e3690.
34. Azam F, Chatterjee M, Kelly S, et al. Multifocal calcifying fibrous tumor at six sites in one patient: a case report[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 235.

本文引用: 贾雪梅, 詹娜, 田山, 董卫国. 胃肠道钙化性纤维性肿瘤分子标志物的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1965-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.034

Cite this article as: JIA Xuemei, ZHAN Na, TIAN Shan, DONG Weiguo. Research progress in molecular markers of calcifying fibrous tumor in the gastrointestinal tract[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1965-1970. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.034