Research  
Clinical Engineering—Article

## 发生于胃和结直肠的印戒细胞癌的临床特征以及不同部位的转移对预后的预测价值的研究

吴静静<sup>a,b</sup>, 方戴琼<sup>a,b</sup>, 满达<sup>c,d</sup>, 吴文瑞<sup>a,b</sup>, 王清<sup>a,b</sup>, 李雅婷<sup>a,b</sup>, 叶建中<sup>a,b</sup>, 李兰娟<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China<sup>b</sup> Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Hangzhou 310003, China<sup>c</sup> Key Laboratory of Combined Multi-Organ Transplantation, Ministry of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China<sup>d</sup> Key Laboratory of Organ Transplantation of Zhejiang Province, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 12 November 2018

Revised 18 April 2019

Accepted 10 June 2019

Available online 25 June 2020

## 关键词

SEER 数据库  
生存分析  
印戒细胞癌  
转移  
结直肠癌  
胃癌

## 摘要

印戒细胞癌是胃、结直肠肿瘤中恶性程度最高的病理类型之一。本研究分析了印戒细胞癌的转移特性及其对肿瘤特异性生存率的影响。这项研究纳入了4055例在2010—2012年被诊断为胃印戒细胞癌 (signet ring cell carcinoma, SRCC)、结直肠印戒细胞癌患者, 其中, 胃印戒细胞癌2905例, 结肠印戒细胞癌和直肠印戒细胞癌1150例。所有临床数据来源于癌症监测、流行病学、最终结果登记资料数据库 (SEER)。我们通过卡方检验分析在确诊时伴有远处转移的患者及无远处转移的患者的临床特征。同时用Kaplan-Meier、Cox风险比例回归模型分析出现不同部位转移的患者的预后差异。研究发现, 在胃印戒细胞癌患者中, 远处淋巴结转移是其最常见的转移部位, 而出现脑转移的患者其预后最差。而在患有结肠或直肠的印戒细胞癌患者中, 肝脏是其最常见的转移部位, 而在确诊时出现远处淋巴结转移的患者拥有最高的死亡率。总之, 出现远处转移常常是预后较差的标志之一, 我们的研究结果为印戒细胞癌患者的临床随访、预后分析提供一定的建议。

© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

印戒细胞癌黏附力极差, 肿瘤细胞胞浆内含有大量黏液, 细胞核被挤压于胞质一侧呈“印戒”样的细胞[1]。根据世界卫生组织 (WHO) 对消化系统肿瘤的分类方法, 印戒细胞癌的病理分型被定义为: 胞浆内含有大量黏液、核被推挤到一边的肿瘤细胞占50%以上[2]。印戒细胞癌是一种高侵袭性、好发于青年, 并且确诊时常有淋巴结或者腹膜转移的恶性肿瘤[3,4]。其好发于胃,

也可见于乳腺、膀胱、胰腺、肺、胆囊、结直肠等部位[5]。其中胃和结直肠是消化系统中印戒细胞癌最好发的部位。在过去的几年中, 有研究报道胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的发生率都有逐步上升的趋势[3,6]。而且, 发生于这些部位的印戒细胞癌往往具有较差的预后, 可能和患者的年龄、分期、合并症以及文化背景等相关[4,6]。

是否伴有远处转移和肿瘤患者预后存在紧密的联系, 而且不同部位的转移其预后也存在着很大的差异

\* Corresponding author.

E-mail address: [ljlj@zju.edu.cn](mailto:ljlj@zju.edu.cn) (L. Li).

[7]。因此进一步系统地研究不同转移部位和预后之间的联系，为患者提供更合理的诊疗方案显得尤为重要。由于胃印戒细胞癌的发生率较低，已发表的研究纳入的样本量往往都较小，并且很少有研究比较胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的转移模式。在我们的研究中，我们将利用SEER数据库样本量大的优势，更加全面地分析胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的临床特征及不同部位转移对预后的影响。

## 2. 方法

### 2.1. 数据源

SEER数据库是一个开放获取的、大型的、以人口为基础的癌症登记数据库，大约覆盖了美国27.8%的人口[8]。这个数据库不仅包括各种癌症的发病率和患病率，而且还包含高质量的人口统计信息。自2010年起，该项目在数据库中收集了癌症患者远处转移部位的详细信息。

### 2.2. 研究对象

本研究纳入2010—2012年间SEER数据库收录的诊断为胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的患者（SEER中印戒细胞癌病理编码为：8490）。为了保证充足的随访时间，2012年之后确诊的印戒细胞癌患者没有被纳入该研究（图1）。平均的随访时间为17.6个月（0~59个月）。每个患者的性别、年龄、肿瘤级别、分期、婚姻状况、具体治疗手段等都可以从SEER数据库中获取。我们将患者分成白人、黑人和其他人群（亚洲人、太平洋岛民、美洲印第安人/阿拉斯加土著人）。缺乏转移信息和非病理确诊的患者均被排除。

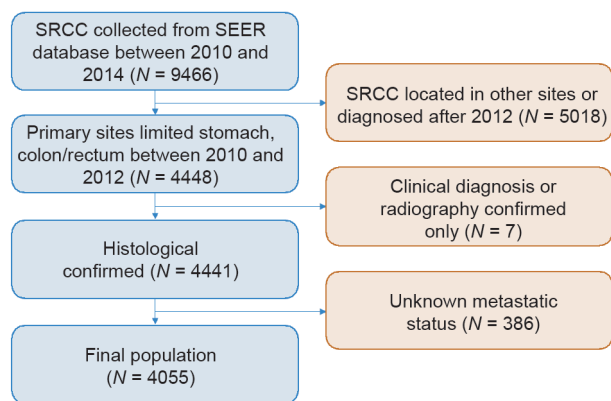


图1. 本研究的技术路线图。

### 2.3. 伦理审查

SEER数据库获得的数据是开放获取的，在研究中没有使用私人信息，因此不需要获得机构审查委员会或伦理委员会的批准。

### 2.4. 统计分析

伴或不伴有远处转移患者的基本信息、临床资料、治疗方法等由卡方检验进行比较。他们的生存差异通过Kaplan-Meier曲线、Cox风险比例回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者特征和转移模式

本研究纳入了2010—2012年间确诊为胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌共4055例患者，2905名患者为胃印戒细胞癌，其年龄在12~99岁之间，平均年龄为62.7岁；1150名为结直肠印戒细胞癌，其年龄在17~103岁之间，平均年龄为64.5岁。这4055例患者中男性患者占52.2%。在随访结束时，2936例患者死亡，剩余的1119存活。表1中展示了所有患者的临床资料。在这4055例患者中，白人占绝大多数（70.6%；82.3%），并且大多数患者的肿瘤细胞分化较差甚至为未分化（79.5%；79.0%）。总体上，性别及婚姻状态在伴有转移的患者和无转移的患者之间无显著性差异。

在这个回顾性研究中，1187（40.9%）例胃印戒细胞癌患者和471（41.0%）例结直肠印戒细胞癌患者被确诊为肿瘤晚期。由于SEER数据库记录的只有骨骼、脑、肝、肺和远处淋巴结转移情况，因此我们的研究只能分析这些部位的转移对预后的影响。上述这5处转移部位分别占晚期患者远处转移的47.9%（568/1187）和36.5%（172/471）。在这些转移部位中，脑转移是胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌最少见的转移部位，分别为1.7%（20/1187）和1.5%（7/471）。胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的转移情况存在着一定的差异（图1）。远处淋巴结转移是胃印戒细胞癌的最常见转移部位（24.8%；294/1187），而肝转移是结直肠印戒细胞癌最常见的转移部位（18.7%；88/471）。胃印戒细胞癌的骨转移（23.8% vs. 13.1%， $P < 0.05$ ）、肺转移（14.5% vs. 12.7%， $P < 0.05$ ）、远处淋巴结转移（37.4% vs. 31.2%， $P < 0.05$ ）的发生率明显高于结直肠印戒细胞癌，而肝转移明显低于结直肠印戒细胞癌（21.8% vs. 39.8%， $P < 0.05$ ），而脑转移的

表1 远处转移患者的基本资料和临床特征 (SEER 2010–2012)

Variables	Gastric SRCC <sup>a</sup>				Colorectal SRCC			
	Total	No metastasis	Metastasis	<i>P</i> value	Total	No metastasis	Metastasis	<i>P</i> value
Gender								
Male	1526 (52.5)	904 (52.6)	622 (52.4)	0.910	589 (51.2)	345 (50.8)	244 (51.8)	0.764
Female	1379 (47.5)	814 (47.4)	565 (47.6)		561 (48.8)	334 (49.2)	227 (48.2)	
Age								
<50	567 (19.5)	259 (15.1)	308 (25.9)	< 0.001	203 (17.7)	96 (14.1)	107 (22.7)	< 0.001
50–64	961 (33.1)	541 (31.5)	420 (35.4)		336 (29.2)	162 (23.9)	174 (36.9)	
≥65	1377 (47.4)	918 (53.4)	459 (38.7)		611 (53.1)	421 (62.0)	190 (40.3)	
Race								
White	2050 (70.6)	1170 (68.1)	880 (76.1)	0.001	947 (82.3)	561 (82.6)	386 (82.0)	0.529
Black	362 (12.5)	223 (13.0)	139 (11.7)		120 (10.4)	66 (9.7)	54 (11.5)	
Others	493 (17.0)	325 (18.9)	168 (14.2)		83 (7.2)	52 (7.7)	31 (6.6)	
Grade								
Well	7 (0.2)	6 (0.3)	1 (0.1)	< 0.001	8 (0.7)	3 (0.4)	5 (1.1)	< 0.001
Moderate	61 (2.1)	36 (2.1)	25 (2.1)		69 (6.0)	44 (6.5)	25 (5.3)	
Poor	2245 (77.3)	1401 (81.5)	844 (71.1)		752 (65.4)	448 (66.0)	304 (64.5)	
Undifferentiation	65 (2.2)	47 (2.7)	18 (1.5)		156 (13.6)	112 (16.5)	44 (9.3)	
Unknown	527 (18.1)	228 (13.3)	299 (25.2)		165 (14.3)	72 (10.6)	93 (19.7)	
Marital status								
Married	1610 (55.4)	935 (54.4)	675 (59.6)	0.197	602 (52.3)	342 (50.4)	260 (55.2)	0.119
Unmarried	1295 (44.6)	783 (45.6)	512 (43.1)		548 (47.7)	337 (49.6)	211 (44.8)	
Cancer-specific surgery								
Yes	1332 (45.9)	1146 (66.7)	186 (15.7)	< 0.001	922 (80.2)	619 (91.2)	303 (64.3)	< 0.001
No	1573 (54.1)	572 (33.3)	1001 (84.3)		228 (19.8)	60 (8.8)	168 (35.7)	
Radiation								
Yes	681 (23.4)	517 (30.1)	164 (13.8)	< 0.001	121 (10.5)	81 (11.9)	40 (8.5)	0.064
No	2224 (76.6)	1201 (69.9)	1023 (86.2)		1029 (89.5)	598 (88.1)	431 (91.5)	
Chemotherapy								
Yes	1643 (56.6)	914 (53.2)	729 (61.4)	< 0.001	616 (53.6)	310 (45.7)	306 (65.0)	< 0.001
No	1262 (43.4)	804 (46.8)	458 (38.6)		534 (46.4)	369 (54.3)	165 (35.0)	

<sup>a</sup> The number in the parentheses is the percentage of this category.

发生率两者之间无明显差异。

### 3.2. 存活分析

由于印戒细胞癌患者的总体生存时间较短，因此本研究只比较了一年总体生存率及一年肿瘤特异性生存率。在胃印戒细胞癌患者中，骨转移、脑转移、肝转移、肺转移和远处淋巴结转移的一年总体生存率分别为12.3%、5.0%、14.6%、13.3%和21.8%，而一年肿瘤特异性生存率分别为21.4%、5.0%、25.1%、23.7%和29.6%。在结直肠印戒细胞癌患者中，骨转移、脑转移、肝转移、肺转移和远处淋巴结转移的一年总体生存率分

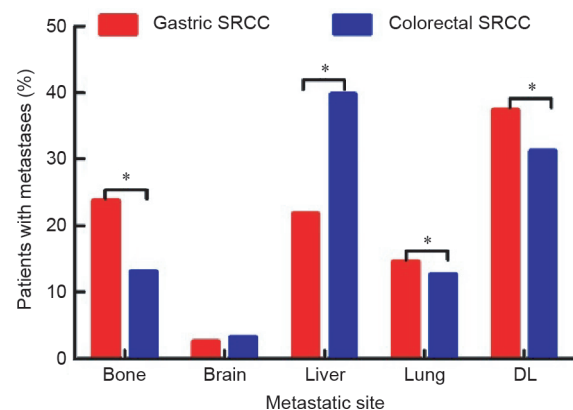


图2. 胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌远处转移部位的分布情况 (DL, distant lymph; \**P* < 0.05)。

别为6.9%、14.3%、31.8%、25.0%和24.6%，而一年肿瘤特异性生存率分别为13.8%、14.3%、42.0%、32.1%和34.8%。

我们利用单因素和多因素Cox风险比例回归模型来研究其他因素是否也影响印戒细胞癌的生存情况。我们发现影响胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌的预后的因素存在很大的差异。在胃印戒细胞癌患者中，种族、各种治疗方式影响肿瘤特异性生存率(表2)。相反，

在结直肠印戒细胞癌患者中，只有肿瘤切除术影响肿瘤特异性生存率(表3)。并且伴有不同部位的转移情况和印戒细胞癌患者的预后显著相关(表4和图3)。在胃印戒细胞癌患者中，出现脑转移患者的预后最差(CSS HR,1.705; 95% CI, 1.068~2.742;  $P = 0.025$ )。在结直肠印戒细胞癌患者中，出现远处淋巴结转移的患者预后最差(CSS HR,1.997; 95% CI, 1.493~2.670;  $P < 0.001$ )。

表2 胃印戒细胞癌患者肿瘤特异性生存率的单因素和多因素分析

Variables	Univariate		Multivariate	
	CSS <sup>a</sup> HR <sup>b</sup> (95% CI)	<i>P</i> value	CSS HR (95% CI)	<i>P</i> value
<b>Gender</b>				
Male	Reference		Reference	
Female	0.980 (0.896, 1.072)	0.662	0.951 (0.86, 1.043)	0.283
<b>Year</b>				
2010	Reference		Reference	
2011	0.996 (0.893, 1.112)	0.946	0.952 (0.853, 1.063)	0.385
2012	0.946 (0.846, 1.058)	0.328	0.877 (0.784, 0.981)	0.022
<b>Age</b>				
< 50	Reference		Reference	
50–64	0.910 (0.800, 1.035)	0.151	0.911 (0.801, 1.037)	0.160
≥ 65	1.122 (0.995, 1.265)	0.060	1.008 (0.891, 1.140)	0.903
<b>Race</b>				
White	Reference		Reference	
Black	1.043 (0.910, 1.195)	0.545	1.035 (0.901, 1.189)	0.625
Others	0.710 (0.623, 0.808)	< 0.001	0.821 (0.720, 0.936)	0.003
<b>Grade</b>				
Well-differentiated	Reference		Reference	
Moderately differentiated	3.402 (0.819, 14.130)	0.092	2.889 (0.694, 12.022)	0.145
Poorly differentiated	3.538 (0.884, 14.161)	0.074	3.244 (0.809, 13.006)	0.097
Undifferentiated	2.732 (0.658, 11.348)	0.166	3.029 (0.728, 12.605)	0.128
Unknown	5.335 (1.329, 21.414)	0.018	3.166 (0.787, 12.730)	0.105
<b>Marital status</b>				
Married	Reference		Reference	
Unmarried	1.208 (1.103, 1.322)	< 0.001	1.051 (0.957, 1.155)	0.300
<b>Cancer-specific surgery</b>				
Yes	Reference		Reference	
No	4.083 (3.694, 4.513)	< 0.001	4.127 (3.714, 4.585)	< 0.001
<b>Radiation</b>				
Yes	Reference		Reference	
No	1.549 (1.389, 1.729)	< 0.001	1.140 (1.014, 1.282)	0.029
<b>Chemotherapy</b>				
Yes	Reference		Reference	
No	1.241 (1.132, 1.361)	< 0.001	1.383 (1.249, 1.532)	< 0.001

HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

表3 结直肠印戒细胞癌患者肿瘤特异性生存率的单因素和多因素分析

Variables	Univariate		Multivariate	
	CSS HR (95% CI)	<i>P</i> value	CSS HR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender				
Male	Reference		Reference	
Female	0.954 (0.817, 1.114)	0.548	1.007 (0.859, 1.180)	0.934
Year				
2010	Reference		Reference	
2011	1.047 (0.870, 1.262)	0.625	1.070 (0.887, 1.291)	0.478
2012	1.011 (0.830, 1.231)	0.913	1.010 (0.827, 1.233)	0.923
Age				
< 50	Reference		Reference	
50–64	0.944 (0.756, 1.177)	0.607	0.976 (0.780, 1.220)	0.830
≥ 65	0.913 (0.744, 1.121)	0.385	1.035 (0.835, 1.283)	0.755
Race				
White	Reference		Reference	
Black	0.850 (0.652, 1.108)	0.228	0.766 (0.585, 1.003)	0.053
Others	0.973 (0.722, 1.311)	0.858	1.075 (0.795, 1.455)	0.638
Grade				
Well-differentiated	Reference		Reference	
Moderately differentiated	1.125 (0.342, 3.701)	0.846	0.853 (0.258, 2.824)	0.795
Poorly differentiated	1.750 (0.562, 5.449)	0.334	1.383 (0.442, 4.329)	0.578
Undifferentiated	1.594 (0.503, 5.046)	0.428	1.437 (0.451, 4.574)	0.540
Unknown	2.586 (0.822, 8.139)	0.104	1.320 (0.415, 4.196)	0.638
Marital status				
Married	Reference		Reference	
Unmarried	1.124 (0.963, 1.313)	0.139	1.166 (0.993, 1.369)	0.061
Cancer-specific surgery				
Yes	Reference		Reference	
No	3.428 (2.877, 4.085)	< 0.001	3.675 (3.017, 4.477)	< 0.001
Radiation				
Yes	Reference		Reference	
No	0.829 (0.659, 1.043)	0.110	1.093 (0.854, 1.398)	0.481
Chemotherapy				
Yes	Reference		Reference	
No	0.904 (0.771, 1.060)	0.215	0.935 (0.787, 1.112)	0.449

表4 转移部位分层的胃和结直肠印戒细胞癌患者肿瘤特异性生存率的多因素分析

Variables	Gastric SRCC		Colorectal SRCC	
	CSS HR (95% CI)	<i>P</i> value	CSS HR (95% CI)	<i>P</i> value
No metastasis	Reference		Reference	
Bone metastasis	1.429 (1.200, 1.702)	< 0.001	1.876 (1.213, 2.900)	0.005
Brain metastasis	1.705 (1.068, 2.724)	0.025	1.562 (0.666, 3.662)	0.305
Liver metastasis	1.531 (1.284, 1.825)	< 0.001	1.711 (1.287, 2.276)	< 0.001
Lung metastasis	1.350 (1.089, 1.673)	0.006	1.025 (0.644, 1.631)	0.918
DL metastasis	1.220 (1.057, 1.407)	0.006	1.997 (1.493, 2.670)	< 0.001

Note: Adjusted for race, gender, age, marital status, grade, and therapies.

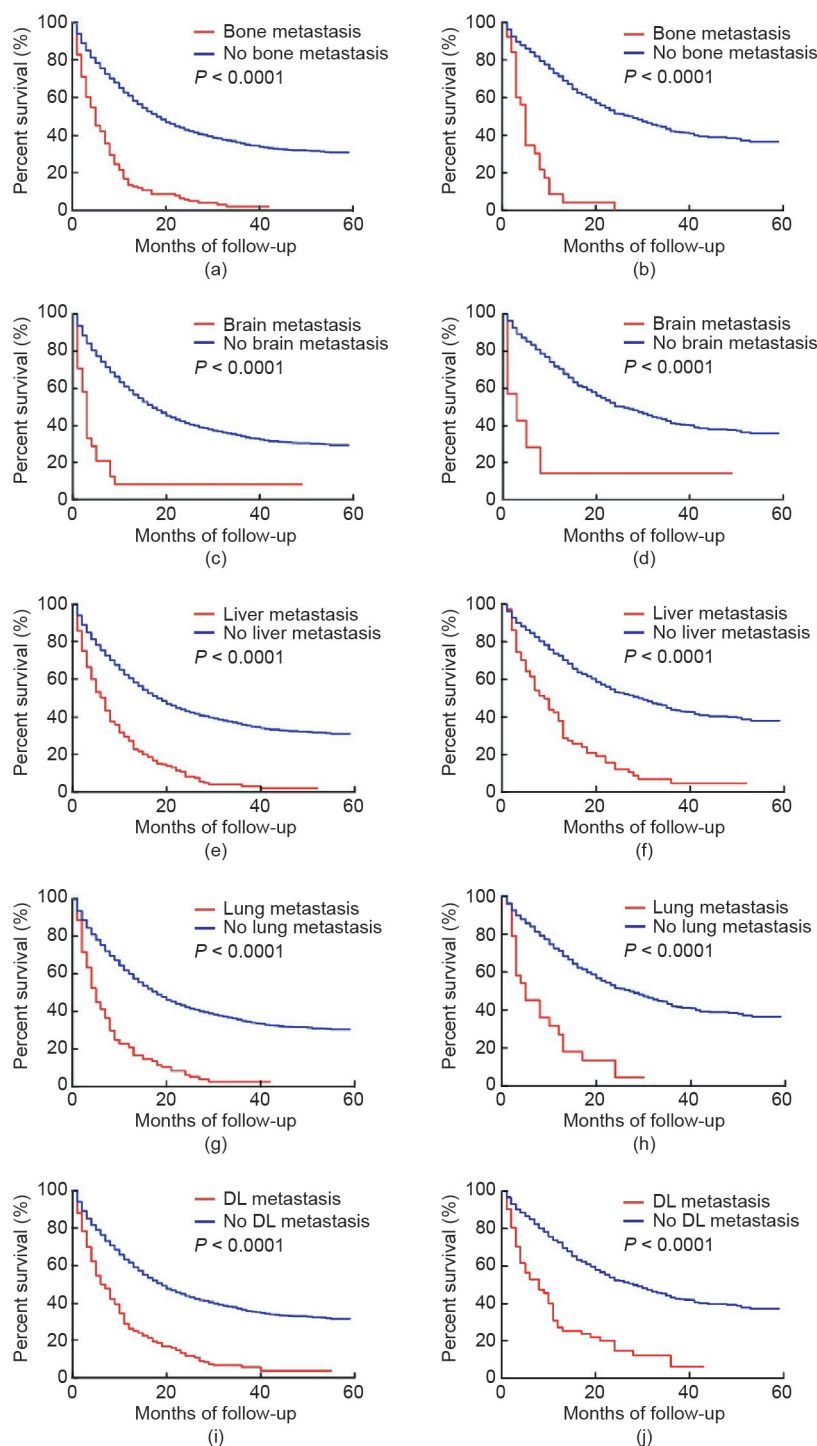


图3. 胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌有转移和无转移患者癌特异性生存率的Kaplan-Meier分析。胃印戒细胞癌 (a) 和结直肠印戒细胞癌 (b) 患者是否出现骨转移对特异性生存率的影响 (log-rank  $P < 0.0001$ )；胃印戒细胞癌 (c) 和结直肠印戒细胞癌 (d) 患者是否出现颅内转移对特异性生存率的影响 (log-rank  $P < 0.0001$ )；胃印戒细胞癌 (e) 和结直肠印戒细胞癌 (f) 患者是否出现肝转移对特异性生存率的影响 (log-rank  $P < 0.0001$ )；胃印戒细胞癌 (g) 和结直肠印戒细胞癌 (h) 患者是否出现肺转移对特异性生存率的影响 (log-rank  $P < 0.0001$ )；胃印戒细胞癌 (i) 和结直肠印戒细胞癌 (j) 患者是否出现远处淋巴结转移对特异性生存率的影响 (log-rank  $P < 0.0001$ )。

### 3.3. 不同种族、性别和婚姻状况对胃和结直肠印戒细胞癌的转移状态与生存率的关系

以往研究表明，种族、性别、婚姻状态对多种肿瘤的预后都有显著的影响[9-11]。我们进一步检验了上述这些因素对远处转移的影响（表5和附录A中的表S1）。

无论是胃印戒细胞癌还是结直肠印戒细胞癌，出现远处转移的白人（CSS HR, 2.271; 95% CI, 1.987~2.595）其预后明显优于相应的黑人（CSS HR, 3.181; 95% CI, 2.598~3.894）。而对于胃印戒细胞癌，伴有远处转移的女性患者（CSS HR, 2.500; 95% CI, 2.112~2.958）和

表5 不同种族、性别和婚姻状况对胃和结直肠印戒细胞癌的转移状态与肿瘤特异性生存率的关系

Variables	Gastric SRCC		Colorectal SRCC	
	CSS HR (95% CI)	P value	CSS HR (95% CI)	P value
Race				
White	2.271 (1.987, 2.595)	< 0.001	3.181 (2.598, 3.894)	< 0.001
Black	2.800 (1.996, 3.928)	< 0.001	5.131 (2.542, 10.359)	< 0.001
Other	3.063 (2.221, 4.225)	< 0.001	1.995 (0.880, 4.525)	0.098
Gender				
Male	2.334 (1.991, 2.735)	< 0.001	3.751 (2.901, 4.852)	< 0.001
Female	2.500 (2.112, 2.958)	< 0.001	3.123 (2.367, 4.121)	< 0.001
Marital status				
Married	2.604 (2.219, 3.056)	< 0.001	2.766 (2.143, 3.570)	< 0.001
Unmarried	2.213 (1.873, 2.615)	< 0.001	4.448 (3.371, 5.870)	< 0.001

Adjusted for age, grade, and therapies.

已婚患者 (CSS HR, 2.604; 95% CI, 2.219~3.056) 的预后要差于相应的男性患者 (CSS HR, 2.334; 95% CI, 1.991~2.735) 和独身患者 (CSS HR, 2.213; 95% CI, 1.873~2.615)。在结直肠印戒细胞癌患者中, 伴有远处转移的男性患者 (CSS HR, 3.751; 95% CI, 2.901~4.852;  $P < 0.001$ ) 及独身患者 (CSS HR, 4.448; 95% CI, 3.371~5.870;  $P < 0.001$ ) 的预后最差。

#### 4. 讨论

印戒细胞癌是一个描述性名词, 形容这些癌细胞的胞浆内充满丰富的黏液, 导致细胞核被挤压到细胞周围。由于其恶性程度极高, 印戒细胞癌患者的预后都很差。因此, 更加深入地研究印戒细胞癌的临床特征及转移模式对印戒细胞癌的诊治有重要的意义。

已有很多研究表明, 印戒细胞癌好发于青年[12], 然而也有一个研究发现印戒细胞癌发生于平均年龄67.5岁左右的人群[13]。在我们的这个队列中, 我们也发现无论是胃印戒细胞癌还是结直肠印戒细胞癌, 均好发于60多岁的人群。肿瘤分期常常是影响预后的主要因素, 早期的印戒细胞癌患者的预后明显优于进展期的印戒细胞癌患者[14]。很遗憾的是, 绝大多数的患者在确诊时已经是处于疾病的进展期, 分别为40.9%和41.0%。这往往和印戒细胞癌早期常无明显的气便、腹痛等临床症状相关。也和印戒细胞癌常表现为弥漫性浸润而不突破黏膜相关。据报道, 印戒细胞癌对化疗不敏感, 无论是术前还是术后化疗都缺乏令人满意的效果[15,16]。最近几十年, 新的研究显示RAS基因等的错配修复和微卫星不稳定性与结直肠印戒细胞癌的预后和化疗敏感性相关

[17-19]。但也有一项回顾性研究的结果显示, 化疗对印戒细胞癌的长期生存有重要的意义[20]。我们的研究也同样证实, 化疗和胃印戒细胞癌的肿瘤特异性生存率相关。然后我们发现化疗似乎对结直肠印戒细胞癌的患者预后无显著影响。

结直肠印戒细胞癌的常见转移部位为肝脏、腹膜, 较少见于骨骼、脑、脾脏、乳房等部位[21]。而在胃印戒细胞癌患者中, 腹膜、淋巴结是最常见的转移部位[22]。由于印戒细胞癌是由一群松散的癌细胞组成, 其细胞间黏附分子如E钙黏蛋白和 $\beta$ 连环蛋白低表达造成肿瘤极易出现转移[20,23]。我们这一项研究显示不同部位的转移对肿瘤的生存率有着不同的影响 (附录A中的表S2至表S4)。在胃印戒细胞癌患者中, 伴有脑转移的患者预后最差。在结直肠印戒细胞癌患者中, 伴有远处淋巴结转移的患者预后最差。以往的研究表明, 女性肿瘤患者预后常优于男性患者[24]。和以往研究报道不同的是, 伴有转移的女性胃印戒细胞癌患者其预后最差。这可能是和胃印戒细胞癌的女性患者激素 (如雌激素) 相关。一项研究表明, 80%的胃印戒细胞癌表达雌激素受体[25]。婚姻状态是公认的影响肿瘤预后的另一重要因素。缺乏配偶的照顾和支持显著影响结直肠印戒细胞癌患者的生存情况。以往研究显示, 婚姻状态对男性患者的影响更为深远[26]。然而, 我们发现伴有转移的胃印戒细胞癌受婚姻状态的影响较小, 而伴有转移的结直肠印戒细胞癌患者受婚姻的影响较大。除此以外, 社会经济情况、生育情况、激素水平、生活方式等均可能是婚姻状态影响死亡率的因素。

上述研究结果在一定程度上表明了影响胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌患者的预后的相关因素, 虽然还

有很多潜在的机制尚不明确。我们通过SEER数据库总结了印戒细胞癌的转移模式，但SEER数据库也存在一定的缺点。第一，印戒细胞癌常见的腹膜转移的情况并没有被记录在SEER数据库，而只记录印戒细胞癌比较少见的转移部位，肝脏、肺、骨骼、淋巴结和脑；第二，化疗方案、伴随疾病、营养状态和复发情况也没有记录在SEER数据库。

总之，远处转移是胃印戒细胞癌和结直肠印戒细胞癌患者预后差的独立危险因素。胃印戒细胞癌患者伴有脑转移时预后最差，而结直肠印戒细胞癌患者伴有远处淋巴结转移时预后最差。

## 致谢

所有作者感谢SEER数据库为我们免费提供这些高质量数据。本研究受到国家自然科学基金（81330011和81790631）和国家基础研究计划（2013CB531401）的资助。

## Compliance with ethics guidelines

Jingjing Wu, Daiqiong Fang, Da Man, Wenrui Wu, Qing Wang, Yating Li, Jianzhong Ye, and Lanjuan Li declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.06.007>.

## References

- [1] Chen J, Cai R, Ren G, Zhao J, Li H, Guo C, et al. Differences in clinicopathological characteristics and computed tomography findings between signet ring cell carcinoma and nonsignet ring cell carcinoma in early and advanced gastric cancer. *Cancer Med* 2018;7(4):1160–9.
- [2] Barresi V, Reggiani BL, Domati F, Baron L. Prognostic relevance of histopathological features in signet ring cell carcinoma of the colorectum. *Virchows Arch* 2016;469(3):267–75.
- [3] Huang B, Ni M, Chen C, Feng Y, Cai S. Younger age is associated with poorer survival in patients with signet-ring cell carcinoma of the colon without distant metastasis. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:2913493.
- [4] Liang Z, Yan D, Li G, Cheng H. Clinical analysis of primary colorectal signet-ring cell carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(1):e39–44.
- [5] Wu SG, Chen XT, Zhang WW, Sun JY, Li FY, He ZY, et al. Survival in signet ring cell carcinoma varies based on primary tumor location: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12(2):209–14.
- [6] Nie RC, Yuan SQ, Li YF, Chen YM, Chen XJ, Zhu BY, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic value of signet ring cells in gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer* 2017;8(17):3396–404.
- [7] Kermanshahi TR, Magge D, Choudry H, Ramalingam L, Zhu B, Pingpank J, et al. Mucinous and signet ring cell differentiation affect patterns of metastasis in colorectal carcinoma and influence survival. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(2):108–17.
- [8] SEER\*Stat databases. Bethesda: National Cancer Institute; [cited 2018 May 5]. Available from: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/>.
- [9] Wu W, Fang D, Shi D, Bian X, Li L. Effects of marital status on survival of hepatocellular carcinoma by race/ethnicity and gender. *Cancer Manag Res* 2018;10:23–32.
- [10] Soneji S, Tanner NT, Silvestri GA, Lathan CS, Black W. Racial and ethnic disparities in early-stage lung cancer survival. *Chest* 2017;152(3):587–97.
- [11] Yang Y, Wang G, He J, Ren S, Wu F, Zhang J, et al. Gender differences in colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;141(10):1942–9.
- [12] Tajiri K, Sudou T, Fujita F, Hisaka T, Kinugasa T, Akagi Y. Clinicopathological and corresponding genetic features of colorectal signet ring cell carcinoma. *Anticancer Res* 2017;37(7):3817–23.
- [13] Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum* 1999;42(12):1618–25.
- [14] Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Kosuga T, Okamoto K, et al. Early signet ring cell carcinoma of the stomach is related to favorable prognosis and low incidence of lymph node metastasis. *J Surg Oncol* 2016;114(5):607–12.
- [15] Pokala SK, Zhang C, Chen Z, Gamboa AM, Cristofaro SL, Keilin SA, et al. Incidence, survival, and predictors of lymph node involvement in early-stage gastric signet ring cell carcinoma in the US. *J Gastrointest Surg* 2018;22(4):569–77.
- [16] Ling CR, Wang R, Wang MJ, Ping J, Zhuang W. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep* 2017;7(1):45334.
- [17] Ogino S, Brahmandam M, Cantor M, Namgyal C, Kawasaki T, Kirkner G, et al. Distinct molecular features of colorectal carcinoma with signet ring cell component and colorectal carcinoma with mucinous component. *Mod Pathol* 2006;19(1):59–68.
- [18] Wistuba II, Behrens C, Albores-Saavedra J, Delgado R, Lopez F, Gazdar AF. Distinct K-ras mutation pattern characterizes signet ring cell colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(10 Pt 1):3615–9.
- [19] Lam AKY, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1275–83.
- [20] Song BR, Xiao CC, Wu ZK. Predictors of lymph node metastasis and prognosis in pT1 colorectal cancer patients with signet-ring cell and mucinous adenocarcinomas. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(5):1753–65.
- [21] Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 2014;25(3):651–7.
- [22] Bozkaya Y, Erdem GU, Ozdemir NY, Demirci NS, Hocasade C, Yazıcı O, et al. Comparison of clinicopathological and prognostic characteristics in patients with mucinous carcinoma and signet ring cell carcinoma of the stomach. *Curr Med Res Opin* 2017;33(1):109–16.
- [23] Börger ME, Gosens MJ, Jeuken JW, van Kempen LC, van de Velde CJ, van Krieken JH, et al. Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol* 2007;212(3):278–86.
- [24] Guo CG, Zhao DB, Liu Q, Zhou ZX, Zhao P, Wang GQ, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015;19(11):1958–65.
- [25] Yang XF, Yang L, Mao XY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. Pathobiological behavior and molecular mechanism of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the stomach: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2004;10(5):750–4.
- [26] Randi G, Altieri A, Gallus S, Chatenoud L, Montella M, Franceschi S, et al. Marital status and cancer risk in Italy. *Prev Med* 2004;38(5):523–8.