

胃印戒细胞癌的预后分析:一项倾向性评分匹配研究

王新友,张冯祥,郭建平,王华摄,练磊*

中山大学附属第六医院 胃外科, 广东 广州 510655

【摘要】 目的 探究胃印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma, SRC)与非印戒细胞型胃腺癌(non-signet ring cell adenocarcinoma, NSRC)的临床病理学特征及预后是否存在差异。方法 回顾性收集2008年1月至2019年12月在中山大学附属第六医院行根治性胃大部分切除术或全胃切除术治疗的胃癌患者资料,分析胃SRC组与NSRC组的各项临床病理资料的差异,并对两组的总生存率进行比较。然后采取倾向性评分匹配法对协变量进行匹配,比较匹配后胃SRC组与NSRC组的总生存率差异,并通过Cox比例风险回归模型分析影响胃癌患者预后的因素。结果 共1050例患者纳入分析,其中胃SRC组122例,NSRC组928例。两组在年龄、性别、肿瘤部位、手术方式、T分期、N分期、肿瘤TNM分期、CEA、腹膜转移等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组的总生存率差异无统计学意义。对所有协变量进行匹配后,SRC组115例,NSRC组291例,两组的I期患者的总生存率差异无统计学意义($P>0.05$),对于II~IV期的患者,胃SRC的总生存率比NSRC患者差,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox多因素分析结果表明:SRC($HR=1.76, 95\% CI: 1.04\sim 2.99, P=0.04$)、年龄 ≥ 60 岁($HR=2.18, 95\% CI: 1.22\sim 3.91, P=0.008$)、较高的T分期($T_3, HR=9.34, 95\% CI: 2.32\sim 37.59, P=0.002$; $T_4, HR=13.40, 95\% CI: 3.00\sim 59.77, P=0.001$)、较高的N分期($N_2, HR=2.98, 95\% CI: 1.45\sim 6.12, P=0.003$; $N_3, HR=2.47, 95\% CI: 1.09\sim 5.62, P=0.03$)是胃癌总生存率不良的独立危险因素,而BMI >18.5 kg/m²是保护性因素。结论 胃SRC是胃癌的一种特殊组织学类型,有着独特的临床病理学特征和预后表现,对于I期胃癌患者,胃SRC患者的预后与NSRC患者相当,对于II~IV期SRC患者的预后则明显差于NSRC患者。

【关键词】 胃癌; 印戒细胞癌; 预后; 倾向性评分匹配

Prognostic significance of gastric signet ring cell carcinoma: a propensity score matching analysis

Wang Xinyou, Zhang Fengxiang, Guo Jianping, Wang Huashe, Lian Lei*

Department of Gastric Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China

Corresponding author: Lian Lei, E-mail: lianlei2@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the differences in clinicopathological features and prognosis between gastric signet ring cell carcinoma (SRC) and non-signet ring cell adenocarcinoma (NSRC). **Methods** Patients with gastric adenocarcinoma who accepted subtotal or total gastrectomy between January 2008 and December 2019 in our hospital were retrospectively collected and analyzed. Differences in clinicopathological features and prognosis between SRC and NSRC were compared. Then propensity score matching (PSM) was applied to adjust confounding factors between groups for further analysis, including OS, univariate and multivariate Cox regression analysis. **Results** A total of 1050 cases were eventually included in the study, including 122 cases of SRC and 928 cases of NSRC. For clinicopathological features, there were significant differences in the distribution of age, sex, tumor site, approach of surgery, T stage, N stage, TNM stage, carcinoembryonic antigen, peritoneal metastases ($P<0.05$). There was no difference in OS between SRC and NSRC. After PSM adjusted for confounding factors, 115 cases of SRC and 291 cases of NSRC were matched, and for patients with stage I, there was no significant difference between two groups in OS ($P>0.05$), while SRC had signif-

* 通信作者:练磊,主任医师,E-mail: lianlei2@mail.sysu.edu.cn

icantly worse OS for patients with stage II–IV ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that SRC ($HR=1.76$, 95% CI : 1.04–2.99, $P=0.04$), over 60 years old ($HR=2.18$, 95% CI : 1.22–3.91, $P=0.008$), advanced T stage (T_3 , $HR=9.34$, 95% CI : 2.32–37.59, $P=0.002$; T_4 , $HR=13.40$, 95% CI : 3.00–59.77, $P=0.001$), advanced N stage (N_2 , $HR=2.98$, 95% CI : 1.45–6.12, $P=0.003$; N_3 , $HR=2.47$, 95% CI : 1.09–5.62, $P=0.03$) were independent risk factors for poor OS of patients with gastric cancer, while $BMI>18.5$ kg/m^2 was protective factor. **Conclusions** SRC is a special histopathological subtype of gastric cancers with distinctive clinicopathological features and prognosis. For patients with stage I, SRC has comparable prognosis with NSRC, while prognosis of SRC at stage II–IV is significantly poorer.

【Key words】 Gastric cancer; Signet ring cell carcinoma; Prognosis; Propensity score matching

据统计,胃癌的发病率与死亡率在全世界恶性肿瘤中分别位列第5位与第3位,也是我国最常见的消化道恶性肿瘤^[1,2]。世界卫生组织将肿瘤组织内50%以上的成分由印戒细胞组成的腺癌定义为印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma, SRC),在过去50年里,由于幽门螺杆菌的治疗和胃癌的早期诊治等医疗卫生的改善,胃癌的发病率及死亡率在世界范围内表现出下降趋势,但弥漫型胃癌,尤其是胃SRC的发病率却在升高^[2-4]。胃SRC分化程度低,侵袭性强,易发生转移,对放化疗反应不佳,恶性程度高,长期以来被认为预后差于其他非印戒细胞型胃腺癌(non-signet ring cell carcinoma adenocarcinoma, NSRC)^[5,6],但也有研究者持不同意见^[7-10]。倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM)是一种通过统计学计算倾向性评分值来模拟随机对照设计的数据处理方法,它可以提高对比组间各特征变量的均衡性,从而在最大程度上减少组间混杂因素对研究结果的干扰^[11]。本研究通过回顾性分析我院胃癌患者的临床资料,对胃SRC和NSRC的临床病理特征进行比较,并通过PSM法明确胃SRC是否有更差的预后,以期为临床决策提供依据和帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2008年1月至2019年12月在中山大学附属第六医院行手术治疗的胃癌患者1050例,其中胃SRC组122例,NSRC组928例。纳入标准:①术后病理证实为原发胃腺癌;②根据AJCC第8版TNM分期为I~IV期,且分期明确;③术式为胃大部切除术或全胃切除术(包括根治性手术和非根治性手术)。排除标准:①临床病理学资料不完整;②随访资料不全,随访时间小于3个月;③残胃癌。筛选分析过程见图1。

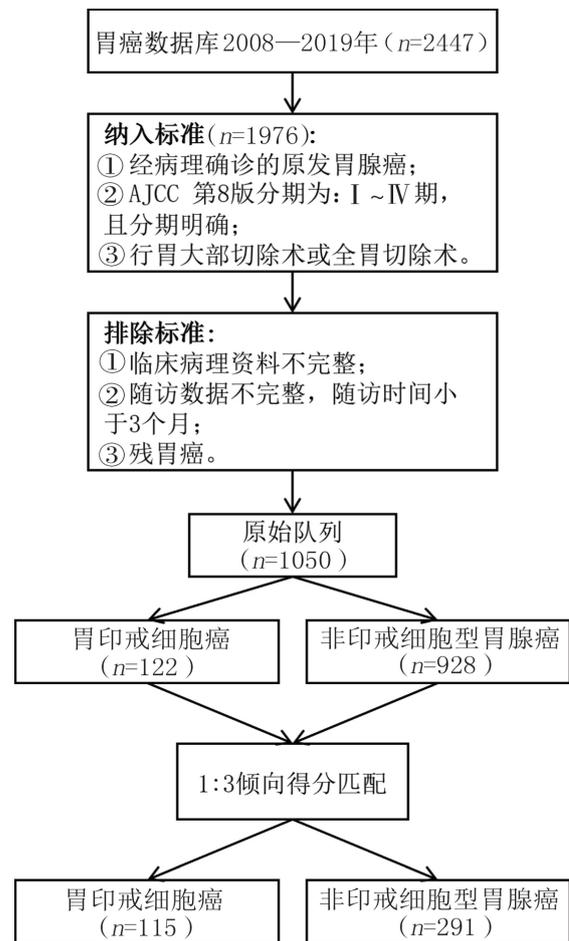


图1 研究流程图

1.2 临床资料及随访信息 收集患者的临床病理资料包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、术前血清白蛋白(albumin, ALB)、术前血红蛋白(hemoglobin, Hb)、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA 19-9)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、肿瘤部位、手术方式、AJCC第8版TNM分期、有无神经侵犯、淋巴血管侵犯及腹膜转移、有无化疗史。关于胃癌肿瘤部位,上部包括食

管胃结合部、贲门和胃底,中部指胃体部,下部指胃窦、幽门部。患者只要接受过化疗药物治疗,即定义为“有化疗史”,无论其形式、方案及疗程。本研究中的患者均由我院的随访中心通过电话进行随访。研究的终点指标为总生存率,生存期定义为从手术日期至死亡日期或最后随访日期的时间间隔。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 21.0 和 R3.6.3 软件进行统计分析,计数资料用例(%)表示,比较组间差异用 χ^2 检验生存分析使用 Kaplan-Meier 生存曲线,并用 Log-rank 法检验有无组间差异;应用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。由于胃 SRC 组与 NSRC 组的临床资料存在不均衡性,为了尽可能地减少混杂偏倚及接近随机对照研究,使用 R 包“MatchIt”进行 PSM 分析^[12],设置卡钳值为 0.1,采

用“近邻法”、比例为 1:3 进行匹配,得到除是否为胃 SRC 外其他变量均匹配的两组患者,再进行后续分析。

2 结果

2.1 患者特征 在中山大学附属第六医院胃癌数据库检索到 2008 年 1 月至 2019 年 12 月行手术治疗的胃癌患者共 2447 例,按照纳入和排除标准,最终共 1050 例患者纳入分析,其中胃 SRC 122 例,NSRC 928 例。表 1 为 PSM 分析前后的基线特征表。在匹配前,两组患者在 BMI、ALB、Hb、M 分期、神经侵犯、淋巴血管侵犯、CA19-9、CA125、有无化疗方面的差异无统计学意义($P > 0.05$);两组在年龄、性别、肿瘤部位、手术方式、T 分期、N 分期、肿瘤 TNM 分期、CEA、腹膜转移等方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对所有协变量进行

表 1 PSM 匹配前后的临床病理资料基线表[例(%)]

变量	原始队列		P 值	1:3 匹配队列		P 值
	非印戒细胞型胃癌组 (n=928)	胃印戒细胞癌 (n=122)		非印戒细胞型胃癌组 (n=291)	胃印戒细胞癌 (n=115)	
年龄			<0.001			0.718
<60 岁	445(48.0)	82(67.2)		185(63.6)	76(66.1)	
≥60 岁	483(52.0)	40(32.8)		106(36.4)	39(33.9)	
性别			<0.001			0.8
男	656(70.7)	56(45.9)		145(49.8)	55(47.8)	
女	272(29.3)	66(54.1)		146(50.2)	60(52.2)	
BMI			0.905			0.87
<18.5 kg/m ²	122(13.1)	15(12.3)		32(11.0)	14(12.2)	
≥18.5 kg/m ²	806(86.9)	107(87.7)		259(89.0)	101(87.8)	
术前 ALB			0.115			1
<35 g/L	128(13.8)	10(8.2)		25(8.6)	10(8.7)	
≥35 g/L	800(86.2)	112(91.8)		266(91.4)	105(91.3)	
术前 Hb			0.42			0.463
<90 g/L	136(14.7)	14(11.5)		40(13.7)	12(10.4)	
≥90 g/L	792(85.3)	108(88.5)		251(86.3)	103(89.6)	
肿瘤部位			<0.001			0.999
下部	408(44.0)	62(50.8)		152(52.2)	59(51.3)	
中部	197(21.2)	42(34.4)		94(32.3)	38(33.0)	
上部	294(31.7)	16(13.1)		40(13.7)	16(13.9)	
全胃	29(3.1)	2(1.6)		5(1.7)	2(1.7)	
手术方式			0.001			0.943
胃大部切除术	482(51.9)	83(68.0)		192(66.0)	77(67.0)	
全胃切除术	446(48.1)	39(32.0)		99(34.0)	38(33.0)	
T 分期			<0.001			0.864
T ₁	166(17.9)	49(40.2)		100(34.4)	44(38.3)	
T ₂	110(11.9)	8(6.6)		25(8.6)	8(7.0)	
T ₃	504(54.3)	47(38.5)		126(43.3)	47(40.9)	
T ₄	148(15.9)	18(14.8)		40(13.7)	16(13.9)	

续表 1

变量	原始队列		P 值	1:3 匹配队列		P 值
	非印戒细胞型胃腺癌组 (n=928)	胃印戒细胞癌 (n=122)		非印戒细胞型胃腺癌组 (n=291)	胃印戒细胞癌 (n=115)	
N 分期			0.036			0.725
N ₀	368(39.7)	63(51.6)		138(47.4)	59(51.3)	
N ₁	218(23.5)	17(13.9)		54(18.6)	17(14.8)	
N ₂	174(18.8)	23(18.9)		50(17.2)	22(19.1)	
N ₃	168(18.1)	19(15.6)		49(16.8)	17(14.8)	
M 分期			0.069			0.951
M ₀	879(94.7)	110(90.2)		268(92.1)	105(91.3)	
M ₁	49(5.3)	12(9.8)		23(7.9)	10(8.7)	
肿瘤分期			<0.001			0.941
I 期	211(22.7)	46(37.7)		104(35.7)	42(36.5)	
II 期	324(34.9)	35(28.7)		82(28.2)	34(29.6)	
III 期	344(37.1)	29(23.8)		82(28.2)	29(25.2)	
IV 期	49(5.3)	12(9.8)		23(7.9)	10(8.7)	
神经侵犯			0.681			0.553
无	600(64.7)	76(62.3)		193(66.3)	72(62.6)	
有	328(35.3)	46(37.7)		98(33.7)	43(37.4)	
淋巴血管侵犯			0.056			0.817
无	665(71.7)	98(80.3)		228(78.4)	92(80.0)	
有	263(28.3)	24(19.7)		63(21.6)	23(20.0)	
CEA			0.012			0.163
≤5 μg/L	755(81.4)	111(91.0)		249(85.6)	105(91.3)	
>5 μg/L	173(18.6)	11(9.0)		42(14.4)	10(8.7)	
CA19-9			0.306			1.000
≤37 kU/L	810(87.3)	111(91.0)		265(91.1)	105(91.3)	
>37 kU/L	118(12.7)	11(9.0)		26(8.9)	10(8.7)	
CA125			0.586			1.000
≤35 μg/L	883(95.2)	118(96.7)		281(96.6)	111(96.5)	
>35 μg/L	45(4.8)	4(3.3)		10(3.4)	4(3.5)	
腹膜转移			0.035			0.537
无	899(96.9)	113(92.6)		277(95.2)	107(93.0)	
有	29(3.1)	9(7.4)		14(4.8)	8(7.0)	
化疗			0.074			0.768
无	251(27.0)	43(35.2)		100(34.4)	42(36.5)	
有	677(73.0)	79(64.8)		191(65.6)	73(63.5)	

匹配后,胃 SRC 组 115 例,NSRC 组 291 例,两组间所有变量差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者生存率的比较

2.2.1 两组患者匹配前生存率的比较

匹配前,两组的总生存率生存曲线如图 2A 所示,经 Log-rank 检验差异无统计学意义($P>0.05$)。由于既往研究提示 TNM 分期可能是影响预后的因素,我们也进行了亚组分析:两组的 TNM I 期患者的总生存率差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2B;但是对于 TNM II~IV 期的患者,胃 SRC 患者的总生存率与 NSRC 患者差异无统计学意义($P=0.07$)。

2.2.2 两组患者匹配前生存率的比较

匹配后,胃 SRC 患者的总生存率差于 NSRC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2D。在亚组分析中,两组的 I 期患者的总生存率生存曲线差异无统计学意义($P>0.05$),见图 2E;对于 II~IV 期的患者,胃 SRC 患者的总生存率比 NSRC 患者差,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2F。

2.3 胃癌患者预后的影响

对匹配后的患者进行 Cox 单因素分析显示,病理类型、年龄、BMI、术前 ALB、术前 Hb、肿瘤部位、手术方式、T 分期、N 分期、M 分期、有无神经侵犯、淋巴血管侵犯、

CEA、CA125、有无腹膜转移、化疗是胃癌预后总生存率的潜在影响因素。将在单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入 Cox 多因素分析显示: SRC ($HR = 1.76$, $95\% CI: 1.04 \sim 2.99$, $P = 0.04$)、年龄 ≥ 60 岁 ($HR = 2.18$, $95\% CI: 1.22 \sim 3.91$, $P = 0.008$)、较高的 T 分期 (T_3 , $HR = 9.34$, $95\% CI: 2.32 \sim 37.59$, $P = 0.002$; T_4 , $HR = 13.40$, $95\% CI: 3.00 \sim 59.77$, $P = 0.001$)、较高的 N 分期 (N_2 , $HR = 2.98$, $95\% CI: 1.45 \sim 6.12$, $P = 0.003$; N_3 , $HR = 2.47$, $95\% CI: 1.09 \sim 5.62$, $P = 0.03$) 是总生存率不良的独立危险因素, 而 $BMI > 18.5 \text{ kg/m}^2$ 是保护性因素。

3 讨论

胃癌是全世界最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其中以东亚国家的发病率最高^[1-3]。胃 SRC 是一种特殊的腺癌组织学类型, 尽管在过去的几十年胃癌的整体发病率有所下降, 但是胃 SRC 却有明显的上升趋势^[4]。既往关于胃 SRC 的预后的研究结论并不一致, 目前仍存在争议^[5-10,13]。本研究

通过对 1050 例胃癌患者回顾性分析发现, 胃 SRC 与 NSRC 有着不同的临床病理特征, 并且基于 PSM 分析表明, 胃 SRC 有着更差的预后。

本研究发现, 胃 SRC 患者中年龄低于 60 岁、女性的比例更高, 这与先前的报道一致^[10]。胃 SRC 更好发于年轻女性患者, 可能与性激素有关。Matsui 等^[14]研究发现胃癌组织能表达雌激素受体 (ER), ER 阳性胃癌具有激素依赖性, ER 受体阳性胃癌患者具有不良预后。Kim 等^[15]研究发现女性的胃癌组织高表达 ER, 且女性与年轻发病、低分化腺癌和胃 SRC 显著相关。本研究发现胃 SRC 好发于胃中部及胃下部, 与之前多数的研究结论一致^[16,17], 这也是两组之间手术方式存在差异的主要原因。另外, 本研究纳入的胃 SRC 患者的 TNM 分期与 NSRC 相比整体偏低, 这可能也解释了为什么在胃 SRC 组的血清肿瘤标志物阳性率更低、化疗比例更少。

关于胃 SRC 的预后, 既往研究的结论并不一致。传统观点认为, 胃 SRC 分化程度低, 侵袭性

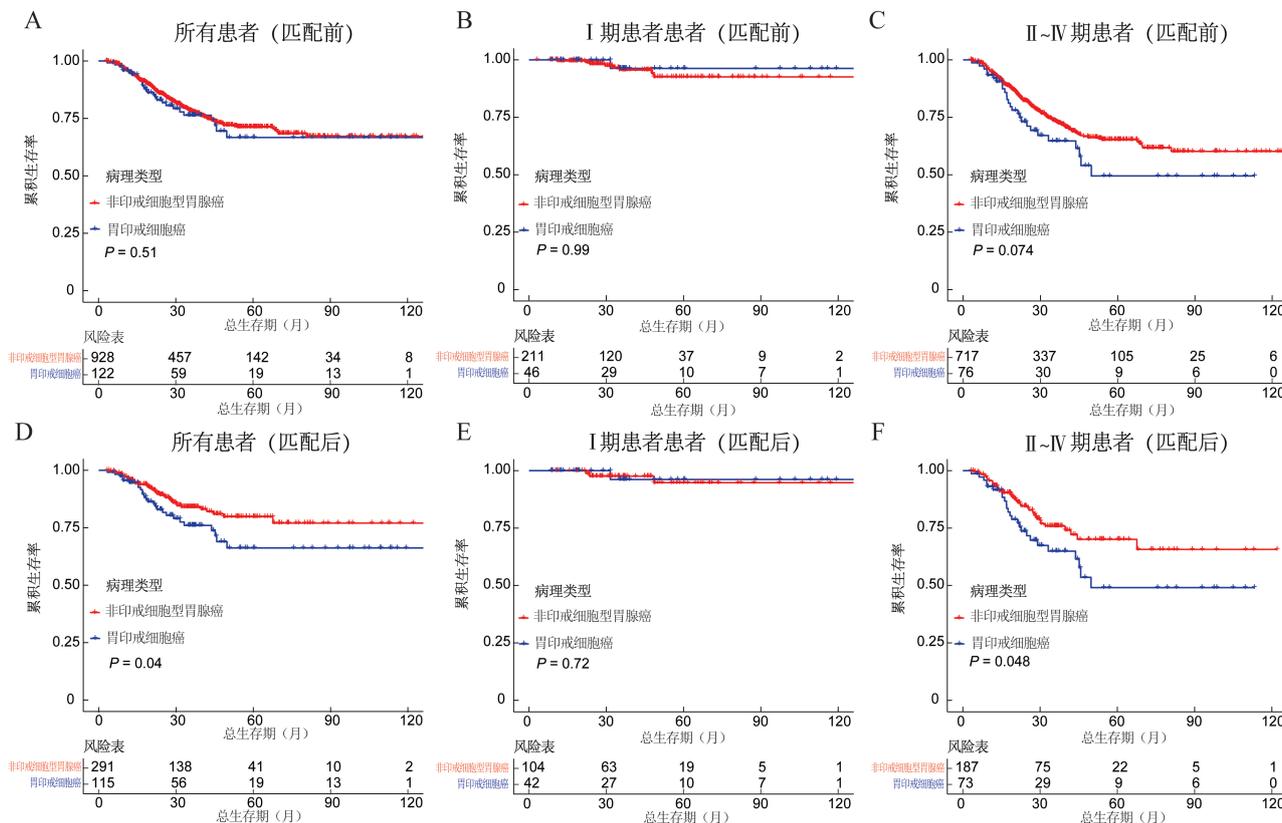


图 2 胃印戒细胞癌与非印戒细胞腺型胃腺癌的生存曲线

注: A, 匹配前两组的总生存率生存曲线比较; B, 匹配前两组 I 期患者的总生存率生存曲线比较; C, 匹配前两组 II~IV 期患者的总生存率生存曲线比较; D, 匹配后两组的总生存率生存曲线比较; E, 匹配后两组 I 期患者的总生存率生存曲线比较; F, 匹配后两组 II~IV 期患者的总生存率生存曲线比较。

表2 胃癌预后的单因素和多因素 Cox 分析

变量	单因素 Cox 回归		多因素 Cox 回归	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
病理类型(印戒细胞癌比非印戒细胞型胃腺癌)	1.66(1.02~2.69)	0.043	1.76(1.04~2.99)	0.036
年龄(≥60岁比<60岁)	1.78(1.10~2.86)	0.018	2.18(1.22~3.91)	0.008
性别(女比男)	0.96(0.59~1.54)	0.854		
BMI(≥18.5 kg/m ² 比<18.5 kg/m ²)	0.32(0.19~0.55)	<0.001	0.51(0.27~0.97)	0.039
术前 ALB(≥35 g/L比>35 g/L)	0.41(0.20~0.83)	0.013	1.05(0.44~2.55)	0.907
术前 Hb(≥90 g/L比<90 g/L)	0.39(0.22~0.70)	0.001	0.59(0.29~1.22)	0.157
肿瘤部位				
中部比下部	0.78(0.44~1.38)	0.391	0.50(0.24~1.04)	0.065
上部比下部	1.52(0.79~2.93)	0.215	0.56(0.21~1.45)	0.231
全胃比下部	2.77(0.85~9.02)	0.091	2.26(0.58~8.83)	0.243
手术方式(全胃比部分)	2.90(1.79~4.71)	<0.001	2.39(1.15~4.98)	0.020
T 分期				
T ₂ 比T ₁	5.35(1.15~24.87)	0.032	3.40(0.66~17.52)	0.143
T ₃ 比T ₁	13.66(4.19~44.54)	<0.001	9.34(2.32~37.59)	0.002
T ₄ 比T ₁	33.55(9.99~112.70)	<0.001	13.40(3.00~59.77)	0.001
N 分期				
N ₁ 比N ₀	1.47(0.59~3.64)	0.408	1.13(0.43~2.94)	0.805
N ₂ 比N ₀	6.81(3.56~13.01)	<0.001	2.98(1.45~6.12)	0.003
N ₃ 比N ₀	6.82(3.40~13.69)	<0.001	2.47(1.09~5.62)	0.031
M 分期(M ₁ 比M ₀)	4.49(2.52~8.01)	<0.001	1.28(0.60~2.73)	0.524
神经侵犯(有比无)	2.85(1.76~4.63)	<0.001	1.02(0.57~1.81)	0.957
淋巴血管侵犯(有比无)	3.02(1.84~4.97)	<0.001	1.30(0.74~2.27)	0.356
CEA(>5 μg/L比≤5 μg/L)	2.23(1.27~3.93)	0.005	1.59(0.83~3.04)	0.159
CA19-9(>37 kU/L比≤37 kU/L)	1.54(0.74~3.22)	0.251		
CA125(>35 μg/L比≤35 μg/L)	3.22(1.39~7.45)	0.006	2.59(0.95~7.09)	0.064
腹膜转移(有比无)	5.22(2.78~9.78)	<0.001	0.85(0.36~2.01)	0.703
化疗(有比无)	4.04(2.00~8.16)	<0.001	0.98(0.42~2.28)	0.954

强,易发生转移,对放化疗反应不佳,恶性程度高,预后普遍差于其他非 SRC 型腺癌^[5,6]。而近年来有研究指出进展期的胃 SRC 预后差于 NSRC^[9,10,13,16],但早期胃 SRC 预后与 NSRC 并无差异、甚至优于 NSRC^[7,9,10,16]。Sharven 等^[8]对 I~IV 期分别进行亚组分析后发现各个分期的胃 SRC 与 NSRC 的预后均没有差异。本研究在开始时分别对所有分期、I 期及 II~IV 期的胃 SRC 与 NSRC 进行生存分析比较,发现两者预后并无显著差异。考虑到两组患者在基线资料上的显著差异,尤其是年龄、TNM 分期、有无化疗等潜在的预后影响因素均不平衡,本研究采用 PSM 法对协变量进行匹配。匹配后,发现胃 SRC 的预后整体上显著差于 NSRC 患者,而更进一步进行亚组分析后,本研究发现对于 I 期患者,两者的预后差异无统计学意义;对于 II~IV 期患者, SRC 患者比 NSRC 患者差,差异有统计学意义($P<0.05$)。进展期的胃 SRC 预后差于 NSRC,而早

期胃 SRC 预后却与 NSRC 并无差异,甚至优于 NSRC,导致这种现象的原因目前还不明确。有观点认为,胃 SRC 分化程度很低,是典型的弥漫型癌,但当局限在黏膜层时,极少发生淋巴结转移,侵袭性并不高,而一旦突破黏膜下层,侵袭性很强,易发生腹膜转移,这种恶性生物学行为的增高可能与遗传变异的积累有关,包括 CDH1 的突变等;另外,胃 SRC 对化疗欠敏感,更难从化疗中获益,这些特点可能均是进展期胃 SRC 预后更差的原因^[18]。此外,本研究还对匹配后的患者行 Cox 回归分析,多因素分析结果也表明,胃 SRC($HR=1.76$, $95\% CI: 1.04\sim 2.99$, $P=0.04$) 是影响胃癌预后的独立危险因素。

本研究也存在一些局限。例如,这是一个单中心、回顾性的研究,结论有待于多中心、前瞻性研究证实。另外,本研究只对接受胃大部切除术或全胃切除术的患者进行了分析,未纳入非手术患者

或内镜治疗的早期患者,这可能导致了偏倚。

总之,胃 SRC 是胃癌的一种特殊组织学类型,有着独特的临床病理特征和预后表现,对于 TNM I 期胃癌患者,胃 SRC 患者的预后与 NSRC 患者相当,对于 TNM II~IV 期胃 SRC 患者的预后明显差于 NSRC 患者。了解胃 SRC 的特性,可帮助临床制定合理的个体化治疗策略,以改善患者的预后。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH I H, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(1): 102-109.
- [3] TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends --An Update [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16-27.
- [4] HENSON D E, DITTUS C, YOUNES M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(7): 765-770.
- [5] LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-49.
- [6] PIESSEN G, MESSAGER M, LETEURTRE E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(6): 878-887.
- [7] HYUNG W J, NOH S H, LEE J H, et al. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology [J]. *Cancer*, 2002, 94(1): 78-83.
- [8] TAGHAVI S, JAYARAJAN S N, DAVEY A, et al. Prognostic significance of signet ring gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3493-3498.
- [9] CHON H J, HYUNG W J, KIM C, et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5): 946-953.
- [10] ZHANG C, LIU R, ZHANG W H, et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 618477.
- [11] MORGAN C J. Reducing bias using propensity score matching[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(2): 404-406.
- [12] ZHANG Z. Propensity score method: a non-parametric technique to reduce model dependence [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(1): 7.
- [13] LI C, KIM S, LAI J F, et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology [J]. *Oncology*, 2007, 72(1-2): 64-68.
- [14] MATSUI M, KOJIMA O, KAWAKAMI S, et al. The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors [J]. *Surg Today*, 1992, 22(5): 421-425.
- [15] KIM H W, KIM J H, LIM B J, et al. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13): 4344-4351.
- [16] KAO Y C, FANG W L, WANG R F, et al. Clinicopathological differences in signet ring cell adenocarcinoma between early and advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 255-263.
- [17] LIU X, CAI H, SHENG W, et al. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Signet Ring Cell Carcinoma in the Stomach: Retrospective Analysis of Single Center Database [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144420.
- [18] 徐仲航, 金殷植, 房学东. 胃印戒细胞癌的研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10): 1196-1200.