

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221121.1538.016.html\(2022-11-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221121.1538.016.html(2022-11-22))

## 基于 SEER 数据库直肠印戒细胞癌的临床病理特点及预后因素分析\*

张建勇<sup>1,2</sup>,王辛<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西医院腹部肿瘤科,成都 610041;2. 广元市第一人民医院肿瘤科,四川广元 628000)

**[摘要]** **目的** 探讨直肠印戒细胞癌(SRCC)的临床病理特点及预后相关影响因素。**方法** 从 SEER 数据库中提取 2004—2015 年诊断为直肠 SRCC 的患者资料,对其进行回顾性分析。采用 Kaplan-Meier 法分析癌症特异性生存期(CSS)和总生存期(OS),单因素和多因素 Cox 比例风险模型进行预后相关因素的分析。**结果** 总共纳入 492 例患者,中位年龄 57(14~93)岁。多数患者在初诊时为中晚期,Ⅲ、Ⅳ期所占比例分别为 43.1%、35.6%,76.6%患者组织学分级为高级别。1、3、5 年癌症特异性生存率和总生存率分别为 63.7%、31.5%、26.2%、60.7%、28.4%、22.9%。组织学分级为高级别、TNM 分期晚、肿瘤>5 cm 是 CSS 及 OS 较差的独立因素( $P<0.05$ ),接受手术治疗和化疗是提高 CSS 和 OS 的独立因素( $P<0.05$ )。**结论** 直肠 SRCC 患者预后差,组织学分级、TNM 分期、肿瘤大小、手术、化疗是 CSS 和 OS 的影响因素,放疗对直肠 SRCC 患者生存的影响有待进一步研究。

**[关键词]** 印戒细胞癌;直肠;SEER 数据库;病理特点;预后**[中图分类号]** R735.3+7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0015-07

### Analysis on clinicopathological characteristics and prognostic factors of rectal signet ring cell carcinoma based on SEER database\*

ZHANG Jianyong<sup>1,2</sup>,WANG Xin<sup>1</sup>

(1. Department of Abdominal Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Oncology, Guangyuan Municipal First People's Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics, prognosis related influencing factors of rectal signet ring carcinoma (SRCC). **Methods** The data of the patients diagnosed rectal SRCC during 2004—2015 were extracted from the SEER database and retrospectively analyzed. The cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) were analyzed by using the Kaplan-Meier method, and the prognostic-related factors were analyzed by using the univariate and multivariate Cox proportional hazards models. **Results** In total, 492 patients were included, with a median age of 57 years old (14—93 years old). The majority of the patients were at the middle and late stage in the initial diagnosis, and the stage III and IV accounted for 43.1% and 35.6%, respectively, and 76.6% of patients had a high-grade histological grade. The 1, 3, 5 cancer-specific survival rate and overall survival rate were 63.7%, 31.5%, 26.2%, and 60.7%, 28.4% and 22.9%, respectively. The high-grade in the histological grade, late TNM stage, and tumor > 5 cm were the independent factors for poor CSS and OS ( $P<0.05$ ). Receiving the surgical treatment and chemotherapy were the independent factors for improving CSS and OS ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The patients with rectal SRCC have a poor prognosis, and the histological grade, TNM stage, tumor size, surgery and chemotherapy are the independent factors affecting CSS and OS. The effect of radiotherapy on the survival of SRCC patients needs further study.

**[Key words]** signet ring cell carcinoma; rectum; SEER database; pathological features; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道肿瘤之一,在发病率上位居第 3 位<sup>[1]</sup>。组织学主要

分为腺癌、黏液性腺癌和印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma, SRCC)3 种亚型。SRCC 作为一种特殊的

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073338)。 作者简介:张建勇(1984—),副主任医师,在读硕士,主要从事胸腹部肿瘤放疗化疗研究。 △ 通信作者, E-mail: wangxin213@sina.com。

病理类型, 发病率较低, 在 CRC 中占 0.6% ~ 2.6%<sup>[2-3]</sup>。其中大部分位于结肠, 发生在直肠的更少见。由于罕见性, 目前对于直肠 SRCC 的研究主要基于单中心的病例报道或并入结直肠中一起研究。但这并不能完整概括直肠 SRCC 的特点, 因为结肠和直肠有着不同的胚胎起源, 它们的临床特点和预后存在差异<sup>[4]</sup>。在治疗方面, 结肠癌是以手术和术后辅助化疗为主。而直肠癌则包括术前新辅助治疗、手术和术后辅助化疗。因此, 独立地阐明直肠 SRCC 的临床病理特点及预后显得很有必要。监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库包含了大量肿瘤患者的相关信息, 为研究直肠 SRCC 这类罕见病提供了有价值的资料。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与研究对象

从 SEER 数据库中提取 2004—2015 年诊断为直肠 SRCC, 且有完整生存数据的患者资料。纳入标准: (1) 位于直肠, 组织学亚型为 SRCC; (2) 诊断时间为 2004—2015 年; (3) 生存信息完整。排除标准: (1) 缺乏美国癌症联合委员会(AJCC) TNM 分期信息; (2) 非第一原发肿瘤; (3) 多原发肿瘤。具体流程见图 1。

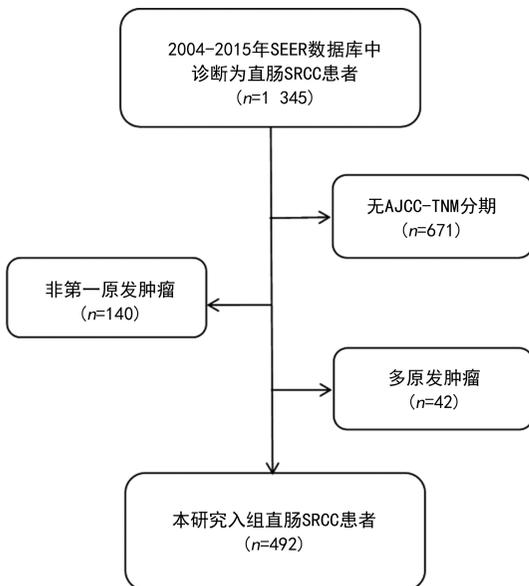


图 1 直肠 SRCC 入组流程图

### 1.2 观察指标

使用 SEER \* stat 8.3.9.0 软件从 SEER 数据库中提取患者资料。纳入的信息包括: 年龄、性别、种族、组织学分级、肿瘤大小、有无手术、淋巴结清扫数、保险状态、TNM 分期、放疗、化疗、婚姻状况、生存时间等。所有纳入病例均采用 AJCC 第 6 版 TNM 分期系统对其进行分期。研究的生存终点包括癌症特异性生存期(cancer-specific survival, CSS)和总生存期(overall survival, OS)。CSS 定义为从患者确诊为 SRCC 之日开始至因该癌症导致死亡之间的时间。OS 定义为从患者确诊为 SRCC 之日开始至各种原因

导致死亡之间的时间。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行分析。Kaplan-Meier 法对资料进行生存分析并绘制生存曲线, Log-rank 检验对生存率进行比较。采用单因素和多因素 Cox 比例风险模型分析可能对 SRCC 生存产生影响的因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本特征

按照纳入和排除标准, 从 SEER 数据库中共筛选出 492 例直肠 SRCC 患者。其中男 322 例(65.4%), 女 170 例(34.6%), 男女比例 1.89 : 1。中位年龄 57 岁(14~93 岁)。大多数患者确诊时为中晚期, III 期 212 例(43.1%), IV 期 175 例(35.6%)。组织学分级高级别患者 377 例(76.6%)。接受手术治疗 307 例(62.4%), 化疗 373 例(75.8%), 放疗 316 例(64.2%), 见表 1。

表 1 492 例患者的基本特征

基本特征	构成情况 [n(%)]	基本特征	构成情况 [n(%)]
年龄		无	185(37.6)
≤65 岁	343(69.7)	有	307(62.4)
>65 岁	149(30.3)	淋巴结清扫数	
种族		无	227(46.1)
黑人	48(9.8)	1~3 个	12(2.4)
白人	366(74.4)	≥4 个	253(51.4)
其他	76(15.4)	化疗	
未知	2(0.4)	无	119(24.2)
性别		有	373(75.8)
男	322(65.4)	放疗	
女	170(34.6)	无	176(35.8)
组织学分级		有	316(64.2)
低级别(1/2 级)	22(4.5)	肿瘤大小	
高级别(3/4 级)	377(76.6)	≤5 cm	181(36.8)
未知	93(18.9)	>5 cm	137(27.8)
TNM 分期		未知	174(35.4)
0	4(0.8)	婚姻状态	
I	40(8.1)	未婚	215(43.7)
II	61(12.4)	已婚	277(56.3)
III	212(43.1)	保险状态	
IV	175(35.6)	无	166(33.7)
手术治疗		有	326(66.3)

### 2.2 预后分析

所有纳入患者的中位 OS 为 16 个月(0~155 个月)。1、3、5 年的癌症特异性生存率和总生存率分别为 63.7%、31.5%、26.2%, 60.7%、28.4%、22.9%,

见图 2、3。

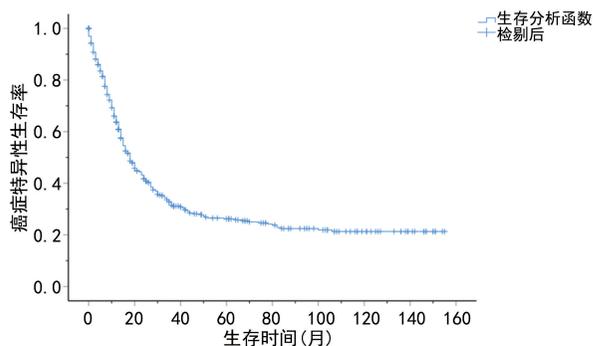


图 2 直肠 SRCC 癌症特异性生存率

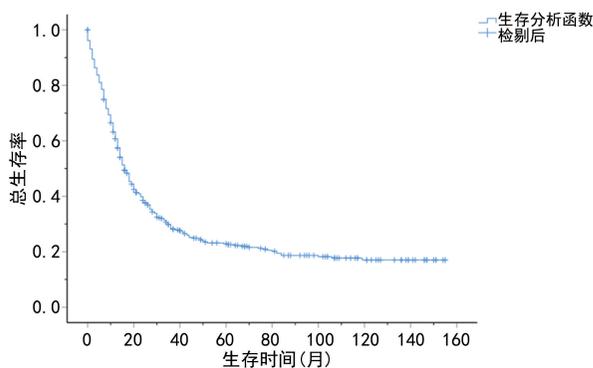


图 3 直肠 SRCC 总生存率

患者分期越高,3、5 年生存率越差,见图 4、5。0 期患者 3、5 年总生存率为 75.0%、75.0%,I 期分别为 50.5%、43.8%,II 期分别为 45.2%、37.0%,III 期分别为 38.6%、30.2%,IV 期分别为 2.8%、1.1%。III 期亚组分析显示 III A、III B、III C 期患者 5 年生存率分别为 38.6%、31.5%、28.5%。单因素 Cox 分析显示对 CSS 有影响的因素包括性别、组织学分级、TNM 分期、手术治疗、淋巴结清扫数、放疗、化疗、肿瘤大小、婚姻状态。对 OS 有影响的因素包括年龄、组织学

分级、TNM 分期、手术治疗、淋巴结清扫数、放疗、化疗、肿瘤大小、婚姻状态。种族、保险状态不是影响 CSS 和 OS 的相关因素。将  $P < 0.05$  的影响因素纳入多因素 Cox 回归模型中进行分析,结果显示年龄  $> 65$  岁是影响 OS 的独立不良因素,组织学分级为高级别、TNM 分期晚、肿瘤  $> 5$  cm 是影响 CSS 及 OS 的独立不良因素( $P < 0.05$ )。接受手术治疗和化疗则是提高 CSS 和 OS 的独立因素( $P < 0.05$ )。性别、婚姻状态、淋巴结清扫数、放疗不是影响 CSS 和 OS 的独立因素( $P > 0.05$ ),见表 2、3。

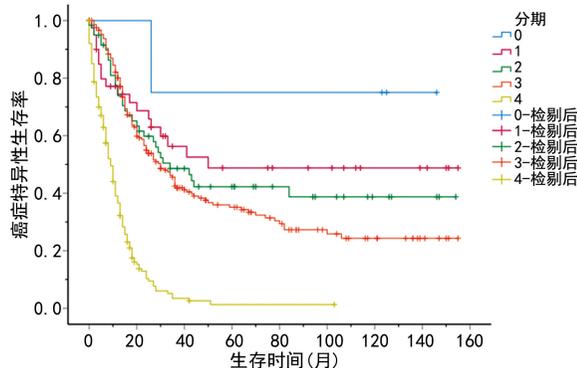


图 4 直肠 SRCC 不同分期癌症特异性生存率

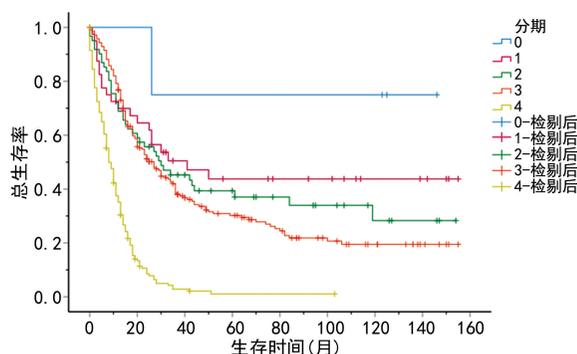


图 5 直肠 SRCC 不同分期总生存率

表 2 直肠 SRCC 患者 CSS 的单因素和多因素 Cox 分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄				
≤65 岁	1		1	
>65 岁	1.242(0.983,1.568)	0.069	1.252(0.971,1.613)	0.083
种族				
黑人	1		—	—
白人	1.177(0.801,1.729)	0.407		
其他	1.224(0.783,1.915)	0.375		
未知	1.078(0.147,7.922)	0.941		
性别				
男	1		1	
女	1.275(1.023,1.589)	0.030	1.186(0.942,1.495)	0.147
组织学分级				
低级别(1/2 级)	1		1	

续表 2 直肠 SRCC 患者 CSS 的单因素和多因素 Cox 分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
高级别(3/4 级)	2.556(1.315,4.970)	0.006	3.805(1.908,7.590)	<0.001
未知	2.719(1.353,5.463)	0.005	2.973(1.448,6.103)	0.003
TNM 分期				
0	1		1	
I	2.985(0.398,22.372)	0.287	2.011(0.263,15.358)	0.501
II	3.637(0.497,26.614)	0.204	4.071(0.541,30.624)	0.173
III	4.405(0.615,31.554)	0.140	5.937(0.799,44.132)	0.082
IV	16.522(2.300,118.671)	0.005	13.163(1.752,98.903)	0.012
手术治疗				
无	1		1	
有	0.267(0.213,0.336)	<0.001	0.515(0.332,0.799)	0.003
淋巴结清扫数				
无	1		1	
1~3 个	0.240(0.106,0.542)	0.001	0.511(0.216,1.208)	0.126
≥4 个	0.354(0.283,0.442)	<0.001	0.874(0.578,1.321)	0.523
化疗				
无	1		1	
有	0.499(0.391,0.637)	<0.001	0.383(0.280,0.524)	<0.001
放疗				
无	1		1	
有	0.478(0.383,0.596)	<0.001	0.960(0.724,1.273)	0.777
肿瘤大小				
≤5 cm	1		1	
>5 cm	1.616(1.231,2.122)	0.001	1.620(1.223,2.145)	0.001
未知	2.034(1.572,2.631)	<0.001	1.456(1.101,1.926)	0.009
婚姻状态				
未婚	1		1	
已婚	0.774(0.624,0.961)	0.020	0.986(0.785,1.239)	0.905
保险状态				
无	1		—	—
有	1.141(0.911,1.430)	0.250		

—:无数据。

表 3 直肠 SRCC 患者 OS 的单因素和多因素 Cox 分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄				
≤65 岁	1		1	
>65 岁	1.488(1.201,1.843)	<0.001	1.510(1.195,1.908)	0.001
种族				
黑人	1		—	—
白人	0.918(0.656,1.285)	0.619		
其他	0.915(0.609,1.376)	0.671		
未知	<0.001(0.000,4.908)	0.945		
性别				

续表 3 直肠 SRCC 患者 OS 的单因素和多因素 Cox 分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
男	1		1	
女	1.174(0.951,1.450)	0.135	1.015(0.839,1.316)	0.667
组织学分级				
低级别(1/2 级)	1		1	
高级别(3/4 级)	2.554(1.359,4.798)	0.004	3.736(1.940,7.198)	<0.001
未知	2.664(1.373,5.168)	0.004	2.983(1.505,5.914)	0.002
TNM 分期				
0	1		1	
I	3.561(0.479,26.497)	0.215	2.645(0.347,20.130)	0.348
II	4.406(0.605,32.112)	0.143	5.506(0.730,41.512)	0.098
III	5.193(0.725,37.179)	0.101	7.970(1.067,59.510)	0.043
IV	17.787(2.477,127.739)	0.004	15.902(2.105,120.104)	0.007
手术治疗				
无	1		1	
有	0.274(0.221,0.340)	<0.001	0.472(0.309,0.720)	0.001
淋巴结清扫数				
无	1		1	
1~3 个	0.219(0.097,0.494)	<0.001	0.479(0.203,1.132)	0.093
≥4 个	0.369(0.299,0.455)	<0.001	0.915(0.614,1.362)	0.660
化疗				
无	1		1	
有	0.489(0.388,0.615)	<0.001	0.415(0.309,0.558)	<0.001
放疗				
无	1		1	
有	0.478(0.388,0.589)	<0.001	0.921(0.703,1.205)	0.547
肿瘤大小				
≤5 cm	1		1	
>5 cm	1.540(1.190,1.993)	0.001	1.534(1.175,2.001)	0.002
未知	1.938(1.519,2.471)	<0.001	1.431(1.096,1.867)	0.008
婚姻状态				
未婚	1		1	
已婚	0.783(0.638,0.962)	0.020	0.953(0.765,1.188)	0.671
保险状态				
无	1		1	
有	1.212(0.977,1.505)	0.081	0.932(0.745,1.167)	0.539

—:无数据。

### 3 讨 论

结直肠 SRCC 最早是在 1951 年提出的。世界卫生组织将 SRCC 定义为 50% 以上的肿瘤细胞中含有明显的胞浆内黏蛋白,黏蛋白充满于细胞内,并将细胞核推向外周,腺体结构消失不见。直肠 SRCC 很少见,占直肠癌的 1.39%<sup>[5]</sup>。相比于黏液腺癌及普通腺癌,其恶性程度高,更容易出现中晚期,预后更差。研

究显示,直肠 SRCC 患者中 III/IV 期所占比例高于黏液腺癌和普通腺癌。直肠 SRCC 的 5 年 OS 也低于黏液腺癌和普通腺癌<sup>[5]</sup>。本研究显示,III/IV 期患者占比达 78.7%,而 I/II 期仅为 20.5%,随着期别增加,3 年、5 年生存率也逐渐下降。总体人群的 5 年生存率仅为 22.9%,和既往文献报道类似。

目前,关于直肠 SRCC 的发生、发展和转移的机

制尚未完全明确。ARIFI 等<sup>[6]</sup>认为直肠 SRCC 起源于肠黏膜中一种未分化的干细胞,这种细胞分化程度低、复发率高、转移速度快。另有研究认为,E-钙黏蛋白作为一种细胞黏附分子,有抑制肿瘤的功能,它在 SRCC 细胞中表达水平下降,导致 SRCC 更容易向深部浸润和向水平方向生长,更具有浸润性和转移性<sup>[7]</sup>。基因层面上,研究发现在结直肠 SRCC 中微卫星不稳定、Braf V600E 突变、CpG 岛甲基化的发生率高于腺癌,而 Ras 基因的突变频率在 2 种类型肿瘤中却相似<sup>[8]</sup>。这些基因突变所致分子特征不是 SRCC 所特有的,且不是影响 SRCC 预后的重要因素<sup>[9]</sup>。LI 等<sup>[10]</sup>通过对 29 例 SRCC 患者的基因进行测序发现,RNF43 基因在腺癌和 SRCC 中突变的模式不同,该基因突变可能是引起 SRCC 表型特异性的基因。这项发现可能为 SRCC 的基础及转化研究提供一定的思路。本研究显示,组织学分级为高级别患者所占比例达 76.6%,而低级别占比为 4.5%,肿瘤>5 cm 患者的比例达到 27.8%。多因素 Cox 分析显示,TNM 分期晚、组织学分级为高级别、肿瘤>5 cm 与不良预后相关。

关于直肠 SRCC 发病年龄不同研究报道不一。有研究显示直肠 SRCC 好发于年轻人群,发病平均年龄 37.9~48.1 岁<sup>[5,11]</sup>,而在另一项研究中发病中位年龄为 57.1 岁<sup>[12]</sup>。印度的一项研究显示,SRCC 患者中<40 岁的比例高达 59.5%<sup>[11]</sup>,在周皎琳等<sup>[13]</sup>报道中<40 岁的比例仅为 24%。本研究显示,中位年龄为 57 岁,≤40 岁患者占比为 18.1%,这可能是由于不同区域遗传、环境、生活习惯等因素不同,导致了发病年龄有所差异<sup>[14]</sup>,也可能是由于选择偏倚所致。总体而言,直肠 SRCC 的发病年龄有年轻化趋势<sup>[14]</sup>。直肠 SRCC 位于直肠中上段的比例多于下段,症状较轻,容易忽略。82% 的患者会以便血为表现,73% 的患者则以大便习惯改变为表现<sup>[15]</sup>。因此患者和医护人员要提高对该病的认识,做到早诊早治,避免延误治疗。

在治疗方面,直肠癌比较注重多学科综合治疗模式。早期直肠癌患者以手术治疗为主。对于局部晚期直肠癌患者,新辅助放化疗后行全直肠系膜切除术及术后辅助化疗是标准治疗方式。相比于术后辅助放化疗,前者有更好的耐受性,并且降低了局部复发率<sup>[16]</sup>。全直肠系膜切除术要求远端切缘距离肿瘤下界 1~2 cm。而针对直肠 SRCC 这一距离是否足够,目前还没有共识。蔡晓龙等<sup>[15]</sup>分析了 44 例直肠 SRCC 患者,未手术者平均生存时间为 5.1 个月,姑息手术者为 11.3 个月,Dixon 术和 Miles 术则分别为 25.4 个月和 31 个月。其中行 Dixon 术的 10 例患者中,肿瘤下界距切缘>5 cm 的 6 例患者吻合口无复发,而距离<5 cm 的 4 例患者术后均出现吻合口复发。本研究多因素 Cox 分析显示,接受手术治疗患者

的 CSS 和 OS 均长于无手术患者( $P<0.05$ )。笔者认为,直肠 SRCC 恶性程度高,手术切缘距肿瘤的距离应扩大,>5 cm 可能比较安全。

既往普遍认为 SRCC 对化疗、放疗敏感性低。但有回顾性研究认为,术后辅助化疗能够让 II、III 期患者获益<sup>[17]</sup>。另有学者认为 SRCC 易出现远处转移,应采取强化、联合化疗以改善预后<sup>[13]</sup>。在本研究中,接受化疗患者与未接受化疗患者相比,其 CSS 和 OS 均有改善,化疗是改善预后的独立因素( $P<0.05$ ),证实了化疗在直肠 SRCC 中的作用。但不足的是,SEER 数据中未列出具体化疗方案,关于化疗药物的选择值得进一步研究。

放疗是治疗 II、III 期直肠癌的重要手段。不同于放疗在直肠腺癌中的作用,既往研究显示,II 期直肠癌 SRCC 患者通过放疗的获益有限,而 III 期患者则可以通过术前新辅助放疗获益<sup>[18-19]</sup>。另外研究则认为新辅助放疗加化疗不能改善患者预后<sup>[13]</sup>。在本研究中,由于 0~IV 期均有患者接受放疗,且放疗剂量也不详,得出放疗不是影响 CSS 和 OS 预后的因素这一结论需谨慎解释。全程新辅助治疗是直肠癌的强化治疗模式。KAZI 等<sup>[20]</sup>针对直肠 SRCC 采用全程新辅助治疗,将放疗的患者分为长程放疗组和短程放疗组,化疗方案包括卡培他滨+奥沙利铂、氟尿嘧啶+奥沙利铂和氟尿嘧啶+伊立替康+奥沙利铂。结果显示,治疗强度和方式的改变并没有带来预后的改善,治疗失败率都超过了 30%。免疫治疗和靶向治疗在直肠癌中的应用越来越广泛。但直肠癌中微卫星不稳定患者比例不足 5%,SRCC 大都为微卫星稳定,这类患者从免疫治疗中获益的可能性较小。Ras、Braf 野生型患者预后一般好于突变患者,但研究显示,在直肠 SRCC 中,不论其状态如何,预后都不良<sup>[8-9]</sup>。抗血管生成药物、多激酶抑制剂可能是有潜能的药物,期待后期临床研究证实。

直肠 SRCC 的恶性程度高、预后差,治疗较为棘手,目前尚无单独的治疗指南。由于发病率低,导致该疾病的研究数据极为有限。虽然 SEER 数据库包含了大量该罕见肿瘤的治疗信息,可以更加全面分析其特点,但是这样的研究也存在一定的局限性:(1)这是一项回顾性的研究,纳入的是北美部分地区的人群,可能存在选择偏倚。(2)数据库中的部分数据是缺失的或不详细的,比如没有对免疫组化、基因突变、微卫星稳定情况进行描述,没有详细的化疗方案,放疗剂量也没有说明等。

综上所述,本研究使用基于人群的数据分析了直肠 SRCC 患者的临床病理特点及预后影响因素。组织学分级为高级别、TNM 分期高、肿瘤直径>5 cm 是预后不良因素,积极的手术和化疗可以改善预后。希望后期出现更多有针对性的大型临床研究,为直肠 SRCC 规范化治疗提供参考依据。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] HYNGSTROM J R, HU C Y, XING Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2814-2821.
- [3] RAGHAVAN S, SINGH D K, ROHILA J, et al. Outcomes of definitive treatment of signet ring cell carcinoma of the rectum: is minimal invasive surgery detrimental in signet ring rectal cancers[J]. *India J Surg Oncol*, 2020, 11(4):597-603.
- [4] KIM J H, KIM H, KIM J W, et al. Trends in the incidence and survival rates of colorectal signet-ring cell carcinoma in the South Korean Population: analysis of the Korea Central Cancer Registry Database[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18):4258.
- [5] CHEN J S, HSIEH P S, HUNG S Y, et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(2):102-107.
- [6] ARIFI S, ELMESBAHI O, AMARTI RIFFI A. Primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum[J]. *Bull Cancer*, 2015, 102(10):880-888.
- [7] WU J, FANG D, MAN D, et al. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in gastric and colorectal signet ring cell carcinoma[J]. *Engineering*, 2020, 6(9):1028-1034.
- [8] KAKAR S, DENG G, SMYRK T C, et al. Loss of heterozygosity, aberrant methylation, BRAF mutation and KRAS mutation in colorectal signet ring cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(7):1040-1047.
- [9] INAMURA K, YAMAUCHI M, NISHIHARA R, et al. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1226-1235.
- [10] LI Y, LI J, WANG R, et al. Frequent RNF43 mutation contributes to moderate activation of Wnt signaling in colorectal signet-ring cell carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(4):292-298.
- [11] VALLAM K C, DESOUZA A, BAL M, et al. Adenocarcinoma of the rectum—a composite of three different subtypes with varying outcomes [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(2):e47-e52.
- [12] KIM J H, PARK S J, PARK M I, et al. Early-stage primary signet ring cell carcinoma of the colon[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(24):3895-3898.
- [13] 周皎琳, 赵心怡, 林国乐, 等. 29 例直肠乙状结肠印戒细胞癌的临床病理特征和诊疗分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10):897-902.
- [14] 郭钰莹, 袁维堂. 结直肠印戒细胞癌 117 例临床分析[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(13):2364-2367.
- [15] 綦晓龙, 傅仲学. 直肠印戒细胞癌的临床及病理学探讨[J]. *重庆医学*, 2003, 32(2):147-148.
- [16] RIZZO G, PAFUNDI D P, SIONNE F, et al. Preoperative chemoradiotherapy affects post-operative outcomes and functional results in patients treated with transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(3):319-331.
- [17] ZHAO Z, YAN N, PAN S, et al. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14126.
- [18] WU S G, ZHANG W W, SUN J Y, et al. Preoperative radiotherapy improves survival in rectal signet-ring cell carcinoma—a population-based study[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):141.
- [19] LING C R, WANG R, WANG M J, et al. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45334.
- [20] KAZI M, JAIN D, PADHY A S, et al. Optimal neoadjuvant strategy for signet ring cell carcinoma of the rectum—Is TNT the solution[J]. *J Surg Oncol*, 2021, 124(8):1417-1430.