

## 胃印戒细胞癌研究新进展

王久利, 凌志强

### ■背景资料

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌。随着新的胃癌组织分型的不断产生, 胃印戒细胞癌的发病率在逐年上升。胃印戒细胞癌进展快、低分化、早期不易诊断、临床预后较差。了解胃印戒细胞癌的独特病理特征与肿瘤形成对诊断和治疗提供了一定帮助。

王久利, 凌志强, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

王久利, 凌志强, 浙江省肿瘤医院 浙江省肿瘤医院研究所 浙江省杭州市 310022

王久利, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81372332, 81572822; 浙江省自然科学基金重点资助项目, No. LZ13H160002。

作者贡献分布: 王久利与凌志强对此文所作贡献均等; 本文文献查找、总结分析及写作由王久利完成; 文章校正由凌志强完成。

通讯作者: 凌志强, 研究员, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 浙江省肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院研究所。  
lingzq@zjcc.org.cn  
电话: 0571-88122423

收稿日期: 2016-11-11  
修回日期: 2016-12-02  
接受日期: 2016-12-12  
在线出版日期: 2017-02-08

### Progress in research of gastric signet ring cell carcinoma

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling, the Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Jiu-Li Wang, Zhi-Qiang Ling, Zhejiang Cancer Research Institute of Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81372332 and 81572822; Key Project of Natural Science Foundation of Zhejiang Province, No. LZ13H160002.

Correspondence to: Zhi-Qiang Ling, Researcher, Zhejiang Cancer Research Institute of Zhejiang Cancer Hospital, 1 Banshan East Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. lingzq@zjcc.org.cn

Received: 2016-11-11

Revised: 2016-12-02

Accepted: 2016-12-12

Published online: 2017-02-08

### Abstract

Gastric signet ring cell carcinoma is a special type of gastric cancer. In recent years the incidence of gastric cancer has decreased, but the incidence of gastric signet ring cell carcinoma is still rising. Although a large number of studies reported the clinicopathologic features and oncogenesis of gastric signet ring cell carcinoma, the results are inconsistent. This article mainly discusses the clinicopathologic features, prognosis, and molecular characteristics of oncogenesis of gastric signet ring cell carcinoma to provide a basis and strategy for individualized treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric signet ring cell carcinoma; Prognosis; Oncogenesis

Wang JL, Ling ZQ. Progress in research of gastric signet ring cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(4): 358-363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/358.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i4.358>

### 摘要

胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌。近年来胃癌的发病率有所降低, 但胃印戒细胞癌的发病率仍不断上升。尽管大量的研究报道了胃印戒细胞癌特殊的临床病理特征、预后及肿瘤分子特征, 但结果却不一致。这篇文章我们主要阐述胃印戒细胞癌的临床病

### □同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科

理特征、早期与进展期胃癌的预后及肿瘤形成的分子特征. 以便为后续胃印戒细胞癌个体化治疗提供依据与策略.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃印戒细胞癌; 预后; 肿瘤形成

**核心提要:** 与其他类型胃癌相比, 胃印戒细胞癌的流行病学及肿瘤形成方面有很大差异. 本文分别从早期胃癌与进展期胃癌2个方面阐述了胃印戒细胞癌独特的临床病理特征与预后. 并且在分子水平上重点讲述了CDH1基因在胃印戒细胞癌形成过程的机制.

王久利, 凌志强. 胃印戒细胞癌研究新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(4): 358-363 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i4/358.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i4.358>

## 0 引言

尽管胃癌的发病率已下降了几十年, 但一直是死亡相关肿瘤的主要原因之一. 据文献报道<sup>[1]</sup>2012年全球每年新增951600胃癌病例(占总数的6.8%), 发病率位居全球恶性肿瘤第5位, 死亡率居全球恶性肿瘤的第3位. 严重威胁到世界人民的生命健康. 胃印戒细胞癌是一种含有大量黏液的特殊类型胃癌. 近年来胃印戒细胞癌的发病率不断上升<sup>[2]</sup>. Henson等<sup>[3]</sup>分析了1973-2000年肠型和弥漫型胃癌的发病趋势, 结果发现弥漫型胃癌的发生率增加了近10倍. 发病率增加的可能原因是新的组织分型方法的产生. 根据WTO分型, 在胃癌中印戒细胞癌能够更好的被诊断. 先前的研究中印戒细胞癌属于Lauren分型的“弥漫型”<sup>[4]</sup>、Ming分型的“浸润性”<sup>[5]</sup>、Nakamura的“未分化型”<sup>[6]</sup>.

## 1 胃印戒细胞癌特殊的临床病理特征

胃印戒细胞癌具有独特的流行病学和肿瘤生成特征. 他分为2种形式: 早期胃癌和进展期胃癌. 研究<sup>[7,8]</sup>证实胃印戒细胞癌在胃癌中占3.4%-39.0%. 胃印戒细胞癌与其他类型胃癌在临床病理特征及危险因素方面存在明显差异. 早期发现胃印戒细胞癌好发于青年、女性, 年龄一般平均在57岁左右<sup>[9]</sup>, 这可能与体内性激素水平有关. Kim等<sup>[10]</sup>回顾性分析了4722例胃

癌患者, 结果发现女性患者更倾向于青年人、低分化、印戒细胞癌, 而且在女性印戒细胞癌中ER-β表达明显不同, 但具体机制尚不清楚. 同时胃印戒细胞癌同其他类型胃癌解剖位置有所差异, 胃印戒细胞癌好发于胃中1/3处<sup>[11]</sup>, 但是早期的研究认为胃印戒细胞癌与其他类型胃癌解剖位置不存在差异. 胃印戒细胞癌趋向于弥漫型胃癌, 分化差, 一般患者发现时已处于III期或IV期<sup>[12]</sup>. 胃癌的发生是多因素, 多阶段演进的过程. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的主要原因. 但是*H. pylori*感染在胃印戒细胞癌存在争议. 另外引起胃癌的危险因素(如高盐饮食、吸烟、肥胖等)在胃印戒细胞癌中也很少被研究.

## 2 不同分期的临床预后

**2.1 早期胃印戒细胞癌的预后** 不同临床分期的胃印戒细胞癌临床预后具有一定争议. 对于早期胃癌, 最近的研究认为与其他类型相比, 胃印戒细胞癌具有更好的预后<sup>[13-15]</sup>. 有研究认为对于早期胃癌患者, 印戒细胞癌与其他类型胃癌相比, 黏膜下淋巴结转移程度相近, 患者的3年生存率无统计学差异<sup>[16]</sup>. Kim等<sup>[17]</sup>研究认为对于黏膜内癌, 印戒细胞癌和低分化管理腺癌有相近的淋巴结转移率, 这种转移率明显高于高分化腺癌. 早期胃印戒细胞癌具有良好预后可能的原因是由于早期胃癌患者年龄多倾向于青年, 而且早期胃印戒细胞癌多局限于黏膜层, 很少有淋巴结的浸润.

**2.2 进展期胃印戒细胞癌的预后** 对于进展期胃癌, 患者的预后存在很大差异. 一些临床医生认为胃印戒细胞癌与其他类型胃癌相比具有不良的预后<sup>[18]</sup>. Liu等<sup>[11]</sup>回顾性分析了1464例胃癌患者, 结果发现胃印戒细胞癌患者的5年生存率明显低于其他类型胃癌. 他们通过多因素分析认为印戒细胞组织类型是预后不良的独立因素. 另外Li等<sup>[19]</sup>发现进展期胃印戒细胞癌相比于其他类型胃癌组织更倾向于肿瘤浸润和淋巴结转移. 还有研究认为对于进展期胃癌患者, 印戒细胞癌与其他类型胃癌临床预后无统计学差异<sup>[20]</sup>. 存在这些差异的可能是早期的印戒细胞癌虽然能够在黏膜层内广泛播散, 但进一步侵犯至黏膜下层却比其他类型胃癌慢. 一旦其癌细胞浸润超出黏膜下层, 将发生快速广泛播散、远处转移、盆腔种植.

**研究前沿**  
目前研究较多的为印戒细胞癌中CDH1基因的突变及表达情况. CDH1的突变与胃印戒细胞癌的形成与发展有着密切的联系. 同时, 最近的研究中也发现了其他基因在胃印戒细胞癌中的表达, 如*RhoA*、间变性淋巴瘤激酶基因.

### □ 相关报道

Mimata等与Park等的研究利用转基因小鼠模型, 分别证实了CDH1的缺失能够引起胃黏膜的癌变和CDH1的表达缺失发生在弥漫型胃癌的早期阶段. 这让我们更好的了解到CDH1的研究在肿瘤的进展和上皮间质转化方面的应用.

## 3 胃印戒细胞癌相关的生物标志

**3.1 CDH1基因** 胃印戒细胞癌与胃腺癌的肿瘤生成特征有一定差异. 其中病理过程中表现为细胞水平上细胞-细胞间黏附分子损失. E-cadherin(CDH1)是经典的钙黏蛋白基因超家族成员之一. 该蛋白是一种细胞-细胞间黏附因子, 由CDH1基因编码, 在肿瘤生成过程中起重要作用.

在其他肿瘤类型中CDH1的研究主要在肿瘤的进展和上皮间质转化方面, 但在胃印戒细胞癌中主要涉及肿瘤的早期生成. Mimata等<sup>[21]</sup>使用CDH1基因敲除的转基因小鼠, 发现CDH1蛋白表达缺损或质子泵表达降低使壁细胞变圆, 从腺体中挤出并在间质区域堆积. 12 mo后发现印戒细胞样细胞簇, 其在形态上类似于印戒细胞癌, 而24 mo后CDH1缺失型小鼠中没有发现浸润性胃癌. 他们认为CDH1的缺失可能引起胃黏膜的癌前病变但不足以恶性转化. Park等<sup>[22]</sup>通过复合条件下敲除CDH1、Smad4、p53基因创建一种特殊的转基因小鼠模型, 他们发现CDH1的表达缺失发生在弥漫型胃癌的早期阶段, CDH1和Smad4连同p53的缺失共同促进弥漫型胃癌的发生发展, 从而导致印戒细胞癌的形成. 另外CDH1的突变破坏细胞间黏附连接, 最近的研究表明CDH1突变可能使ErbB2和MUC4相互作用. 这一结果建立ErbB2/ErbB3-MUC4-ErbB2/ErbB3活化循环通路<sup>[23]</sup>, 从而导致印戒细胞癌的形成.

过去的报道<sup>[24,25]</sup>中CDH1在弥漫型胃癌中突变率为3%-50%, 主要发生在家族性遗传性弥漫型胃癌, 早期的研究发现18%-40%家族性弥漫型胃癌发现有CDH1突变<sup>[26,27]</sup>. CDH1突变的频率高度不同可能的原因是由于不同地理区域胃癌的发生率不同. 在低发病率国家CDH1突变检测率约10%, 但是在新西兰毛利人种中有很高的检出率<sup>[27,28]</sup>. 在散发性胃印戒细胞癌中CDH1突变也有发生, 大多数涉及到启动子甲基化.

**3.2 miRNA的表达** 异常的miRNA表达通过促进早期癌基因的表达、抑制抑癌基因的表达导致肿瘤形成. 通过胃癌的劳伦分型和miRNA芯片分析表明在弥漫型胃癌中有8种miRNA表达上调, 而在肠型胃癌中有4种miRNA表达上调<sup>[29]</sup>. 进一步的研究<sup>[30]</sup>发现在印戒细胞癌和管状腺癌种有13种miRNA表达存在差异, 其中尤为突出的是Hsa-let-7i. 同期的研究<sup>[31]</sup>发现hsa-

miR-665和hsa-miR-95在早期胃印戒细胞癌中表达下调而在腺癌中表达上调. Yan等<sup>[32]</sup>发现miR-935在胃印戒细胞癌中表达降低, 增加miR-935的表达抑制细胞的增殖和转移, 且他抑制细胞增殖转移主要是调节Notch信号途径. 另外miRNA被认为调节多种生物进程, miRNA通过直接作用代谢途径的关键酶调节细胞代谢或者间接通过影响重要的转录因子的表达来影响细胞代谢. Pinweha等<sup>[33]</sup>认为不同肿瘤中代谢途径和关键酶的改变由miRNA所调控. 以上实验表明, miRNA表达水平可以判断胃癌的组织学分型, 某些特异性miRNA的表达失调可能促进印戒细胞癌的发生, 这为我们了解胃癌的发生发展, 为后续的个体化治疗提供依据.

**3.3 其他基因在胃印戒细胞癌中表达** Wang等<sup>[34]</sup>完成了100对肿瘤-正常组织配对的全基因测序, 发现过去已知的(*TP53*、*ARID1A*和*CDH1*)和新的(*MUC6*、*CTNNA2*、*GLI3*和*RNF43*等)重要的突变驱动基因. 而且他们还发现了*RhoA*基因突变只存在于弥漫型胃癌, 而在肠型胃癌中无突变. 同期Kakiuchi等<sup>[35]</sup>通过全外显子测序和后续靶向深度测序, 认为*RhoA*在弥漫型胃癌中复发性突变. 多个功能实验揭示*RhoA*突变体在弥漫型胃癌中作为致癌驱动基因. 另外他们还认为*RhoA*基因突变可能在癌症发展的初始阶段发挥关键作用. 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是受体激酶家族成员之一. Chon等<sup>[36]</sup>运用IHC和FISH的方法发现, 在455例胃癌手术切除的病例中, 38例(8.4%)ALK融合基因阳性, 而这些患者多为年轻患者和印戒细胞组织类型, 而且ALK阳性患者的临床预后比ALK阴性患者较差. 然而Alese等<sup>[37]</sup>实验发现的ALK融合基因的阳性率比上述实验低, 他们用FISH的方法检测仅发现2.3%(1/42)的ALK融合基因阳性. 这些基因均可称为胃印戒细胞癌的候选靶基因, 为胃癌的分子靶向治疗提供帮助.

## 4 胃印戒细胞癌的临床治疗

早期胃癌治疗的首要方法为手术治疗, 通过标准的胃切除术可以达到很高的治愈率<sup>[38,39]</sup>. 内镜下黏膜切除术是近年来使用较多的一种有效治疗早期胃癌患者的手术方式. 因此对于中/高分化的肿瘤组织, 大小在3 cm以内而无黏膜下浸润的患者, 内镜治疗能够代替根治性手术<sup>[40]</sup>. 在亚洲, 胃癌内镜黏膜切除术定义为局限于中/高



度分化的肿瘤、直径<2 cm、局限于黏膜层和无溃疡灶<sup>[41]</sup>。在欧洲和美国, 专家共识定义了早期胃癌内镜黏膜切除术适应证, 大多延续JGCA指南, 除了弥漫型胃癌组织, 认为必须手术切除<sup>[42]</sup>。对于早期的肿瘤患者, 内镜下黏膜切除是可行的, 但是大多数患者为进展期胃癌, 肿瘤组织已浸润至固有肌层或出现淋巴结的转移, 内镜治疗无效时, 应该进行手术切除。在亚洲D2切除术是常规术式, 而在西方国家则行D0或D1切除术<sup>[43]</sup>。尽管进展期胃印戒细胞癌有很高的淋巴结转移率, 但没有特别的淋巴切除术推荐是可用的。由于在进展期胃印戒细胞癌手术切除中发现高的腹膜转移率, 一些专家认为常规腹腔镜手术可以跟踪到腹膜肿瘤的扩散并因此改变治疗方案。如果在术中发现可切除的腹膜转移癌, 不推荐姑息性切除术。因为相较于其他组织类型, 术后产生3倍以上死亡率风险<sup>[44]</sup>。

目前越来越多的报道认为辅助化疗可以延长患者的生存时间并改善患者预后, 大部分的辅助方案采用了氟尿嘧啶<sup>[45-47]</sup>。较新的方案包括了丝裂霉素或铂类<sup>[48]</sup>。然而胃印戒细胞癌的化疗敏感性不如其他类型胃癌, 但没有具体的研究支持这个假设。最近的数据表明紫杉醇为基础的化疗方案在胃印戒细胞癌中有一定疗效, 几种胃癌样本体外化疗敏感性分析显示, 胃印戒细胞癌和弥漫型胃癌对丝裂霉素C、阿霉素和多烯紫杉醇等药物更敏感, 但对氟尿嘧啶类和铂类不敏感<sup>[49]</sup>。Chen等<sup>[50]</sup>发现多烯紫杉醇为基础的化疗在混合型胃印戒细胞癌中有效。但是与纯印戒细胞癌组织的结果相矛盾。

## 5 结论

胃印戒细胞癌是一种特殊类型的胃癌, 临床上好发于青年女性。具有分化差、转移率高、预后差等特点。胃印戒细胞癌在流行病学和肿瘤生成方面与其他类型胃癌存在差异。随着近年来对印戒细胞癌的研究逐年增多, 了解印戒细胞癌的临床病理特征、基因学和表观遗传学的改变将对这种特殊类型胃癌的诊断和治疗起指导性意义。

## 6 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, Kuk D, Gonen

- M, Shah MA, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1678-1685 [PMID: 24394986 DOI: 10.1245/s10434-013-3466-8]
- 3 Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 765-770 [PMID: 15214826 DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128<765:DTTIA>2.0.CO;2]
- 4 Lauren P. The Two Histological Main Types Of Gastric Carcinoma: Diffuse And So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt At A Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]
- 5 Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2485 [PMID: 872047 DOI: 10.1002/1097-0142(197706)39:6<2475::AID-CNCR2820390626>3.0.CO;2-L]
- 6 Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan* 1968; 59: 251-258 [PMID: 5726267]
- 7 Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, Jung SA. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2014; 17: 43-53 [PMID: 23389081 DOI: 10.1007/s10120-013-0234-1]
- 8 Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11428-11438 [PMID: 26523107 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11428]
- 9 Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3493-3498 [PMID: 22927530 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6635]
- 10 Kim HW, Kim JH, Lim BJ, Kim H, Kim H, Park JJ, Youn YH, Park H, Noh SH, Kim JW, Choi SH. Sex Disparity in Gastric Cancer: Female Sex is a Poor Prognostic Factor for Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4344-4351 [PMID: 27469120 DOI: 10.1245/s10434-016-5448-0]
- 11 Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, Shi Y, Wang Y. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Signet Ring Cell Carcinoma in the Stomach: Retrospective Analysis of Single Center Database. *PLoS One* 2015; 10: e0144420 [PMID: 26642199 DOI: 10.1371/journal.pone.0144420]
- 12 Zu H, Wang H, Li C, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 5692-5700 [PMID: 25337210]
- 13 Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 601-606 [PMID: 20033340 DOI: 10.1007/s11605-009-1127-9]
- 14 Huh CW, Jung DH, Kim JH, Lee YC, Kim H, Kim H, Yoon SO, Youn YH, Park H, Lee SI, Choi

## 创新盘点

本文系统地从临床病理特征、不同时期的预后、肿瘤形成及治疗方面做了综合阐述。其中重点阐述了CDH1在胃印戒细胞癌早期肿瘤形成中的作用及机制研究。同时也讲述了miRNA在胃印戒细胞癌中的研究。

## 应用要点

本文分析了胃印戒细胞独特的临床病理特征, 这为早期诊断提供一定帮助。同时从胃癌手术切除及对化疗的不敏感性进行了讲述, 这对临床上治疗方法的选择也有一定的参考价值。

- SH, Cheong JH, Noh SH. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 124-129 [PMID: 22991272 DOI: 10.1002/jso.23261]
- 15 Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Kosuga T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. 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: 607-612 [PMID: 27562147 DOI: 10.1002/jso.24377]
- 16 Triboulet JP, Gronnier C, Messenger M, Piessen G, Mariette C. Does early signet ring cell gastric carcinoma carry a worse prognosis?. *Bull Acad Natl Med* 2013; 197: 443-455; discussion 455-456 [PMID: 24919373]
- 17 Kim BS, Oh ST, Yook JH, Kim BS. Signet ring cell type and other histologic types: differing clinical course and prognosis in T1 gastric cancer. *Surgery* 2014; 155: 1030-1035 [PMID: 24792508 DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.016]
- 18 Voron T, Messenger M, Duhamel A, Lefevre J, Mabrut JY, Goere D, Meunier B, Brigand C, Hamy A, Glehen O, Mariette C, Paye F. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer* 2016; 19: 1027-1040 [PMID: 26606931 DOI: 10.1007/s10120-015-0564-2]
- 19 Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Noh SH. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* 2007; 72: 64-68 [PMID: 18004078 DOI: 10.1159/000111096]
- 20 Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J Surg Oncol* 2011; 103: 700-703 [PMID: 21308685 DOI: 10.1002/jso.21878]
- 21 Mimata A, Fukamachi H, Eishi Y, Yuasa Y. Loss of E-cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible precursor lesion of diffuse gastric cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 942-950 [PMID: 21276134 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01890.x]
- 22 Park JW, Jang SH, Park DM, Lim NJ, Deng C, Kim DY, Green JE, Kim HK. Cooperativity of E-cadherin and Smad4 loss to promote diffuse-type gastric adenocarcinoma and metastasis. *Mol Cancer Res* 2014; 12: 1088-1099 [PMID: 24784840 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0192-T]
- 23 Fukui Y. Mechanisms behind signet ring cell carcinoma formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1231-1233 [PMID: 25019985 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.025]
- 24 Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, Diosdado B, Grabsch H, Santos MA, Meijer G, Seruca R, Carvalho B, Oliveira C. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol* 2012; 228: 31-44 [PMID: 22450781 DOI: 10.1002/path.4032]
- 25 Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, Roviello F, Oliveira C. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 868-875 [PMID: 23341533 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4612]
- 26 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]
- 27 Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, De Pauw A, Buecher B, Noguès C, Fourme E, Colas C, Coulet F, Warcoin M, Grandjouan S, Sezeur A, Laurent-Puig P, Molière D, Tlemsani C, Di Maria M, Byrde V, Delaloge S, Blayau M, Caron O. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013; 50: 486-489 [PMID: 23709761 DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101472]
- 28 van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, Sijmons R, Aalfs CM, Ausems MG, Gómez García EB, Wagner A, Hes FJ, Arts N, Mensenkamp AR, van Krieken JH, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology* 2015; 149: 897-906.e19 [PMID: 26072394 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.003]
- 29 Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146 [PMID: 20022810 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70343-2]
- 30 Li FQ, Xu B, Wu YJ, Yang ZL, Qian JJ. Differential microRNA expression in signet-ring cell carcinoma compared with tubular adenocarcinoma of human gastric cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 739-747 [PMID: 25730011 DOI: 10.4238/2015.January.30.17]
- 31 Chen J, Sun D, Chu H, Gong Z, Zhang C, Gong B, Li Y, Li N, Jiang L. Screening of differential microRNA expression in gastric signet ring cell carcinoma and gastric adenocarcinoma and target gene prediction. *Oncol Rep* 2015; 33: 2963-2971 [PMID: 25964059 DOI: 10.3892/or.2015.3935]
- 32 Yan C, Yu J, Kang W, Liu Y, Ma Z, Zhou L. miR-935 suppresses gastric signet ring cell carcinoma tumorigenesis by targeting Notch1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 68-74 [PMID: 26742429 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.116]
- 33 Pinweha P, Rattanapornsompong K, Charoensawan V, Jitrapakdee S. MicroRNAs and oncogenic transcriptional regulatory networks controlling metabolic reprogramming in cancers. *Comput Struct Biotechnol J* 2016; 14: 223-233 [PMID: 27358718 DOI: 10.1016/j.csbj.2016.05.005]
- 34 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST,

- Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]
- 35 Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 583-587 [PMID: 24816255 DOI: 10.1038/ng.2984]
- 36 Chon HJ, Kim HR, Shin E, Kim C, Heo SJ, Lee CK, Park JK, Noh SH, Chung HC, Rha SY. The Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of ALK Positivity in Patients with Resected Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3938-3945 [PMID: 25707491 DOI: 10.1245/s10434-015-4376-8]
- 37 Alese OB, El-Rayes BF, Sica G, Zhang G, Alexis D, La Rosa FG, Varella-Garcia M, Chen Z, Rossi MR, Adsay NV, Khuri FR, Owonikoko TK. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene alteration in signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 56-62 [PMID: 25755678 DOI: 10.1177/1758834014567117]
- 38 Wadhwa R, Song S, Lee JS, Yao Y, Wei Q, Ajani JA. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 643-655 [PMID: 24061039 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170]
- 39 Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]
- 40 Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, Yung MY, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012; 26: 3584-3591 [PMID: 22678176 DOI: 10.1007/s00464-012-2371-8]
- 41 Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K, Xu Y, Xu HM. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011; 149: 356-363 [PMID: 20727560 DOI: 10.1016/j.surg.2010.07.006]
- 42 Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, Bang YJ, Cascinu S, Hölscher A, Jankowski J, Jansen EP, Kisslich R, Lordick F, Mariette C, Moehler M, Oyama T, Roth A, Rueschoff J, Ruhstaller T, Seruca R, Stahl M, Sterzing F, van Cutsem E, van der Gaast A, van Lanschot J, Ychou M, Otto F. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2941-2953 [PMID: 22921186 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.029]
- 43 Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 748745 [PMID: 22312521 DOI: 10.1155/2011/748745]
- 44 Mariette C, Bruyère E, Messager M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F, Brachet D, Piessen G. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1240-1249 [PMID: 23064779 DOI: 10.1245/s10434-012-2687-6]
- 45 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3]
- 46 Peng J, Wei Y, Zhou F, Dai J, Zhong Y, Xie C, Qin Y, Gong J, Xiong B, Zhou Y. D2-resected stage IIc gastric cancer patients benefit from adjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med* 2016; 5: 2773-2780 [PMID: 27666138 DOI: 10.1002/cam4.873]
- 47 Fiteni F, Paget-Bailly S, Messager M, N'Guyen T, Lakkis Z, Mathieu P, Lamfichekh N, Picard A, Benzidane B, Cléau D, Bonnetain F, Borg C, Mariette C, Kim S. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 3085-3093 [PMID: 27726290 DOI: 10.1002/cam4.885]
- 48 Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, Yang K, Li K, Hu JK, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e60320 [PMID: 23593191 DOI: 10.1371/journal.pone.0060320]
- 49 Hultman B, Mahteme H, Sundbom M, Ljungman M, Larsson R, Nygren P. Benchmarking of gastric cancer sensitivity to anti-cancer drugs ex vivo as a basis for drug selection in systemic and intraperitoneal therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 110 [PMID: 25528067 DOI: 10.1186/s13046-014-0110-9]
- 50 Chen L, Shi Y, Yuan J, Wu Q, Han Y, Qin R, Jia B, Wei B, Wei L, Dai G, Jiao S. Evaluation of docetaxel- and oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in postgastrectomy gastric cancer patients reveals obvious survival benefits in docetaxel-treated mixed signet ring cell carcinoma patients. *Med Oncol* 2014; 31: 159 [PMID: 25119501 DOI: 10.1007/s12032-014-0159-5]

□ 同符评价  
本文主要对胃印戒细胞癌的流行病学、临床病理、预后和分子生物学等进行了综述, 对于近年来发病率逐渐增多的疾病具有一定意义。语言流畅, 逻辑性好。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

