

传统血清肿瘤标志物与循环肿瘤DNA在结直肠癌中的应用

肖坚伟¹, 唐吉¹, 谭文华¹, 肖阿玲², 高福洋^{3*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²厦门大学附属中山医院普外科, 福建 厦门

³承德市中心医院普外科, 河北 承德

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘要

结直肠癌(CRC)是全球发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤, 其疾病负担日益加重, 对诊疗提出了更高要求。在结直肠癌的全程管理中, 生物标志物发挥着不可或缺的作用, 传统的血清肿瘤标志物: 癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9 (CA19-9)、糖类抗原24-2 (CA24-2), 因其检测便捷及经济性, 在辅助诊断、疗效评估及复发监测中奠定了临床应用基础。然而, 其灵敏度与特异度的局限性限制了其应用价值。循环肿瘤DNA(ctDNA)作为新兴的液体活检标志物, 凭借其高度的肿瘤特异性, 能够在分子水平上揭示肿瘤的基因特征, 在微小残留病灶(MRD)检测、复发风险早期预警及疗效评估中展现出显著优势。本综述旨在系统探讨传统血清肿瘤标志物与ctDNA在结直肠癌诊疗中的发展与协同应用价值, 分析二者的优势与局限性, 为更精准有效的个体化监测提供参考。

关键词

结直肠肿瘤, 肿瘤标志物, 循环肿瘤DNA

Application of Traditional Serum Tumor Markers and Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer

Jianwei Xiao¹, Ji Tang¹, Wenhua Tan¹, A'ling Xiao², Fuyang Gao^{3*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Fujian

³Department of General Surgery, Chengde Central Hospital, Chengde Hebei

*通讯作者。

文章引用: 肖坚伟, 唐吉, 谭文华, 肖阿玲, 高福洋. 传统血清肿瘤标志物与循环肿瘤 DNA 在结直肠癌中的应用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1769-1777. DOI: 10.12677/acm.2026.1682960

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a malignancy with high global incidence and mortality rates. The increasing disease burden demands greater efficiency in diagnosis and treatment. Biomarkers play an indispensable role throughout the management of CRC. Traditional serum tumor biomarkers—Carcinoembryonic Antigen (CEA), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), and Carbohydrate Antigen 24-2 (CA24-2)—are widely used in clinical practice for auxiliary diagnosis, efficacy evaluation, and recurrence monitoring due to their accessibility and cost-effectiveness. However, their limited sensitivity and specificity constrain their clinical utility. As an emerging liquid biopsy biomarker, circulating tumor DNA (ctDNA) offers high tumor specificity and enables molecular-level characterization of tumor genetics. It demonstrates considerable advantages in detecting minimal residual disease (MRD), providing early warning of recurrence risk, and assessing treatment response. This review systematically examines the evolving roles and synergistic potential of traditional serum biomarkers and ctDNA in the diagnosis and management of CRC, analyzing their respective strengths and limitations to inform more precise and effective individualized monitoring strategies.

Keywords

Colorectal Cancer, Biomarkers Tumor, Circulating Tumor DNA

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌是目前全球健康面临的重大挑战，它是世界上最常见的癌症之一，也是国际上癌症相关死亡的第二大病因[1]。在我国近些年来结直肠癌的发病率和死亡率均呈现显著上升趋势，在全国的恶性肿瘤发病率中，结直肠癌由第四位上升至第二位；死亡率由第五位上升至第四位[2]。随着我国社会的人口老龄化，结直肠癌的疾病负担越来越重，形势严峻，对于结直肠癌的诊断与治疗至关重要。其中，作为传统的血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA24-2 与新一代的肿瘤标志物——ctDNA，共同在结直肠癌的辅助诊断、疗效评估及复发监测中发挥着各自的作用。本文旨在系统综述传统血清肿瘤标志物与循环肿瘤 DNA 在结直肠癌诊疗的发展及应用价值与局限性，并探讨其在临床实践中的联合应用价值，为更高效、精准的诊疗提供理论参考。

2. 传统血清肿瘤标志物与 ctDNA 的概述

2.1. CEA (Carcinoembryonic Antigen CEA)

CEA 是由科学家 Gold 与 Freedman 在 1965 年从结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原[3]，它是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白，分子量约为 18~20 万道尔顿。它属于免疫球蛋白超家族的一份子，在正常情况下 CEA 主要由胎儿的胃肠道、肝脏和胰腺等组织合成。由于基因调控，在胎龄约 6 个月后，其合成能力便开始逐步减弱，分泌量随之减少；出生后，CEA 的合成受到显著抑制，血清水平降至与成人一致，并在健康成年个体中持续维持极低水平(通常 < 5 ng/mL) [4]。现今的研究表明绝大

部分的癌变都是由于基因突变引起[5],当正常细胞发生癌变时,这一已经“关闭”的基因被重新激活,导致 CEA 异常生成,在血清中浓度升高。因此特性,CEA 被广泛的应用在临床实践中,主要作为消化道肿瘤的辅助诊断、疗效监测、复发预警和预后判断的血清肿瘤标志物。现有的检测技术包括两大类,化学发光免疫分析法(CCLIA)和电化学发光免疫分析法(ECLIA),是检测 CEA 最为广泛、技术成熟且性能经过充分验证的主流检测技术;血清或血浆是目前各种检测技术测定癌胚抗原浓度最常用的样本类型。其中,ECLIA 因其更高的灵敏度、更宽的线性范围以及高度的自动化,已成为许多大型医院和检验中心的优选方法。

2.2. CA19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9 CA19-9)

CA19-9 是全球范围内在怀疑胃肠道恶性肿瘤时,最为广泛的开展定量检测推定癌症抗原之一[6],在怀疑存在胃肠道恶性肿瘤时,常作为辅助诊断与病情监测的重要指标。1979 年,Tsinrong Lee [7]等学者从人结肠癌细胞株 SW1116 中分离出该物质,其核心成分为含唾液酸的神经节苷脂,本质属于唾液酸化的 Lewis 血型抗原,且与 Lewis 血型成分存在关联。因此,CA19-9 的合成依赖于 Lewis 抗原的表达。在 Lewis 血型阴性的个体中,由于其体内缺乏合成该抗原所需的酶学基础,即使罹患结直肠癌、胰腺癌或其他相关恶性肿瘤,其血清 CA19-9 水平也可能不升高或仅轻微增高,这一点在临床判读中需予以重视[8]。类似于 CEA,它主要是由人体的胰腺、胆管、胃、结肠和唾液腺等消化器官及呼吸道上皮、子宫内膜的上皮细胞表达。因此绝大部分健康人体内存在少量的 CA19-9,通常血清浓度 <37 U/mL。但是在一些病理情况下,CA19-9 水平可能有不同程度的升高。目前,临床上常用的结直肠癌相关血清肿瘤标志物,主要包括 CEA、CA19-9 和 CA24-2,其检测方法基本一致,主要借助 CLIA 或 ECLIA 平台完成,检测样本为患者血清或血浆,具有操作标准化、通量高、重复性好等优点。

2.3. CA24-2 (Carbohydrate Antigen CA24-2)

同样作为糖类抗原的家族成员,CA-242 是临床上在评估胰腺与结直肠恶性肿瘤时,常与 CEA 及 CA19-9 等肿瘤标志物联合检测的重要糖类抗原之一[9][10]。CA24-2 系指由瑞典学者 Lindholm 等人在 1985 年利用人结直肠癌细胞系 COLO 205,通过杂交瘤技术开发出的单克隆抗体所识别的一种肿瘤相关抗原。其化学本质为一种唾液酸化的鞘糖脂,与 CA19-9 相似,同属于唾液酸化的 Lewis 血型抗原家族,但由于在抗原决定簇上存在差异,使得 CA24-2 不受 Lewis 抗原的影响,这一结构上的细微差别,赋予了 CA242 独特的临床价值,它在一定程度上弥补了 CA19-9 的不足。CA24-2 在正常胰腺、结肠粘膜中含量低,它的产生与释放始于这些细胞的恶性转化,其特征是糖基化过程的紊乱。当正常的胰腺导管上皮或结直肠黏膜细胞发生癌变时,其内的糖基转移酶功能失常,导致细胞膜与黏蛋白上的糖链合成异常,具体表现为糖链末端的过度唾液酸化,从而形成可被 CA24-2 单克隆抗体识别的特异性抗原表位。这一抗原主要通过三种途径进入外周血液循环:其一,通过膜泡脱落,使携带 CA24-2 的细胞膜碎片或囊泡进入血液;其二,源于快速增殖肿瘤内部的细胞凋亡与坏死,导致细胞内容物,包括附着 CA24-2 的膜结构被直接释放;其三,在结直肠癌等腺癌中,CA24-2 作为异常糖链成分随恶变细胞所分泌的黏蛋白共同进入循环系统,最终共同成为可被检测到的血清学肿瘤标志物[11]。

2.4. ctDNA (Circulating Tumor DNA ctDNA)

ctDNA 作为新一代的肿瘤标志物,它的发现经过了漫长的阶段。最早在 1948 年,法国科学家 Mandel 和 Metais 在人类血浆中检测到了细胞外状态的核酸[12],为后来的研究奠定了重要基础。直到 1977 年,学者 Leon [13]等人不仅发现癌症患者血液中的循环 DNA 水平显著高于健康人群,同时还发现这些患者

在接受放射治疗后,其血清中的循环 DNA 水平会显著降低。这项发现将循环 DNA 与癌症这一病理状态联系起来,并且表明循环 DNA 的水平可能与肿瘤负荷有关,为后来将其用于疗效监测和预后评估打开了大门。Stroun 等人[14]在 1988 年发现癌症患者循环 DNA 的物理化学特性与健康个体不同,并基于此提出了这些 DNA 可能直接来源于肿瘤细胞的观点,但缺乏关键的分子证据,未能证明循环 DNA 中含有肿瘤特异性的基因突变,因而无法在分子水平上建立其与肿瘤的直接关联。研究的关键发生在 1994 年, Sorenson [15]等人针对胰腺癌患者的研究发现具有里程碑意义。他们在胰腺癌患者的血浆游离 DNA 中检测到了 KRAS 基因的点突变,并且该突变与患者自身肿瘤组织样本中的检测结果完全一致。这项研究在分子水平证实,血液中部分游离 DNA 直接来源于恶性肿瘤细胞,并携带其特有的基因突变。这一发现赋予了这些 DNA 片段作为癌症基因指纹的特性,从而将 ctDNA 作为一个具有明确肿瘤来源的独立概念,从广义的细胞游离 DNA (Cell-free DNA cfDNA)中清晰地区分出来。至此,ctDNA 的特异性身份得以正式确立。在 Sorenson 等人证实 ctDNA 的肿瘤来源后,该领域的研究重点转向如何将这一“基因指纹”转化为实用的临床工具。这一转化的核心挑战在于 ctDNA 在血液中含量极低,尤其在肿瘤的早期,因此对检测技术的灵敏度提出了极高要求。这一需求直接推动了数字 PCR 和高通量测序等分子检测技术的飞速发展,使得从血液中稳定、精准地捕获微量 ctDNA 成为可能。随着检测技术的成熟,以 ctDNA 分析为代表的液体活检技术应运而生并迅速发展。液体活检技术是目前肿瘤精准医疗领域的一项新兴手段。它主要通过捕获并分析血液、脑脊液、腹水等体液中与肿瘤相关的生物标志,来实现对肿瘤的无创或微创检测与监测[16]。与传统组织活检相比,液体活检技术的优势在于其无创性或微创性,仅需抽取少量体液,它能够克服肿瘤异质性,全面反映体内肿瘤病灶的总体信息。此外,由于其半衰期短及低创伤特性,液体活检允许更高频次的动态监测,并能及早预警复发风险。液体活检主要分析以下三类物质,包括 ctDNA、循环肿瘤细胞(CTC)及细胞外囊泡(EV) [17]。其中 ctDNA 是由肿瘤细胞释放进入血液循环系统的、携带了肿瘤基因组信息的细胞外 DNA 片段,它属于 cfDNA 的一部分,是 cfDNA 中的一个特定的、具有明确病理意义的子集。它是由恶性肿瘤细胞释放到血液循环中的一部分 DNA 片段。它并不具有细胞状态,存在于人血液、滑膜液和脑脊液等体液中。它的本质是源自肿瘤细胞的基因组 DNA 片段,在肿瘤细胞发生凋亡、坏死或通过外泌体等囊泡结构主动分泌后,被释放至外周血液循环中[17]。ctDNA 检测的本质实际上是从大量的 cfDNA 中,精准地捕捉并识别出来自肿瘤的突变信息,针对 ctDNA 的检测技术体系已日趋完善。微滴式数字 PCR 与磁珠乳化扩增技术能够实现超高灵敏度的突变检测(最低检测限达 0.01%的变异等位基因频率),在疗效评估和微小残留病灶监测中发挥着关键作用[18] [19]。而癌症个体化深度测序和标签扩增子深度测序通过优化的探针设计和高效的测序策略,在保持较高检测灵敏度的同时,实现了对多基因位点的同步分析。对于更广泛的基因组学研究需求,全外显子组测序和全基因组测序分别提供了编码区的系统性扫描和全基因组范围的综合分析能力。这些技术各具特色,在临床实践中形成了良好的互补协作模式。高灵敏度的靶向检测技术已成为常规临床监测的主要手段,而全景式扫描技术则为肿瘤基因组学研究和新型生物标志物发现提供了重要的技术支撑[17]。由于检测技术的飞速发展,使得对血液中痕量 ctDNA 的稳定、精准检测成为现实,并且有大量前瞻性临床研究验证了其于结直肠癌、胰腺癌、胃癌等多种肿瘤的诊断、治疗及预后的高度相关性[20]-[22],最终使 ctDNA 成为癌症诊疗中具有重要临床意义的生物标志物。

3. 传统血清肿瘤标志物及 ctDNA 的临床应用与局限

在当前传统医疗模式向精准肿瘤医疗模式的转换中,传统血清肿瘤标志物 CEA、ca19-9、ca24-2 由于检测成本相对较低、设备普及度高,在结直肠癌的诊疗中占据基础地位。但其单独检测的敏感度与特异性均存在一定局限性[23]-[25],一般不建议作为单一筛查工具。在结直肠癌患者的诊疗管理中,CA19-

9 和 CA24-常与 CEA 联合使用[26]-[28], 一项针对中国人群的荟萃分析显示[29], CEA、CA19-9 和 CA24-2 单独检测的综合受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.62、0.63 和 0.73, 灵敏度分别为 42%、27% 和 36%, 这表明单一标志物对结直肠癌的检测能力有限。然而, 当这三种标志物联合检测时, 可明显提高诊断准确性和灵敏度, [AUC: 0.92 (95% CI: 0.89~0.94), 灵敏度: 0.75 (95% CI: 0.65~0.83)], 这提示了联合检测在临床实践中的重要价值。但需注意的是, 该荟萃分析仅聚焦中国人群, 与 Stollberg 等[6]针对欧美人群的研究相比, 其联合检测灵敏度略低, 推测差异可能源于不同人群的遗传背景、饮食结构及结直肠癌病理亚型分布差异; 同时, 该研究未区分早期与中晚期结直肠癌患者的标志物表达差异, 而 Lee 等[24]研究指出, 早期结直肠癌患者中传统标志物联合检测的灵敏度不足 50%, 远低于中晚期患者, 这也暴露了传统血清标志物在早期结直肠癌筛查中的固有短板。此外, Hou 等[27]与 Gao 等[28]的研究均显示, CA24-2 在黏液腺癌患者中的阳性率显著低于腺癌患者, 而该荟萃分析未纳入病理亚型分层分析, 导致研究结论的普适性受到一定限制。另有研究也指出, CEA、CA242 与 CA19-9 联合检测不仅提升了敏感度, 也保持了较好的特异度[30]。联合检测在结直肠癌的机会性筛查和辅助诊断中具有重要意义, 特别是对于那些因各种原因无法立即接受肠镜检查的患者, 可提供一个初筛的参考依据。不过, 需要注意的是, 这些血清肿瘤标志物的升高并非结直肠癌的特异性表现, 某些良性疾病如消化道炎症、肝病等也可能导致其水平升高, 因此不能作为确诊的依据, 确诊仍需结合临床症状、体格检查、影像学评估及病理活检等多方面证据。在结直肠癌患者的疗效评估和复发监测中, 传统血清肿瘤标志物发挥着明确并且重要的作用。一项针对 185 例结直肠癌患者的研究显示, 通过对 CEA、CA19-9、CA242 和 CA724 进行联合监测, 可以有效地评估手术效果和预测术后转移与复发[31]。Lehtomäki 及张旭初[32] [33]等人的研究也证实了接受结直肠癌根治术的患者其术后 CEA、CA19-9、CA242 高表达与肿瘤残留及复发转移高度相关。此外, 传统肿瘤标志物在预后评估中也具有参考价值, 2023 年 Wang [9]等人的研究已证实, 术前 CEA 和 CA19-9 水平正常的结直肠癌患者, 其总生存期(Overall Survival OS)显著优于术前一指标升高的患者, 而术后 CEA、CA19-9 的持续升高或者未能降至正常水平与患者预后不良高度相关, 其水平变化可作为评估预后的重要参考之一。同时, CEA 和 CA19-9 的水平可能是结肠癌患者术后辅助治疗的高危因素, 对于术前 CEA 升高的 II 期结肠癌患者, 及时接受辅助治疗可有效改善预后。这些标志物的动态监测比单次绝对值具有更重要的临床意义。临床上常建议结直肠癌术后患者每 3~6 个月定期检测肿瘤标志物, 并在出现升高趋势时加强随访频率及随访检查项目, 即使影像学检查尚未发现明确病灶, 也应密切观察。ctDNA 作为新型的液体活检技术, 在结直肠癌的诊疗中展现出独特的潜力。与传统的血清肿瘤标志物相比, ctDNA 具有更高的肿瘤特异性, 能够提供关于肿瘤基因分型、克隆进化及治疗靶点的信息, 为结直肠癌的精准医疗提供了新途径。ctDNA 在早期结直肠癌检测中展现出优于传统血清肿瘤标志物的敏感性和特异性, 研究表明其对于 I~II 期结直肠癌的检测敏感性可达 84%~94%, 特异性也可达 90% [34], 远高于传统肿瘤标志物; 由于它的良好敏感特异性及无创性, 在未来有可能成为无法耐受结肠镜检查患者的重要补充检测手段, 并且成为结直肠癌筛查的重要组成部分。同时, ctDNA 液体活检能检测包括 KRAS、BRAF 在内的关键驱动基因突变, 并且检测结果与组织学活检结果高度一致[35] [36], 因此能为制定靶向治疗方案提供可靠的参考。在预后评估和复发风险分层方面, ctDNA 也显示出其优势。Nakamura [37]等人在 *nature* 中发表的研究中提到 MRD 窗口期 ctDNA 阳性患者的复发风险是 ctDNA 阴性患者的 15.75 倍(HR = 15.75, 95% CI = 12.59~19.68, $P < 0.0001$), 提示了 ctDNA 阳性的患者其复发风险显著高于 ctDNA 阴性患者。在对结直肠癌根治性切除术后微小残留病(MRD)的检测中, ctDNA 阳性是提示 MRD 存在的强有力指标, 与显著增高的复发风险相关。目前包括 NCCN、ESMO 等多个专家诊疗指南已明确表明了 ctDNA 与结直肠癌术后复发及生存结局的相关性[38] [39], 2025 版《CSCO 结直肠癌诊疗指南》[40]也将其作为术后随访的 III 级推荐。ctDNA 监测能比影像学检查平均提前数月预警复发[41], 为干预提供宝贵时间窗。尽

管如此, ctDNA 的临床应用仍面临局限。在 MRD 水平极低时, 灵敏度不足可能导致假阴性; 克隆性造血等干扰因素可能导致假阳性; 肿瘤自身释放生物学特性也限制了 ctDNA 的检测效能, 对于黏液腺癌或仅有肺部、腹膜转移的结直肠癌患者, 其肿瘤细胞释放 ctDNA 的量往往极低, 这是导致临床检测假阴性的关键病理因素, 也是目前 ctDNA 在特殊病理类型结直肠癌中应用受限的核心原因之一。有相关研究表明[42] [43], 黏液腺癌患者的 ctDNA 检测假阴性现象较为突出; 而合并肺部、腹膜转移的患者, 因肿瘤细胞受胸膜与腹膜包裹阻隔, ctDNA 释放进入外周血的能力明显减弱, 也会造成 ctDNA 检测假阴性比例显著升高。这一局限性目前尚未得到有效解决, 需结合影像学检查、组织活检等其他手段综合判断, 此外, 检测技术的标准化、高昂的成本以及基于大规模前瞻性研究的临床效用证据仍需进一步完善。综上, ctDNA 是传统肿瘤标志物的重要补充, 但其结果的解读必须结合所有临床表现综合判断, 对于其广泛应用仍需进一步研究发展, 目前尚不能取代组织病理学这一金标准。

4. 综合比较与应用

在结直肠癌的临床管理实践中, 传统血清肿瘤标志物与 ctDNA 能够构建起优势互补的应用模式。传统标志物尽管具备经济便捷的特点, 但其核心短板在于早期诊断的灵敏度与特异性均存在不足, 例如 CA19-9 在胰腺炎等良性疾病中的假阳性率可高达 35%。基于此, NCCN 指南明确表明, 传统标志物由于灵敏度与特异性的局限, 难以满足精准医疗的要求。与之相比, ctDNA 凭借其分子水平的高特异性, 在 MRD 监测与复发预警方面, 体现出优于 CEA 等传统肿瘤标志物的应用价值。不仅如此, ctDNA 能够较影像学检查平均提前数月实现复发预警, 为临床早期干预争取到了关键的时间窗口。二者联合应用的策略可显著提升临床效能, 当 ctDNA 与 CEA 联合检测时, 诊断性能得到大幅优化, 曲线下面积最高可达到 0.849 [37]。在治疗决策领域, 依据术后 ctDNA 状态开展的风险分层, 能够有效指导辅助化疗的精准实施, 既可以将术后接受化疗的患者比例从 28%降低至 15%, 又能保持无复发生存率的稳定, 达成了安全的降阶梯治疗目标。综上所述, 可将传统血清标志物作为经济便捷的常规监测与初步筛查工具, 而 ctDNA 则适用于精准的风险分层、MRD 监测以及疑难病例的诊疗决策制定。

5. 总结

传统血清肿瘤标志物凭借便捷性、经济性在结直肠癌的辅助诊断与疗效初步监测中仍有不可替代的价值, 但特异性低、灵敏度不足的缺陷限制了其在肿瘤精准诊疗中的应用。ctDNA 通过反应肿瘤特异性突变特征, 在早期诊断、微小残留监测、个体化治疗指导等方面展现出明显优势, 但受限于检测成本及检测手段标准化。近年来多项随机对照试验与荟萃分析已为其临床应用提供了高级别证据, 但现有研究仍存在诸多不足, 例如不同研究采用的 ctDNA 检测技术、临界值标准不统一, 导致研究结果难以横向比较; 针对黏液腺癌、特殊转移部位等特殊类型结直肠癌的 ctDNA 研究较为匮乏, 临床数据不足; 传统标志物与 ctDNA 联合检测的最佳方案尚未明确, 缺乏统一的临床应用指南。未来可依托大样本临床试验数据, 推广发展传统肿瘤标志物与 ctDNA 联合检测模式; 同时推进该检测技术标准化落地、降低检测成本, 进一步推动结直肠癌诊疗管理向精准化个体化医疗方向发展。

基金项目

承德市科技计划项目(202301A113)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Giaquinto, A.N., Sung, H. and Jemal, A. (2025) Cancer Statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 75, 10-45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>

- [2] 杨明, 张金珠, 王锡山. 全国肿瘤登记中心发布的 2013 年至 2022 年结直肠癌流行数据趋势解读[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2024, 13(3): 177-181.
- [3] Gold, P. and Freedman, S.O. (1965) Demonstration of Tumor-Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. *The Journal of Experimental Medicine*, **121**, 439-462. <https://doi.org/10.1084/jem.121.3.439>
- [4] Niedzielska, J. and Jastrzębski, T. (2025) Carcinoembryonic Antigen (CEA): Origin, Role in Oncology, and Concentrations in Serum and Peritoneal Fluid. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 3189. <https://doi.org/10.3390/jcm14093189>
- [5] Cosenza, M.R., Rodriguez-Martin, B. and Korbel, J.O. (2022) Structural Variation in Cancer: Role, Prevalence, and Mechanisms. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **23**, 123-152. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120121-101149>
- [6] Stollberg, S.M., Näpflin, M., Nagler, M., et al. (2023) Are Tumor Marker Tests Applied Appropriately in Clinical Practice? A Healthcare Claims Data Analysis. *Diagnostics*, **13**, Article 3379. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213379>
- [7] Lee, T., Teng, T.Z.J. and Shelat, V.G. (2020) Carbohydrate Antigen 19-9—Tumor Marker: Past, Present, and Future. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **12**, 468-490. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i12.468>
- [8] Luo, G., Jin, K., Deng, S., Cheng, H., Fan, Z., Gong, Y., et al. (2021) Roles of CA19-9 in Pancreatic Cancer: Biomarker, Predictor and Promoter. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1875**, Article 188409. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
- [9] Wang, R., Xu, B., Sun, M., Pang, X., Wang, X., Zhu, J., et al. (2023) Dynamic Monitoring of Serum CEA and CA19-9 Predicts the Prognosis of Postoperative Stage II Colon Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **49**, Article 107138. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107138>
- [10] Li, C., You, R., Liu, L., Li, Y., Pu, H., Lei, M., et al. (2023) Perioperative Changing Patterns and Longitudinal Trajectories of CA242 with Colorectal Cancer Prognosis: A Retrospective Longitudinal Cohort Study. *Science Bulletin*, **68**, 1875-1879. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.07.039>
- [11] 张军利, 徐蕾, 蒙露, 等. 糖组学在胰腺癌中的研究进展与应用[J]. 中华胰腺病杂志, 2025, 25(4): 316-320.
- [12] Mandel, P. (1948) Les acides nucleiques du plasma sanguin chez 1 homme. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*, **142**, 241-243.
- [13] Leon, S.A., Shapiro, B., Sklaroff, D.M., et al. (1977) Free DNA in the Serum of Cancer Patients and the Effect of Therapy. *Cancer Research*, **37**, 646-650.
- [14] Stroun, M., Anker, P., Maurice, P., Lyautey, J., Lederrey, C. and Beljanski, M. (2009) Neoplastic Characteristics of the DNA Found in the Plasma of Cancer Patients. *Oncology*, **46**, 318-322. <https://doi.org/10.1159/000226740>
- [15] Sorenson, G.D., Pribish, D.M., Valone, F.H., et al. (1994) Soluble Normal and Mutated DNA Sequences from Single-Copy Genes in Human Blood. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **3**, 67-71.
- [16] Yang, W., Ma, S.C., Fang, Z., et al. (2025) TP53-Centric ctDNA Complements PET/CT for Non-Invasive Assessment of Pathological Complete Response and Survival after Neoadjuvant Immunochemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **111**, 3256-3268. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002341>
- [17] Nikanjam, M., Kato, S. and Kurzrock, R. (2022) Liquid Biopsy: Current Technology and Clinical Applications. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>
- [18] Li, H., Jing, C., Wu, J., et al. (2019) Circulating Tumor DNA Detection: A Potential Tool for Colorectal Cancer Management. *Oncology Letters*, **17**, 1409-1416.
- [19] Patel, H., Okamura, R., Fanta, P., Patel, C., Lanman, R.B., Raymond, V.M., et al. (2019) Clinical Correlates of Blood-Derived Circulating Tumor DNA in Pancreatic Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0824-4>
- [20] Shah, D., Wells, A., Cox, M., Dawravoo, K., Abad, J., D'Souza, A., et al. (2025) Prospective Evaluation of Circulating Tumor DNA Using Next-Generation Sequencing as a Biomarker during Neoadjuvant Chemotherapy in Localized Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*, **281**, 997-1005. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000006209>
- [21] He, M., Ji, C., Li, Z., Chen, S., Gao, J., Shen, L., et al. (2025) Circulating Tumor DNA Predicts Clinical Benefits of Immune Checkpoint Blockade in HER2-Negative Patients with Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **28**, 872-885. <https://doi.org/10.1007/s10120-025-01621-x>
- [22] Tie, J., Wang, Y., Loree, J.M., et al. (2025) Circulating Tumor DNA-Guided Adjuvant Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized Phase 2/3 DYNAMIC-III Trial. *Nature Medicine*, **31**, 4291-4300.

- [23] Lee, J.O., Kim, M., Lee, J., Kim, Y., Lim, H., Kwon, Y., *et al.* (2023) Carbohydrate Antigen 19-9 Plus Carcinoembryonic Antigen for Prognosis in Colorectal Cancer: An Observational Study. *Colorectal Disease*, **25**, 272-281. <https://doi.org/10.1111/codi.16372>
- [24] Lee, T.H., Kim, J.S., Baek, S.J., *et al.* (2023) Diagnostic Accuracy of Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Detecting Colorectal Cancer Recurrence Depending on Its Preoperative Level. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **27**, 1694-1701. <https://doi.org/10.1007/s11605-023-05761-2>
- [25] Su, B.B., Shi, H. and Wan, J. (2012) Role of Serum Carcinoembryonic Antigen in the Detection of Colorectal Cancer before and after Surgical Resection. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 2121-2126. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2121>
- [26] Rao, H., Wu, H.M., Huang, Q.Y., Yu, Z.K. and Zhong, Z.X. (2021) Clinical Value of Serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2020.200828>
- [27] Hou, S., Jing, J., Wang, Y., *et al.* (2023) Evaluation of Clinical Diagnostic and Prognostic Value of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, and CA24-2 for Colorectal Cancer. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, **29**, 192-197.
- [28] Gao, Y., Wang, J., Zhou, Y., Sheng, S., Qian, S.Y. and Huo, X. (2018) Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2732. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21048-y>
- [29] 栗宇, 佟赫, 阴建, 等. 血清 CEA、CA19-9 和 CA242 检测在中国人群结直肠癌机会性筛查中应用的荟萃分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2024, 18(8): 601-608.
- [30] Luo, H., Shen, K., Li, B., Li, R., Wang, Z. and Xie, Z. (2020) Clinical Significance and Diagnostic Value of Serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 Levels in Colorectal Cancer. *Oncology Letters*, **20**, 742-750. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11633>
- [31] Yang, X.Q., Chen, C., Peng, C.W., *et al.* (2012) Carbohydrate Antigen 242 Highly Consists with Carbohydrate Antigen 19-9 in Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer: Study on 185 Cases. *Medical Oncology*, **29**, 1030-1036. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9967-z>
- [32] Lehtomäki, K., Heervä, E., Kellokumpu-Lehtinen, P., Mustonen, H., Salminen, T., Joensuu, H., *et al.* (2023) Transient Changes in Serum CEA, CA19-9, CRP, YKL-40, and IL-6 during Adjuvant Chemotherapy and Survival of Patients with Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6753. <https://doi.org/10.3390/ijms24076753>
- [33] 张旭初, 张建华, 王荣福, 等. 18F-FDG PET/CT 联合多种肿瘤标志物在结直肠中分化腺癌术后复发及转移中的应用价值[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(6): 1071-1077.
- [34] Bessa, X., Vidal, J., Balboa, J.C., Márquez, C., Duenwald, S., He, Y., *et al.* (2023) High Accuracy of a Blood ctDNA-Based Multimodal Test to Detect Colorectal Cancer. *Annals of Oncology*, **34**, 1187-1193. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3113>
- [35] Ciardiello, D., Boscolo Bielo, L., Napolitano, S., Martinelli, E., Troiani, T., Nicastro, A., *et al.* (2024) Comprehensive Genomic Profiling by Liquid Biopsy Captures Tumor Heterogeneity and Identifies Cancer Vulnerabilities in Patients with RAS/BRAFV600E Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer in the CAPRI 2-GOIM Trial. *Annals of Oncology*, **35**, 1105-1115. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2334>
- [36] Schulze, M., Wang, X.Z., Hamad, J., Quintanilha, J.C.F., Pasquina, L.W., Hopkins, J.F., *et al.* (2025) Real-World Genomic Landscape of Colon and Rectal Cancer. *FEBS Open Bio*, **15**, 674-685. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13957>
- [37] Nakamura, Y., Watanabe, J., Akazawa, N., Hirata, K., Kataoka, K., Yokota, M., *et al.* (2024) ctDNA-Based Molecular Residual Disease and Survival in Resectable Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, **30**, 3272-3283. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03254-6>
- [38] Bordeaux, J., Blitzblau, R., Aasi, S.Z., Alam, M., Amini, A., Bibee, K., *et al.* (2025) Dermatofibrosarcoma Protuberans, Version 1.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **23**, 1-7. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0001>
- [39] Cervantes, A., Adam, R., Roselló, S., Arnold, D., Normanno, N., Taïeb, J., *et al.* (2023) Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **34**, 10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
- [40] Lu, D., Dong, C., Wang, K., Ye, C., Chen, L., Yuan, Y., *et al.* (2025) Updates of CSCO Guidelines for Colorectal Cancer Version 2025. *Chinese Journal of Cancer Research*, **37**, 297-302. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2025.03.01>
- [41] Pantel, K. and Alix-Panabières, C. (2025) Minimal Residual Disease as a Target for Liquid Biopsy in Patients with Solid Tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 65-77. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00967-y>
- [42] Campos, P.V., Vázquez-Borrego, M.C., Martínez-Quintanilla, J., *et al.* (2024) Undetectable Circulating Tumor DNA

-
- Confirms the Inability of Pseudomyxoma Peritonei to Systemic Dissemination. *European Journal of Surgical Oncology*, **50**, Article 108395. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108395>
- [43] Sullivan, B.G., Lo, A., Yu, J., Gonda, A., Dehkordi-Vakil, F., Dayyani, F., *et al.* (2023) Circulating Tumor DNA Is Unreliable to Detect Somatic Gene Alterations in Gastrointestinal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*, **30**, 278-284. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12399-y>