

II/III期结直肠癌术后血清CEA变化与预后的相关性研究

乔建伟, 李伟杰, 高 池, 邵智慧*

华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

收稿日期: 2025年5月16日; 录用日期: 2025年6月9日; 发布日期: 2025年6月17日

摘 要

结直肠癌(CRC)是全球高发的恶性肿瘤之一, 术后复发是影响患者预后的重要因素。癌胚抗原(CEA)作为CRC临床管理中应用最广泛的肿瘤标志物, 其术后动态变化与肿瘤复发密切相关。本文通过综述现有研究, 系统探讨II/III期结直肠癌患者术后血清CEA水平的变化模式及其对肿瘤复发的预测价值, 分析其在临床应用中的实际价值, 并展望未来研究方向, 以期优化术后监测策略提供理论依据。

关键词

结直肠癌, 癌胚抗原, 术后监测, 肿瘤复发

A Study on the Correlation between Postoperative Changes in Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels and Prognosis in Patients with Stage II/III Colorectal Cancer after Surgery

Jianwei Qiao, Weijie Li, Chi Gao, Zhihui Tai*

College of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: May 16th, 2025; accepted: Jun. 9th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 乔建伟, 李伟杰, 高池, 邵智慧. II/III期结直肠癌术后血清CEA变化与预后的相关性研究[J]. 医学诊断, 2025, 15(3): 290-296. DOI: 10.12677/md.2025.153038

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequently occurring malignant tumors worldwide, and postoperative recurrence is a significant factor affecting patient prognosis. Carcinoembryonic antigen (CEA), as the most widely used tumor marker in the clinical management of CRC, is closely related to tumor recurrence through its dynamic changes postoperatively. This paper systematically reviews existing studies to explore the change patterns of postoperative serum CEA levels in patients with stage II/III colorectal cancer and their predictive value for tumor recurrence. It analyzes the practical value of CEA in clinical applications and prospects future research directions, aiming to provide a theoretical basis for optimizing postoperative monitoring strategies.

Keywords

Colorectal Cancer, Carcinoembryonic Antigen, Postoperative Monitoring, Tumor Recurrence

Copyright © 2025 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

根据中国癌症统计报告, 2020 年我国新发结直肠癌病例达 55.5 万例, 其中死亡病例为 28.6 万例, 发病率和死亡率在全部肿瘤中分别位居第 2 位和第 5 位[1]。据报道, 早期诊断的 CRC 患者 5 年生存率约为 90%, 而晚期诊断的患者 5 年生存率下降至 5%~10% [2]。目前公认的主要评判结肠直肠癌患者预后的标准是 TNM 分期[3], 但在临床实践中, 我们发现即使是相同分期的病人, 他们的预后情况也会有所不同。大约 15% 的 II 期患者和 30% 的 III 期患者即使在根治性切除术后也会复发[4] [5]。癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9 (CA19-9)是结直肠癌患者术前评估和术后随访的主要血清肿瘤标记物(STM)。一些重要的临床指南强烈推荐 CEA 作为预测 CRC 预后的关键生物标志物, 并明确指出, 在 CRC 患者接受根治性切除术后, 对 CEA 进行常规监测是极为必要的[6]。众多研究表明, 术后 CEA 水平对评估结肠手术切除后的预后具有重要价值[7]-[9]。本文就 CRC 术后血清 CEA 变化与临床预后的研究进展进行综述。

2. 结直肠癌的流行病学以及研究现状

2.1. 流行病学

结直肠癌是全球常见的癌症之一, 是在结直肠上皮中连续获得明确的基因突变后发生的一种异质性疾病。多种遗传因素与结直肠癌的发生发展有关, 包括 BRAF 突变、微卫星不稳定性(MSI)、KRAS 突变和 PIK3CA 突变[10]。2024 年发表的癌症统计数据表明, 由于对癌症预防方面的不足, 十大癌症中有 6 种发病率持续上升, 其中就包括结直肠癌, 并且在 50 岁以下的成年人中, 结直肠癌目前是男性癌症死亡的主要原因, 是女性癌症死亡的第二大原因(仅次于乳腺癌) [11]。由于其较高发病率和死亡率, 结直肠癌引起了公共卫生关注。CRC 的早期防治是一种兼具成本效益与抗癌效果的策略, 能有效降低医疗成本。在早期预防中, 除了正确的筛查措施外, 准确识别并远离危险因素同样至关重要[12]。统计结果表明, 结直肠癌的发病率和死亡率的地理差异与肿瘤危险因素的分分布密切相关, 大多数结直肠癌病例和死亡可能归因于一些可控因素, 包括饮食(29%)、缺乏运动(16%)、饮酒(13%)、吸烟(11%)和体重超标(5%) [13]。根据

统计数据, 结直肠癌在亚洲的发病率最高, 为 52.3%, 其次是欧洲(26.9%)、北美(9.3%)、拉丁美洲和加勒比地区(7%)、非洲(3.4%), 有 54.2% 的结直肠癌死亡发生在亚洲, 26.2% 发生在欧洲, 7.4% 发生在拉丁美洲和加勒比, 6.8% 发生在北美, 4.8% 发生在非洲[14]。总体而言, 不论是在我国还是全球范围内, CRC 的发病率和死亡率均位居前五[15], 对民众的生命健康构成了重大威胁, 并带来了沉重的疾病负担。根据当前疾病流行趋势分析, 中国在未来相当长时期内仍将面临 CRC 诊治的严峻挑战。为有效应对这一公共卫生问题, 亟需采取多维度防控策略: 首先应加强全民健康教育, 提升公众防癌意识; 其次要建立基于循证医学的精准早筛体系; 同时必须持续推进诊疗规范化建设; 最终构建具有中国特色的 CRC 综合防控体系。这些举措的协同实施将是降低我国 CRC 疾病负担的关键路径[16]。

2.2. 研究现状

CRC 的发展是一个从癌前病变逐渐演变为癌症的漫长过程, 因此, 深入探究 CRC 发病的驱动因素对于加强 CRC 的一级预防具有至关重要的意义[12]。结直肠癌的发生涉及多种基因和信号传导通路的相互作用, 但这其中复杂的机制仍不是很清楚[17]。几种遗传综合征与结直肠癌发病率升高相关, 其中包括家族性腺瘤性息肉病(FAP)、遗传性非息肉病性结直肠癌(Lynch 综合征)、MUTYH 基因突变相关的息肉病、Gardner 综合征、Turcot 综合征、幼年性息肉病综合征、Peutz-Jeghers 综合征和 Cowden 综合征[18]。虽然遗传因素在结直肠癌的发病中发挥着重要的作用, 但散在发生的病例也并不罕见, 并且这些病例可在腺瘤-癌序列这一途径中缓慢发展数年。约 10% 的腺瘤性息肉可演变为腺癌, 其风险与息肉大小成比例[19]。Wnt、表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、P53 和转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 信号通路突变累积可引起结直肠癌的发生、发展[20]-[24]。经典 Wnt 信号通路(也称为 Wnt/ β -catenin 信号通路)是公认的结肠癌驱动因子, 也是最具代表性的信号通路之一, 可以调控细胞的多能性, 决定细胞在发育过程中的分化命运及方向。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常活动可以促进癌细胞的增殖和分化, 在结直肠癌的发生和治疗反应中发挥着关键作用。EGFR 促进肿瘤发生涉及细胞周期失调、刺激细胞增殖和血管生成以及通过磷酸化和失活促凋亡 BCL-2 相关死亡启动子(BAD)蛋白可抑制细胞的凋亡。P53 是 TP53 基因编码的一种重要的肿瘤抑制蛋白。作为转录因子的 P53 可以结合特定的 DNA 反应元件, 从而参与细胞周期停滞、DNA 修复、细胞凋亡、衰老、铁死亡以及细胞代谢等生物过程。多项研究报道 P53 表达降低与结直肠癌奥沙利铂化疗耐药相关。实验表明, TGF- β 通过调节细胞因子的细胞环境和其他效应, 在癌症发生过程中发挥双重作用(在癌前细胞中是肿瘤抑制因子, 在癌细胞中是肿瘤促进因子) [25]。TGF- β 在肿瘤发生的早期阶段通过抑制增殖和诱导凋亡发挥其抑癌作用[26]。虽然近年来, 结直肠癌的治疗以手术切除为主合并术前放化疗、术后化疗、靶向免疫及多学科综合治疗等, 使多数结直肠癌患者受益, 但对于 II 期伴有危险因素以及 III 期的 CRC 患者而言, 即便应用了手术切除并联合术后放化疗这一综合治疗手段, 其 5 年生存率仍然处于较低水平, 这主要是由于术后肿瘤出现复发或转移, 成为了导致患者死亡的主要原因。因此, 对于已经接受了根治性手术的 CRC 患者而言, 进行精确的复发风险评估至关重要。

3. CEA 等生物标记物在临床中的应用

目前, 内镜检查因其高敏感性和特异性被视为 CRC 筛查的金标准, 但其作为侵袭性检查, 患者依从性往往较差。而肿瘤标志物则凭借其有效性、安全性和经济性, 成为结直肠癌诊断和监测疗效的理想工具。近年来, CRC 领域不断涌现出新型非侵袭性生物标志物, 涵盖 DNA (如突变和甲基化标记)、RNA (尤其是 microRNA) 以及蛋白质等。这些标志物在 CRC 的早期诊断中崭露头角, 为预后判断提供有力依据, 助力治疗方案的精准选择, 并且在预测疗效及监测复发方面发挥着至关重要的作用[27]。

结直肠癌是一种复杂多变的疾病，它的发生与癌基因的异常激活、突变，以及抑癌基因的失活和信号传导通路的异常有关。这种疾病的主要原因包括信号通路相关基因的突变和 DNA 的甲基化。值得注意的是，肿瘤组织细胞和肿瘤循环细胞会释放出带有突变的 DNA 到血液和粪便中。因为脱落的肿瘤细胞更容易出现在大肠或直肠，所以相比血液，粪便标本可能更适合用于结直肠癌的早期检测[27]。另外，miRNA 通过与多种转录物相结合，发挥着既致癌又抑癌的双重功能，深入参与癌症发病机制的调控过程。它特别在细胞迁移、侵袭和转移等关键环节发挥重要作用，同时与免疫系统相互作用，并影响血管生成，从而深刻影响 CRC 的疾病进展。值得注意的是，在血浆和粪便样本中，miRNA 展现出极高的稳定性，不受内源性 RNA 酶的降解影响。大量研究表明，miRNA 的异常表达在 CRC 的诊断、预后评估、治疗方案选择以及监测疾病复发等方面扮演着至关重要的角色。研究显示，miR-203 的高表达与 miR-4516 的低表达均与 TNM 分期、浸润程度、淋巴结转移及远处转移相关[28] [29]；同时，miR-21-5p 的高表达与 TNM 分期和淋巴结转移有关。这些指标通常预示着患者的整体生存率较低[29]。

此外还有学者指出微小残留病(MRD)可以揭示手术后体内残留有极少量的癌细胞[30]。这一发现对于识别那些在接受了根治性手术后仍面临高复发风险的患者至关重要。研究表明，MRD 不仅是 I-III 期结直肠癌和胃癌患者手术后复发的一个关键风险因素[31]-[33]，同样也对 IV 期患者具有预测价值[34]。循环肿瘤 DNA (ctDNA)是一种存在于外周血中的生物标志物，其半衰期极短，通常不到 1 小时[35]。尽管如此，手术后检测到的 ctDNA 为微小残留病灶(MRD)提供了重要证据。在针对转移性和复发性结直肠癌患者的临床研究发现，这类患者血液样本中 ctDNA 的浓度呈现出显著升高的态势[35] [36]。多项研究数据表明[37]，ctDNA 的高浓度状态并非偶然现象，而是与患者的不良预后存在紧密关联，高浓度的 ctDNA 在很大程度上预示着患者病情进展迅速、治疗反应欠佳，整体预后情况不容乐观。它反映出了癌症患者体内残留的肿瘤细胞活动，为医生制定后续治疗方案提供关键信息。但遗憾的是，高昂的检测费用使得许多患者难以承受，从而限制了 ctDNA 检测的普及。

在肿瘤标记物检测中，癌胚抗原(CEA)是广泛用于 CRC 患者术后的生物标志物。多项研究表明，术后 CEA 水平对 CRC 患者的预后具有重要的预测作用。Hiromichi 等[30]的研究中，将术后 4~8 周 CEA > 5 $\mu\text{g/L}$ 定义为 CEA 升高。经过 5 年的随访发现，术后 CEA 升高的患者中，有 48.8%出现了癌症复发。并且，在这些复发的患者中，61.9%是在 1 年内复发的。这一结果表明了术后 CEA 升高与癌症复发之间的密切关联。此外，Konishi 等[38]将术后 12 周的 CEA > 5 $\mu\text{g/L}$ 定义为 CEA 升高。他们发现，术后 CEA 升高的患者，在 3 年内的 RFS 率比术后 CEA 正常的患者要低 14.9%。这说明，术后 CEA 水平对于预测 CRC 患者的复发风险有很好的作用，可以作为预防复发的重要参考指标。世界各大权威指南，如国家综合癌症网络(NCCN) [39]和欧洲医学肿瘤学会(ESMO) [6]的指南，均推荐对 CRC 患者进行术前 CEA (pre-CEA)检测。CEA 的半衰期相对较短，约为 7 天[40]。这意味着，如果患者在手术后 CEA (post-CEA)水平仍然较高，可能表明体内存在 MRD。因此，术前和术后的 CEA 检测对于评估 CRC 患者的治疗效果和预测复发风险具有重要意义。

4. 术后 CEA 动态变化与预后的关联性

4.1. 术后早期 CEA 水平与复发风险

研究结果表明[41]，在针对相关患者群体的术后观察中，术后 1 个月时 CEA 水平若未能恢复至正常范围，这种情况与患者 3 年生存率降低之间存在着明显的关联。具体而言，在死亡组患者中，术后 CEA 水平呈现出显著上升的趋势，而存活组患者术后 1 个月的 CEA 水平则相对更接近正常范围。进一步分析发现，存活组患者的 ΔCEA (即术后 CEA 水平与术前 CEA 水平的差值)显著低于死亡组。这一差异提示， ΔCEA 有可能作为一个独立的预测指标，用于评估患者术后 3 年的生存情况，为临床医生在术后评估和

制定后续治疗方案时提供重要的参考依据。

4.2. CEA 变化趋势的动态监测价值

单次 CEA 检测在临床实践中虽被广泛应用,但其结果容易受到非肿瘤性生理或病理因素的显著干扰,例如炎症反应、吸烟习惯或肝功能异常等,这些因素可能导致 CEA 水平假性升高,从而影响肿瘤诊断的特异性。相比之下,通过动态监测 CEA 的连续变化趋势(如数值的持续上升、阶段性波动或平台期变化),能够更准确地反映肿瘤负荷的动态变化,显著提升预测效能。

以一项在英国进行的研究为例[42],该研究深入探讨了 CEA 水平变化趋势在肿瘤复发诊断中的应用价值,表明基于 CEA 水平的动态变化趋势,如连续上升或波动性升高,所构建的诊断模型在预测肿瘤复发方面的性能显著优于仅依赖单次检测阈值的判断方法。具体而言,通过分析 CEA 趋势所得出的诊断曲线下面积(AUC)值显著高于单次阈值判断的 AUC 值,前者 AUC 值超过 0.8,而后者则低于 0.7,这一结果充分说明了动态监测 CEA 变化趋势在肿瘤复发预测中的优越性。

4.3. CEA 联合其他标志物的应用

在临床肿瘤标志物检测领域,单一标志物检测往往存在一定局限性,难以全面、精准地反映肿瘤的发生、发展及复发情况。而通过联合多种标志物进行检测,能够充分利用不同标志物在肿瘤生物学特性上的互补性,从而有效弥补单一标志物的不足,提升诊断与监测的效能。其中,联合 CA19-9、CA-125 等标志物在弥补 CEA 的局限性方面展现出显著优势。

以临床常见的肿瘤复发监测为例,对于那些基线 CEA 水平正常的患者,仅依赖 CEA 进行监测往往难以准确捕捉到肿瘤复发的早期信号。然而,当联合 CA19-9 进行检测时,情况则得到了明显改善。一项针对此类患者的研究数据显示[43],单独使用 CEA 进行复发监测时,其敏感度仅为 41.3%,这意味着有相当一部分复发患者可能会被漏诊。而当采用 CEA 联合 CA19-9 的检测方案时,复发监测的敏感度显著提升至 49.2%。这一提升看似幅度不大,但在实际临床应用中,却意味着能够多检测出约 8%的复发患者,为患者争取到了宝贵的早期治疗时机,有助于提高患者的生存率和生活质量。

5. 小结

对结直肠癌患者的预后进行准确可靠的预测至关重要,目前 CEA 是结直肠癌术后随访、提示肿瘤有复发迹象的重要标志物,对于恶性肿瘤患者,在影像学检查未发现异常时,该指标已出现高表达[44]。II/III 期结直肠癌患者术后 CEA 的动态变化是评估复发风险及预后的重要指标。术后早期 CEA 水平、 Δ CEA 及变化趋势均与生存结局显著相关。但 CEA 也存在早期诊断敏感性低、特异性差、术后假性升高等的不足,我们要全面综合评估患者,以制定出最合理的诊疗措施,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] 中华医学会肿瘤学分会, 国家卫生健康委员会医政司. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 706-733.
- [2] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B. and Arnold, D. (2014) Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **25**, III1-III9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
- [3] Porschen, R., Bermann, A., Löffler, T., Haack, G., Rettig, K., Anger, Y., *et al.* (2001) Fluorouracil Plus Leucovorin as Effective Adjuvant Chemotherapy in Curatively Resected Stage III Colon Cancer: Results of the Trial AdjCCA-01. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 1787-1794. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.6.1787>
- [4] Steele, S.R., Chang, G.J., Hendren, S., Weiser, M., Irani, J., Buie, W.D., *et al.* (2015) Practice Guideline for the Surveillance of Patients after Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, **58**, 713-725.

- <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000410>
- [5] Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., *et al.* (2020) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 1-42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>
 - [6] Argilés, G., Tabernero, J., Labianca, R., Hochhauser, D., Salazar, R., Iveson, T., *et al.* (2020) Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **31**, 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
 - [7] Pu, H., Xie, P., Chen, Y., Zhao, Y., Ye, X., Lu, G., *et al.* (2021) Relationship between Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Prognosis of Patients with Stage I-III Rectal Cancer: A Retrospective Study of a Multicentre Cohort of 1022 Rectal Cancer Patients. *Cancer Management and Research*, **13**, 2643-2651. <https://doi.org/10.2147/cmar.s290416>
 - [8] Li, C., Zhang, D., Pang, X., Pu, H., Lei, M., Fan, B., *et al.* (2021) Trajectories of Perioperative Serum Tumor Markers and Colorectal Cancer Outcomes: A Retrospective, Multicenter Longitudinal Cohort Study. *eBioMedicine*, **74**, Article 103706. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103706>
 - [9] Kim, H.R., Joo, J.I., Lim, S.W. and Oh, B.Y. (2021) Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen Levels before and after Curative Surgery in Colon Cancer Patients. *Annals of Surgical Treatment and Research*, **100**, 33-39. <https://doi.org/10.4174/ast.2021.100.1.33>
 - [10] Islam, M.R., Akash, S., Rahman, M.M., Nowrin, F.T., Akter, T., Shohag, S., *et al.* (2022) Colon Cancer and Colorectal Cancer: Prevention and Treatment by Potential Natural Products. *Chemico-Biological Interactions*, **368**, Article 110170. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110170>
 - [11] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
 - [12] Brenner, H. and Chen, C. (2018) The Colorectal Cancer Epidemic: Challenges and Opportunities for Primary, Secondary and Tertiary Prevention. *British Journal of Cancer*, **119**, 785-792. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0264-x>
 - [13] 王锡山. 从中美结直肠癌流行病学特征看结直肠癌早诊早治的重要性[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2021, 10(1): 26-33.
 - [14] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
 - [15] Cao, W., Chen, H., Yu, Y., Li, N. and Chen, W. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001474>
 - [16] 黄理宾, 黄秋实, 杨烈. 全球及中国的结直肠癌流行病学特征及防治: 2022《全球癌症统计报告》解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(5): 530-537.
 - [17] Wang, Q., Zhou, Y., Zhou Ge, Y., Qin, G., Yin, T., Zhao, D., *et al.* (2022) Comprehensive Proteomic Signature and Identification of CDKN2A as a Promising Prognostic Biomarker and Therapeutic Target of Colorectal Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 7686-7697. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i22.7686>
 - [18] Valle, L., de Voer, R.M., Goldberg, Y., Sijns, W., Försti, A., Ruiz-Ponte, C., *et al.* (2019) Update on Genetic Predisposition to Colorectal Cancer and Polyposis. *Molecular Aspects of Medicine*, **69**, 10-26. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.03.001>
 - [19] Rawla, P., Sunkara, T. and Barsouk, A. (2019) Epidemiology of Colorectal Cancer: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Gastroenterology Review*, **14**, 89-103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
 - [20] Zhao, H., Ming, T., Tang, S., Ren, S., Yang, H., Liu, M., *et al.* (2022) Wnt Signaling in Colorectal Cancer: Pathogenic Role and Therapeutic Target. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01616-7>
 - [21] La Vecchia, S. and Sebastián, C. (2020) Metabolic Pathways Regulating Colorectal Cancer Initiation and Progression. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **98**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.018>
 - [22] Pabla, B. (2015) Colon Cancer and the Epidermal Growth Factor Receptor: Current Treatment Paradigms, the Importance of Diet, and the Role of Chemoprevention. *World Journal of Clinical Oncology*, **6**, 133-141. <https://doi.org/10.5306/wjco.v6.i5.133>
 - [23] Di, Y., Jing, X., Hu, K., Wen, X., Ye, L., Zhang, X., *et al.* (2023) The C-MYC-WDR43 Signalling Axis Promotes Chemoresistance and Tumour Growth in Colorectal Cancer by Inhibiting P53 Activity. *Drug Resistance Updates*, **66**, Article 100909. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2022.100909>
 - [24] Du, M., Chen, W., Zhang, W., Tian, X., Wang, T., Wu, J., *et al.* (2018) TGF- β Regulates the ERK/MAPK Pathway Independent of the SMAD Pathway by Repressing MiR-124 to Increase MALAT1 Expression in Nasopharyngeal

- Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **99**, 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.120>
- [25] David, C.J. and Massagué, J. (2018) Contextual Determinants of TGF β Action in Development, Immunity and Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 419-435. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0>
- [26] Peng, D., Fu, M., Wang, M., Wei, Y. and Wei, X. (2022) Targeting TGF- β Signal Transduction for Fibrosis and Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01569-x>
- [27] 刘锦燕, 郑戡鸣, 曹祎婕, 等. 结直肠癌诊断性生物标志物的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(9): 1592-1596.
- [28] Hur, K., Toiyama, Y., Okugawa, Y., Ide, S., Imaoka, H., Boland, C.R., *et al.* (2015) Circulating MicroRNA-203 Predicts Prognosis and Metastasis in Human Colorectal Cancer. *Gut*, **66**, 654-665. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308737>
- [29] Jin, X., Lu, S. and Wang, A. (2020) Expression and Clinical Significance of miR-4516 and miR-21-5p in Serum of Patients with Colorectal Cancer. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06715-6>
- [30] Sonoda, H., Yamada, T., Matsuda, A., Ohta, R., Shinji, S., Yokoyama, Y., *et al.* (2021) Elevated Serum Carcinoembryonic Antigen Level after Curative Surgery Is a Prognostic Biomarker of Stage II-III Colorectal Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2880-2887. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.041>
- [31] Tie, J., Cohen, J.D., Wang, Y., Christie, M., Simons, K., Lee, M., *et al.* (2019) Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1710-1717. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3616>
- [32] Reinert, T., Henriksen, T.V., Christensen, E., Sharma, S., Salari, R., Sethi, H., *et al.* (2019) Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients with Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1124-1131. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528>
- [33] Ko, K., Kananazawa, Y., Yamada, T., Kakinuma, D., Matsuno, K., Ando, F., *et al.* (2021) Methylation Status and Long-fragment Cell-Free DNA Are Prognostic Biomarkers for Gastric Cancer. *Cancer Medicine*, **10**, 2003-2012. <https://doi.org/10.1002/cam4.3755>
- [34] Iwai, T., Yamada, T., Takahashi, G., Takeda, K., Koizumi, M., Shinji, S., *et al.* (2020) Circulating Cell-Free Long DNA Fragments Predict Post-Hepatectomy Recurrence of Colorectal Liver Metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.010>
- [35] Diehl, F., Schmidt, K., Choti, M.A., Romans, K., Goodman, S., Li, M., *et al.* (2008) Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics. *Nature Medicine*, **14**, 985-990. <https://doi.org/10.1038/nm.1789>
- [36] Diehl, F., Schmidt, K., Durkee, K.H., Moore, K.J., Goodman, S.N., Shuber, A.P., *et al.* (2008) Analysis of Mutations in DNA Isolated from Plasma and Stool of Colorectal Cancer Patients. *Gastroenterology*, **135**, 489-498.E7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.039>
- [37] Bedin, C., Enzo, M.V., Del Bianco, P., Pucciarelli, S., Nitti, D. and Agostini, M. (2017) Diagnostic and Prognostic Role of Cell-Free DNA Testing for Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Cancer*, **140**, 1888-1898. <https://doi.org/10.1002/ijc.30565>
- [38] Konishi, T., Shimada, Y., Hsu, M., Tufts, L., Jimenez-Rodriguez, R., Cercek, A., *et al.* (2018) Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncology*, **4**, 309-315. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4420>
- [39] Engstrom, P.F., Arnoletti, J.P., Benson, A.B., *et al.* (2009) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **7**, 778-831.
- [40] Ito, K. (2002) Usefulness of Analytical CEA Doubling Time and Half-Life Time for Overlooked Synchronous Metastases in Colorectal Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **32**, 54-58. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyf011>
- [41] 张小丽, 马玉芳, 肖骁, 等. 直肠癌患者术后术前 CEA 差值与临床预后的相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 274-275.
- [42] Shinkins, B., Primrose, J.N., Pugh, S.A., Nicholson, B.D., Perera, R., James, T., *et al.* (2019) Serum Carcinoembryonic Antigen Trends for Diagnosing Colorectal Cancer Recurrence in the FACS Randomized Clinical Trial. *British Journal of Surgery*, **106**, 728-728. <https://doi.org/10.1002/bjs.11175>
- [43] Shen, D., Wang, X., Wang, H., Xu, G., Xie, Y., Zhuang, Z., *et al.* (2022) Current Surveillance after Treatment Is Not Sufficient for Patients with Rectal Cancer with Negative Baseline CEA. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 653-662.e3. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7101>
- [44] 李鹏昊, 郝敬鹏, 史刚刚, 等. 胸苷激酶 1、癌胚抗原和糖类抗原在结直肠肿瘤中的表达及临床意义[J]. 国际生物医学工程杂志, 2020, 43(4): 287-291.