

## • 临床研究 •

# 术前糖类抗原 19-9 与结直肠癌患者术后预后的关系

张礼, 燕锦<sup>△</sup>, 卢进, 金永东, 陈萍, 张轲, 易波, 李晓, 梅开, 张玉萍

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 肿瘤内科(张礼、卢进、金永东、陈萍、李晓、梅开、张玉萍), 胃肠外科(燕锦、张轲、易波)

**[摘要]** 目的: 评价术前糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)水平与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者术后预后的关系。方法: 收集 2010 年~2013 年在我院住院行手术治疗的 419 例 CRC 患者的临床资料。CA19-9 数据不服从正态分布, 故使用秩和检验分析 CA19-9 与 CRC 患者临床病理特征的关系; Kaplan-Meier 法绘制 CA19-9 与 CRC 患者预后关系的生存曲线, 生存曲线比较采用 Log-rank 检验; Cox 比例风险回归模型对预后进行单因素和多因素分析。结果: 术前 CA19-9 水平与 CRC 患者术后 TNM 分期、肿瘤最大横径、组织学类型、神经侵犯、转移情况有关(均  $P < 0.05$ )。术前 CA19-9 阳性患者较 CA19-9 阴性患者术后 5 年生存率明显下降(50.98% vs 77.14%), 中位生存期明显缩短(40.36 个月 vs 56.59 个月), 两组患者的术后生存曲线的差异有统计学意义( $\chi^2 = 23.501, P < 0.001$ )。将 419 例 CRC 患者按照肿瘤位置分层, 术前 CA19-9 阳性结肠癌患者的预后也不如术前 CA19-9 阴性结肠癌患者, 并且直肠癌患者中也有同样结果。多因素分析显示术前 CA19-9 水平为影响 CRC 患者术后预后的独立危险因素之一( $P = 0.033$ )。结论: 术前 CA19-9 水平可预测 CRC 患者预后, 术前 CA19-9 呈阳性的 CRC 患者手术后预后更差。术前 CA19-9 或可识别出 CRC 患者中肿瘤具有高侵袭性的群体, 从而有助于改善术后辅助治疗决策, 提高患者预后。

**[关键词]** 糖类抗原 CA19-9; 结直肠癌; 预后

**[中图分类号]** R735.3+5; R735.3+6; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.03.004

**引文格式:** Zhang L, Yan J, Lu J, et al. Relationship between preoperative CA19-9 level and postoperative prognosis in patients with colorectal cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(3):207-213. [张礼, 燕锦, 卢进, 等. 术前糖类抗原 19-9 与结直肠癌患者术后预后的关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(3):207-213.]

## Relationship between Preoperative CA19-9 Level and Postoperative Prognosis in Patients with Colorectal Cancer

Zhang Li, Yan Jin, Lu Jin, Jin Yongdong, Chen Ping, Zhang Ke, Yi Bo, Li Xiao, Mei Kai, Zhang Yuping

Department of Medical Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Li, Lu Jin, Jin Yongdong, Chen Ping, Li Xiao, Mei Kai, Zhang Yuping); Gastrointestinal Surgery Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Yan Jin, Zhang Ke, Yi Bo)

**Corresponding author:** Yan Jin, E-mail: yanjin\_1111@163.com

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the relationship between the preoperative carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level and postoperative prognosis in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods:** Clinical data of 419 CRC patients who were hospitalized in our hospital from 2010 to 2013 were collected. Rank sum test was used to analyze the relationship between the

CA19-9 level and the clinicopathological characteristics of CRC patients, as CA19-9 data were not normally distributed. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve indi-

**[收稿日期]** 2019-12-25 **[修回日期]** 2020-05-27

**[通讯作者]** <sup>△</sup>燕锦, E-mail: yanjin\_1111@163.com

ating the relationship between the CA19-9 level and the prognosis of CRC patients. Log-rank test was used for the comparison of survival curves. The Cox proportional risk regression model was used to analyze patients' prognosis. **Results:** Preoperative CA19-9 level was related to TNM stage, maximum tumor diameter, histological type, nerve invasion and metastasis ( $P < 0.05$ ). The 5-year survival rate of CA19-9 positive patients before operation was significantly lower than that of CA19-9 negative patients (50.98% vs 77.14%), and the median survival time of the former was significantly shorter than that of the latter (40.36 months vs 56.59 months). There was a significant difference in the postoperative survival between the two groups ( $\chi^2 = 23.501$ ,  $P < 0.001$ ). 419 CRC patients were stratified according to tumor sites. The prognosis of patients with CA19-9 positive colon cancer before operation was not as good as that of patients with CA19-9 negative colon cancer before operation, and similar result was obtained in rectal cancer patients. Multivariate analysis showed that preoperative CA19-9 level was one of the independent risk factors for postoperative prognosis of CRC patients ( $P = 0.033$ ). **Conclusion:** CA19-9 level before operation can predict the prognosis of CRC patients. The prognosis of CA19-9 positive CRC patients before operation is worse. CA19-9 may identify a highly invasive group of CRC patients before operation, and help to improve the decision-making of postoperative adjuvant treatment, so as to improve the prognosis of patients.

[Key words] CA19-9; Colorectal cancer; Prognosis

目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)最常使用的两种肿瘤标志物为癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原 CA19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)。美国临床肿瘤学会推荐将 CEA 用于 CRC 术前分期、治疗以及随访<sup>[1]</sup>; 欧洲肿瘤医学学会则认为 CEA 是 II 期 CRC 患者复发的危险因素之一<sup>[2]</sup>。然而, CA19-9 在 CRC 的临床价值未被肯定。全球各国多数研究<sup>[3-10]</sup>认为 CA19-9 和 CEA 水平在 CRC 上可评估靶向治疗和化疗疗效, 可提示复发和转移, 可作为预后监测指标。但也有一些小样本研究<sup>[11-12]</sup>认为 CA19-9 在 CRC 临床运用中没有优势, 不能预测 CRC 的复发、转移与预后。鉴于 CA19-9 的作用尚存在争议, 且以上研究多为 CA19-9 联合 CEA、CA125、CA72-4 等肿瘤标志物的共同作用, 缺乏仅针对 CA19-9 的相关临床研究。为证实术前 CA19-9 水平在 CRC 术后预后的单独作用, 故开展此临床研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2010 年~2013 年在我院胃肠外科接受手术治疗且具备完整临床病理资料的原发 CRC 患者, 排除双原发或有其他类型恶性肿瘤者, 符合标准的 CRC 患者共计 419 例。CRC 患者术后规律随访, 随访时间范围: 0.13~65.13 月, 中位随访时间: 34.33 月。419 例 CRC 患者中男性多于女性, 比例: 1.3:1, 女性 182 人(43.4%), 男性 237 人(56.6%); 中位年龄为 57 岁, 年龄范围 23~84 岁。44 岁及以下患者有 80 例(19.1%); 45 岁至 59 岁患者有 164 例(39.1%); 60 岁及以上患者有 175 例(41.8%), 高

龄患者占比较大。419 例 CRC 患者中以直肠(65.9%)、腺癌(88.3%)、中分化(56.3%)以及 III 期患者(38.2%)较多。

### 1.2 观察指标及检测方法

术前 CA19-9 为观察指标, 使用化学发光法测定, 正常参考值为 0~35 U/mL。若检测结果 > 35 U/mL, 定义为 CA19-9 水平升高; 若 CA19-9 ≤ 35 U/mL, 为 CA19-9 水平正常。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析, CA19-9 数据不服从正态分布, 秩和检验分析 CA19-9 与 CRC 患者临床病理特征关系; Kaplan-Meier 法绘制 CA19-9 与 CRC 预后关系的生存曲线, 生存曲线比较采用 Log-rank 检验; Cox 比例风险回归模型对预后进行单、多因素分析。将可能影响 CRC 患者预后的因素作为变量, 纳入 Cox 单因素分析中, 得出影响患者 5 年生存期的危险因素, 再将这些危险因素, 纳入 Cox 多因素回归分析模型中, 得出影响患者 5 年生存期的独立危险因素。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CA19-9 与 CRC 患者临床病理特征之间的关系

419 例 CRC 患者 CA19-9 范围为 0.50~640.39 U/mL, 中位数为 32.90 U/mL。术前 CA19-9 水平与 CRC 患者术后 TNM 分期( $P < 0.001$ )、肿瘤最大横径( $P < 0.001$ )、组织学类型( $P = 0.010$ )、神经侵犯( $P = 0.006$ )、转移情况( $P < 0.001$ )均有关, 与性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、脉管侵犯无关(均  $P > 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 CA19-9 与结直肠癌患者临床病理特征之间的关系

Table 1. Relationship between CA19-9 and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer Patients

Variable	N	Median CA199 level (U/mL)	P
Sex			
Male	237	9.62 (1 ~ 640.39)	0.293
Female	182	9.46 (0.50 ~ 480.47)	
Age (year)			
≤44	80	9.86 (1 ~ 401)	0.303
45 ~ 59	164	9.11 (0.50 ~ 640.39)	
≥60	175	9.84 (1.99 ~ 480.47)	
TNM stage			
I	63	6.64 (1.99 ~ 320.96)	<0.001
II	131	8.11 (0.50 ~ 640.39)	
III	160	10.11 (1 ~ 340.65)	
IV	65	23.29 (1 ~ 480.47)	
Tumor site			
Right colon	42	9.02 (1.99 ~ 480.47)	0.568
Transverse colon	17	13.05 (0.50 ~ 118.16)	
Descending colon	23	18.58 (1.99 ~ 640.39)	
Sigmoid colon	61	9.54 (1.99 ~ 401)	
Rectum	276	9.49 (1 ~ 450.82)	
Tumor size (cm)			
<5	183	8.35 (1 ~ 401)	<0.001
≥5	236	10.80 (0.50 ~ 640.39)	
Histological type			
Adenocarcinoma	370	9.39 (0.50 ~ 450.82)	0.010
Mucinous adenocarcinoma	44	16.57 (2.73 ~ 640.39)	
Others	5	4.95 (1 ~ 19.12)	
Degree of differentiation			
Highly differentiated	105	8.36 (1 ~ 419.10)	0.710
Moderately differentiated	236	9.27 (0.50 ~ 450.82)	
Poorly differentiated	43	12.33 (1.99 ~ 377.03)	
Unclear	35	11.39 (1 ~ 640.39)	
Vascular invasion			
Positive	56	10.44 (1 ~ 377.03)	0.620
Negative	363	9.43 (0.50 ~ 640.39)	
Nerve invasion			
Positive	51	13.02 (1 ~ 401)	0.006
Negative	368	9.27 (0.50 ~ 640.39)	
Metastasis			
Negative	194	7.61 (0.50 ~ 640.39)	<0.001
Lymph node metastasis	160	10.28 (1 ~ 340.65)	
Distant metastasis	15	57.85 (4.82 ~ 419.10)	
Both	50	20.08 (1 ~ 480.47)	

## 2.2 CA19-9 与 419 例 CRC 患者预后之间的关系

419 例 CRC 患者总体 5 年生存率为 73.55% ,

总体中位生存期为 54.78 个月 (52.73 ~ 56.82 个月)。419 例 CRC 患者中,CA19-9 阴性的患者术后 5 年生存率为 77.14% ,术后中位生存期为 56.59 个

月;CA19-9 阳性的患者术后 5 年生存率为 50.98%, 术后中位生存期为 40.36 个月。CA19-9 阳性患者较 CA19-9 阴性患者术后 5 年生存率明显下降、中位

生存期明显缩短,Log-rank 检验结果显示,两组患者的术后生存曲线存在显著的统计学差异( $\chi^2 = 23.501, P < 0.001$ ), 详见图 1。

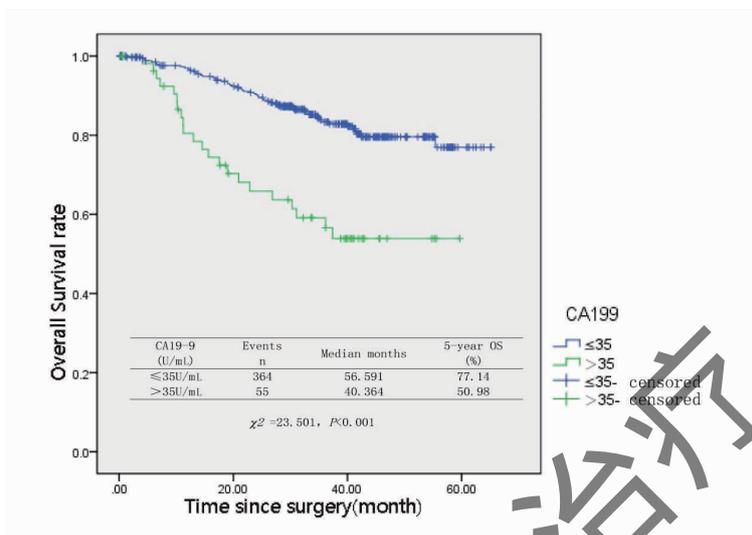


图 1 不同 CA19-9 水平的结直肠癌患者的术后生存曲线

Figure 1. Postoperative Overall Survival of Patients with Colorectal Cancer at Different CA19-9 Levels

为进一步排除肿瘤部位带来的影响,将 419 例 CRC 患者按照肿瘤位置进行分层分析。143 例结肠癌中, CA19-9 阴性的患者术后 5 年生存率为 68.37%, 术后中位生存期为 52.43 个月;CA19-9 阳性的患者术后 5 年生存率为 43.64%, 术后中位生存期为 36.35 个月。CA19-9 阳性的结肠癌患者较 CA19-9 阴性的结肠癌患者术后 5 年生存率下降、中位生存期缩短,Log-rank 检验结果显示,两组患者的术后生存曲线存在显著的统计学差异( $\chi^2 = 11.550,$

$P < 0.001$ ), 详见图 2。276 例直肠癌中, CA19-9 阴性的患者术后 5 年生存率为 80.52%, 术后中位生存期为 57.48 个月;CA19-9 阳性的患者术后 5 年生存率为 56.40%, 术后中位生存期为 40.77 个月。CA19-9 阳性的直肠癌患者较 CA19-9 阴性的直肠癌患者术后 5 年生存率下降、中位生存期缩短,Log-rank 检验结果显示,两组患者的术后生存曲线存在显著的统计学差异( $\chi^2 = 10.353, P = 0.001$ ), 详见图 3。

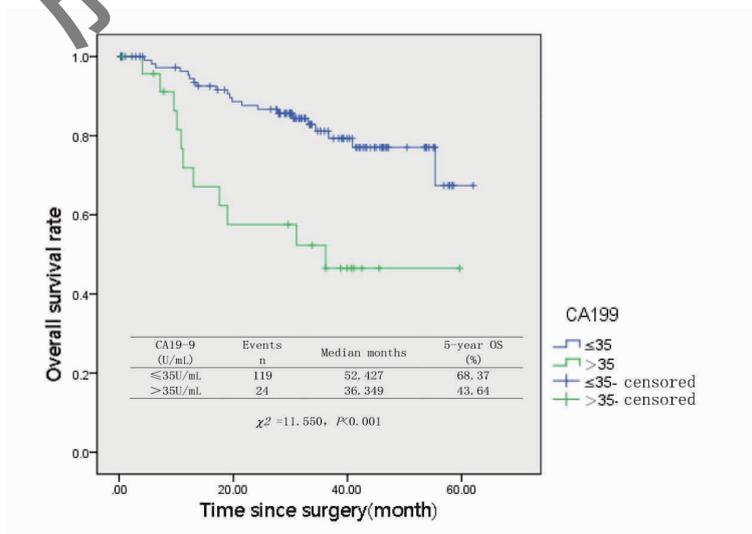


图 2 不同 CA19-9 水平的结肠癌患者的术后生存曲线

Figure 2. Postoperative Overall Survival of Patients with Colon Cancer at Different CA19-9 Levels

Cox 比例风险回归模型对 419 例 CRC 患者预后进行单、多因素分析。单因素分析显示,影响 419 例 CRC 患者术后预后的因素有:术前是否发生肠梗阻、是否神经侵犯、TNM 分期(I~II 期/III~IV 期)、N 分期(是否存在淋巴结转移)、M 分期(是否存在远处转移)、肿瘤最大横径(<5 cm 或 ≥5 cm)、CA19-9(阴性或阳性)(均  $P < 0.05$ )。多因素分析

显示:术前是否合并肠梗阻( $P = 0.049$ )、肿瘤最大横径(<5 cm 或 ≥5 cm)( $P = 0.006$ )、N 分期(是否存在淋巴结转移)( $P < 0.001$ )、M 分期(是否存在远处转移)( $P < 0.001$ )、CA19-9 水平(阴性或阳性)( $P = 0.033$ )为影响 CRC 患者手术后预后的独立危险因素(表 2、3)。

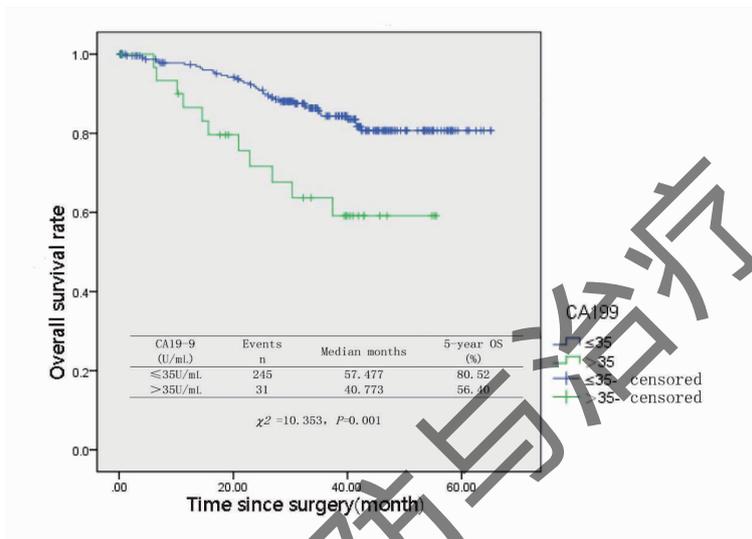


图 3 不同 CA19-9 水平的直肠癌患者的术后生存曲线

Figure 3. Postoperative Overall Survival of Patients with Rectal Cancer at Different CA19-9 Levels

表 2 419 例结直肠癌患者手术后预后的单因素分析结果

Table 2. Univariate Analysis of Postoperative Prognosis of 419 Patients with Colorectal Cancer

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	HR 95% CI	P
Preoperative intestinal obstruction (no/yes)	0.972	0.248	15.342	2.644	1.625 ~ 4.301	<0.001
Nerve invasion (no/yes)	0.888	0.282	9.883	2.429	1.397 ~ 4.225	0.002
TNM stage (I-II/III-IV)	1.132	0.150	56.931	3.102	2.311 ~ 4.162	<0.001
N stage (N - /N +)	1.790	0.286	39.108	5.987	3.417 ~ 10.492	<0.001
M stage (M - /M +)	1.936	0.228	72.307	6.928	4.434 ~ 10.823	<0.001
Tumor size (<5 cm/≥5 cm)	0.132	0.040	11.080	1.141	1.056 ~ 1.233	0.001
CA199 (negative/positive)	0.004	0.001	37.572	1.004	1.003 ~ 1.006	<0.001

表 3 419 例结直肠癌患者手术后预后的多因素分析结果

Table 3. Multivariate Analysis of Postoperative Prognosis of 419 Patients with Colorectal Cancer

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	HR 95% CI	P
Preoperative intestinal obstruction (no/yes)	0.565	0.287	3.882	1.760	1.003 ~ 3.090	0.049
Tumor size (<5 cm/≥5 cm)	0.146	0.054	7.460	1.158	1.042 ~ 1.286	0.006
N stage (N - /N +)	0.809	0.162	25.026	2.247	1.636 ~ 3.085	<0.001
M stage (M - /M +)	1.047	0.277	14.306	2.849	1.656 ~ 4.900	<0.001
CA199 (negative/positive)	0.003	0.001	4.540	1.003	1 ~ 1.005	0.033

### 3 讨论

世界卫生组织国际癌症研究中心的数据显示 2018 年全球 CRC 的发病率和死亡率排名第 3 位、第 2 位<sup>[13]</sup>；我国肿瘤登记中心的数据显示 2015 年我国 CRC 发病率和死亡率排名第 3 位、第 5 位<sup>[14]</sup>，CRC 的发病率和死亡率均较往年升高。为优化治疗策略，提高 CRC 患者预后，需要一种简单、无创以及成本低廉的可靠指标来预测复发、转移以及预后。CA19-9 由 Koprowski 等<sup>[15]</sup>于 1979 年发现，它是一种由糖基化细胞外 MUC1 蛋白表达的抗原，通过间接增强细胞粘附<sup>[16]</sup>、帮助肿瘤细胞诱导血小板聚集<sup>[17]</sup>以及促进血管生成<sup>[18]</sup>，在肿瘤侵袭中发挥重要作用。

本研究 419 例患者中 CA19-9 阳性患者 55 例，阳性率 13.13%，同之前研究<sup>[19]</sup>基本一致。本研究发现 CA19-9 水平与 CRC 患者术后 TNM 分期、肿瘤最大横径、组织学类型、神经侵犯、转移情况有关( $P$ 均 $<0.05$ )，其中随着术后病理分期越晚，患者 CA19-9 中位数越高，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )；肿瘤体积越大，患者 CA19-9 中位数越高，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )；组织学类型为黏液腺癌的患者 CA19-9 中位数(16.57 U/mL)明显高于腺癌患者(9.39 U/mL)，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )，提示 CA19-9 水平高者，肿瘤含黏液可能性大；相比于无神经侵犯的患者(9.27 U/mL)，存在神经侵犯的患者 CA19-9 中位数(13.02 U/mL)升高，差异有统计学意义( $P = 0.006$ )；存在远处转移以及淋巴转移的患者，CA19-9 水平明显高于无转移者，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。国内 Zhang 等<sup>[20]</sup>分析 303 例患者发现 CA19-9 水平与 N 分期相关( $P = 0.009$ )，但未发现与 T 分期相关( $P = 0.226$ )；国内 Wang 等<sup>[10]</sup>分析 2 825 例 CRC 患者，显示 CA19-9 水平与 TNM 分期相关( $P = 0.023$ )，但与肿瘤位置( $P = 0.424$ )、肿瘤最大横径( $P = 0.492$ )、T 分期(肿瘤浸润深度)( $P = 0.164$ )、N 分期( $P = 0.111$ )无关；Shibutani 等<sup>[3]</sup>分析 238 例 II 期肠癌患者发现 CA19-9 水平与 T 分期有关( $P = 0.006$ )，但与肿瘤最大横径( $P = 0.518$ )、脉管侵犯( $P = 0.335$ )无关。此外，Shin 等<sup>[19]</sup>发现 CA19-9 水平高的 CRC 患者腹膜转移发生率(18.4%)，明显高于 CA19-9 正常者(7.1%)( $P < 0.001$ )。综上，术前 CA19-9 水平与 CRC 患者临床病理的相关性尚存在一定程度争议，还需更大样本量的临床研究加以佐证。

进一步分析 CA19-9 与预后的关系，本研究结果显示术前 CA19-9 阳性的 CRC 患者预后差于 CA19-9 阴性的患者，同时首次将患者按照肿瘤部位分层，分析 CA19-9 与结肠癌、直肠癌的预后关系。多因素分析显示术前 CA19-9 水平是 CRC 患者手术后预后的独立危险因素之一，这与目前国内外其他研究结果一致。韩国的一项大样本量临床研究<sup>[19]</sup>纳入 4 794 例 CRC 患者，发现术前 CA19-9 水平升高者 5 年生存率 79.7%、5 年无病生存率 70.2%，CA19-9 水平正常者 5 年生存率 91.9%、5 年无病生存率 82.7%，差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。CA19-9 水平影响 CRC 患者生存率以及无病生存率。多项日本研究<sup>[21-23]</sup>发现 CA19-9 水平是转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者独立预后因素之一。Hidaka 等<sup>[22]</sup>收集 82 例年龄大于 74 岁的 mCRC 患者的临床资料，分析发现高 CA19-9 中位总生存期明显缩短(8.5 个月 vs 19.2 个月， $P = 0.0059$ )；多因素显示 CA19-9 是老年 mCRC 患者预后的独立危险因素之一。本研究选择的是可手术切除的 CRC 患者，大部分分期较早，同样得到此结果。

CA19-9 与 CRC 预后密切相关，那如何应用于临床实践中呢？最新研究<sup>[20]</sup>显示：CA19-9 水平升高，患者预后更差，但 CA19-9 水平升高术后行辅助化疗可获得更好的总生存期、无病生存期( $P < 0.001$ 、 $P = 0.016$ )。挪威学者 Thomsen 等<sup>[24]</sup>对 545 例 mCRC 进行预后分析显示，在 BRAF 基因突变的患者中，CA19-9 水平升高更能提示患者预后不良( $HR = 4.35$ ， $P = 0.003$ )；CA19-9 可能识别出 BRAF 突变的 mCRC 患者中预后较差的一个群体。本研究也发现术前 CA19-9 阳性的 CRC 患者，术后预后更差。术前 CA19-9 水平可能帮助临床工作者在可手术切除的 CRC 患者中筛选出一个具有高侵袭性的群体，改善术后辅助治疗决策如选用高强度辅助化疗方案、增加辅助化疗周期数、增加随访次数等，从而提高患者预后。

综上所述，术前 CA19-9 水平是影响 CRC 患者术后预后的独立危险因素之一，术前 CA19-9 阳性的 CRC 患者，无论结肠癌、直肠癌，患者预后更差。本研究剔除其余肿瘤标志物，单独探讨 CA19-9 的作用，并且将患者进行分层分析，使用多因素分析控制混杂偏倚，得到了有一定说服力的研究结果。但本研究为单中心、样本量不大，研究结果有一定的缺陷，还需要未来多中心、大样本量的研究来进一步探讨。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[ 参考文献 ]

[ 1 ] Locker GY, Hamilton S, Harris J, *et al.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24 : 5313-5327.

[ 2 ] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, *et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making [J]. Ann Oncol, 2012, 23 : 2479-2516.

[ 3 ] Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, *et al.* Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2014, 34 : 3753-3758.

[ 4 ] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, *et al.* Cancer antigens (CEA and CA 19-9) as markers of advanced stage of colorectal carcinoma[J]. Med Arch, 2013, 67(6) : 397-401.

[ 5 ] Pesta M, Kucera R, Topolcan O, *et al.* Plasma microRNA levels combined with CEA and CA19-9 in the follow-up of colorectal cancer patients[J]. Cancers, 2019, 11(6) : 864-879.

[ 6 ] Ushigome M, Shimada H, Miura Y, *et al.* Changing pattern of tumor markers in recurrent colorectal cancer patients before surgery to recurrence : Serum p53 antibodies, CA19-9 and CEA[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(4) : 622-632.

[ 7 ] Zheng CX, Zhan WH, Zhan JZ, *et al.* The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(3) : 431-434.

[ 8 ] Lalosevic MS, Stankovic S, Stojkovic M, *et al.* Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? [J]. Hell J Nucl Med, 2017, 20(1) : 41-45.

[ 9 ] Kim NH, Lee MY, Park JH, *et al.* Serum CEA and CA 19-9 Levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia [J]. Yonsei Med J, 2017, 58(5) : 918-924.

[ 10 ] Wang JT, Wang X, Yu FD, *et al.* Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients[J]. Int J Clin

Exp Pathol, 2015, 8(11) : 14853-14863.

[ 11 ] Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K, *et al.* Clinical significance of CEA and CA 19-9 in post operative follow-up of colorectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17 : 2349-2356.

[ 12 ] Morita S, Nomura T, Fukushima Y, *et al.* Does serum CA 19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? [J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47 : 227-232.

[ 13 ] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6) : 394-424.

[ 14 ] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1) : 19-28.

[ 15 ] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, *et al.* Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies [J]. Somatic Cell Genet, 1979, 5(6) : 957-971.

[ 16 ] Stikma J, Grootendorst DC, Vanderlinden PW. CA19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(4) : 239-244.

[ 17 ] Martini F, Guadagni F, Lenti L, *et al.* CA19-9 monosialoganglioside content of human colorectal tumor cells correlates with tumor cell-induced platelet aggregation [J]. Anticancer Res, 2000, 20(3A) : 1609-1614.

[ 18 ] Ballehaminna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal [J]. J Gastrointest Oncol, 2012, 3 : 105-119.

[ 19 ] Shin JK, Kim HC, Lee WY, *et al.* High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis [J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 96(3) : 107-115.

[ 20 ] Zhang LN, OuYang PY, Xiao WW, *et al.* Elevated CA19-9 as the most significant prognostic factor in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Medicine, 2015, 94(45) : e1793.

[ 21 ] Hashizume R, Kawahara H, Ogawa M, *et al.* CA19-9 concentration after first-line chemotherapy is prognostic predictor of metastatic colon cancer [J]. In vivo (Athens, Greece), 2019, 33(6) : 2087-2093.

[ 22 ] Hidaka E, Maeda C, Nakahara K, *et al.* High serum CA19-9 concentration predicts poor prognosis in elderly patients with stage IV colorectal cancer [J]. Gastrointest tumors, 2019, 5(3-4) : 117-124.

[ 23 ] Narita Y, Taniguchi H, Komori A, *et al.* CA19-9 level as a prognostic and predictive factor of bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(2) : 409-416.

[ 24 ] Thomsen M, Skovlund E, Sorbye H, *et al.* Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in metastatic colorectal cancer: A BRAF-mutant subset with high CA 19-9 level and poor outcome [J]. Br J cancer, 2018, 118(12) : 1609-1616.