

• 论著 •

结直肠癌患者血液肿瘤标记物和粪便隐血结果的临床价值及相关性分析*

徐亦君¹ 李招胜² 竺明晨²

(1. 南京医科大学附属南京医院·南京市第一医院, 江苏 南京 210006;

2. 江苏省肿瘤医院·江苏省肿瘤防治研究所·南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

【摘要】 目的 探讨结直肠癌(CRC)血清标志物[细胞游离 DNA (cfDNA)、癌胚抗原(CEA)、碳水化合物抗原 19-9 (CA19-9)]以及粪便隐血检测(FOBT)在 CRC 患者中的临床价值以及这些生物标记物之间的关系。**方法** 收集来自南京医科大学附属肿瘤医院 2001 年 1 月—2021 年 12 月共 7 537 例患者的粪便和血液标志物检测结果, 回顾性分析检测结果, 研究标记物的诊断价值以及这些标记物与临床病理特征的关系。**结果** 结肠癌患者血浆 cfDNA、血清 CEA 和 CA19-9 中位水平分别为 17.32 ng/mL、3.59 ng/mL 和 15.63 U/mL。这 3 个标志物在直肠癌患者中的中位水平分别为 15.61 ng/mL、3.15 ng/mL 和 12.9 U/mL。结肠癌患者血浆 cfDNA 和血清 CEA、CA19-9 水平明显高于直肠癌患者。cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 的阳性率分别为 67.90%、39.37%、48.67%、23.35%。FOBT 和 CEA 阳性与 CRC 患者的性别、年龄、肿瘤部位相关。血清 cfDNA 和 CA19-9 阳性与年龄、肿瘤部位显著相关。联合检测可显著提高阳性检出率。cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 诊断 CRC 的敏感性分别为 56.5%、84.6%、49.9% 和 59.9%, 特异性分别为 58.6%、32.3%、84.0% 和 95.5%。粪便标志物 FOBT 与血清标志物 CEA、CA19-9 和 cfDNA 间没有显著相关性。**结论** cfDNA 在 CRC 中存在较高的阳性率, 联合检测 cfDNA、CEA、CA19-9 及 FOBT 可提高结直肠癌的检出率。同时血液和粪便来源的标志物在不同临床病理资料间存在差异。

【关键词】 结直肠癌; 粪便隐血试验; CEA; CA19-9; cfDNA

【中图分类号】 R735.3; R446.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.009

Clinical value and correlation analysis of blood tumor markers and fecal occult blood in patients with colorectal cancer

XU Yijun¹, LI Zhaosheng², ZHU Mingchen²

(1. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China;

2. Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of serum markers of colorectal cancer (CRC) and fecal occult blood testing (FOBT) in patients with CRC and the relationship between these biomarkers. **Methods** Stool and blood markers were collected from a total of 7,537 patients from Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital from January 2001 to December 2021, and the diagnostic value of these markers and their relationship with clinicopathological features were retrospectively collected. **Results** The median levels of cfDNA, serum CEA and CA19-9 in patients with colon cancer were 17.32 ng/ml, 3.59 ng/ml and 15.63 U/mL, respectively. The median levels of the three biomarkers in patients with rectal cancer were 15.61 ng/ml, 3.15 ng/ml and 12.9 U/mL, respectively. Plasma cfDNA, serum CEA and CA19-9 levels in colon cancer were remarkably higher than those in rectal cancer. The positive rates of cfDNA, FOBT, CEA and CA19-9 were 67.90%, 39.37%, 48.67% and 23.35% respectively. The sensitivities of cfDNA, FOBT, CEA and CA19-9 were 56.5%, 84.6%, 49.9% and 59.9%, respectively, with specificities 58.6%, 32.3%, 84.0% and

基金项目: 中国博士后基金资助项目(2018M640464)

通讯作者: 竺明晨, E-mail: sjnh_4914@163.com

引用本文: 徐亦君, 李招胜, 竺明晨. 结直肠癌患者血液肿瘤标记物和粪便隐血结果的临床价值及相关性分析[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 987-991. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.009

95.5%, respectively. Positive FOBT and CEA significantly correlated with gender, age and tumor location of CRC patients. Likewise, positive serum cfDNA and CA19-9 were markedly correlated with age and tumor location. Joint detection of these makers could significantly improve the positive rates. Furthermore, the fecal marker FOBT was not correlated with the serum marker CEA, CA19-9 and cfDNA significantly. **Conclusion** CfDNA has a high positive rate in colorectal cancer, and combined detection of these indicators can improve the detection rate of colorectal cancer. Moreover, our findings indicated that there were differences in the relation between these markers and CRC clinical parameters.

【Key words】 Colorectal cancer; Faecal occult bleed test; CEA; CA19-9; cfDNA

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是消化系统中发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1]。随着吸烟、肥胖和缺乏锻炼等风险因素的持续暴露,预计到2035年将有超过250万例CRC新发病例^[2]。手术切除是目前治疗CRC的有效方法,早期治疗可以提高CRC的生存率。肿瘤标志物在CRC诊断和病情监测中发挥了重要作用,其中粪便隐血检测(FOBT)、血液生物标志物癌胚抗原(CEA)和糖链抗原19-9(CA19-9)监测已被广泛应用于CRC的筛查、疗效监测和预后判断^[3-5]。近年来另一种血液生物标志物细胞游离DNA(Cell-free DNA, cfDNA)引起了人们的广泛关注^[6-7]。cfDNA是由不同类型的细胞释放的细胞外DNA。在肿瘤患者的血液中部分cfDNA来自于凋亡或坏死的肿瘤细胞,因此cfDNA被认为与癌症的发生和进展有关,Bu等^[8]报道转移癌患者cfDNA水平明显高于无转移患者,可作为远处转移的有效标志物。此外,外周血循环cfDNA的测定可以作为一种有前途的非侵入性生物标志物用于癌症诊断和治疗监测。Barault等^[9]证实甲基化cfDNA可能是转移性CRC治疗效果的一个有效的指标。总之,cfDNA检测已经成为一种癌症诊断和治疗监测的有效方法。虽然近几十年来有大量的研究报道了这些生物标志物,但不同标本来源的CRC生物标志物与临床特征之间的关系仍不清楚。本研究通过回顾性分析南京医科大学附属肿瘤医院CRC患者的粪便和血液来源生物标志物的检测结果来讨论这一问题,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南京医科大学附属肿瘤医院2001年1月—2021年12月CRC患者血浆cfDNA、粪便FOBT和血清CEA、CA19-9检测结果。共入组CRC患者7 537例,其中3 907例行血浆cfDNA检测,4 257例行FOBT、血清CEA、CA19-9检测。在这些患者中,627例患者接受了所有4项生物标志物测试。纳入标准:①所有病例均经病理确诊。②所有患者均为初治患者。排除标准:合并有其他恶性肿瘤的患者。另选取同期健康对照1 115例,年龄18~92岁,中位年龄58岁,其中58例只检测了cfDNA,927例同时

检测CEA和CA19-9,130例同时检测了CEA、CA19-9和FOBT。由于本工作是对检测结果的回顾性分析,不涉及患者隐私,故江苏省肿瘤医院伦理委员会免除知情同意。

1.2 4种标志物的检测方法 采用QuantiDNA direct cfDNA test kit (DiaCarta)检测血浆cfDNA浓度,截断值为12 ng/mL。使用Roche e 601电化学发光仪检测患者血清CEA和CA19-9水平,CEA和CA19-9的截断值分别为3.5 ng/mL和39 U/mL。以上截断值设置均参考所采用的临床诊断试剂盒说明书。FOBT采用邻甲苯胺试验检测。患者在FOBT检测前都受饮食和药物限制,结果被报告为阳性或阴性。所有检查均在术前完成,各检测均按照南京医科大学肿瘤医院检验科批准的标准操作程序进行。

1.3 统计学分析 采用SPSS 16.0版软件(IBM, Armonk, NY, USA)进行数据分析。组间比较采用Mann-Whitney检验。采用卡方检验确定肿瘤标志物与CRC临床病理资料之间的关系。标志物的诊断价值采用受试者工作曲线(ROC曲线)进行评估。利用Logistic回归分析计算多标志物联合检测的预测概率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料分析 本研究共纳入7 537例CRC患者,其中男性4 621例,女性2 916例,平均年龄为59.0岁,其中4 143例(54.97%)为结肠癌,3 394例(45.03%)为直肠癌。男女患者的年龄比例有显著差异($P < 0.05$),随着年龄增长,男性患者逐渐增多,女性患者不断减少,见表1。

表1 患者一般资料比较 $[n(\times 10^{-2})]$

参数	n	年龄比例			χ^2	P
		<50岁	50~70岁	>70岁		
性别					42.01	<0.001
男	4 621	846(54.19)	3 090(63.16)	685(63.19)		
女	2 916	715(45.81)	1 802(36.84)	399(36.81)		
肿瘤位置					0.54	0.76
结肠	4 143	868(55.6)	2 674(54.66)	601(55.44)		
直肠	3 394	693(44.4)	2 218(45.34)	483(44.56)		

2.2 CRC 患者血浆 cfDNA、血清 CEA 和 CA19-9 水平的变化 结肠癌患者 cfDNA、CEA 和 CA19-9 中位水平分别为 17.32 ng/mL、3.59 ng/mL 和 15.63 U/mL。这 3 个生物标志物在直肠癌患者中的中位水平分别为 15.61 ng/mL、3.15 ng/mL 和 12.9 U/mL。结肠癌患者血 cfDNA、CEA 和 CA 19-9 水平明显高于直肠癌患者($P<0.05$)。

2.3 4 种 CRC 标志物与患者临床病理参数之间的关系 cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 与 CRC 的临床病理特征的相关性分析发现,CRC 患者 cfDNA 与年龄和肿瘤位置呈显著相关性(表 2), FOBT 和 CEA 阳性与其性别、年龄和肿瘤位置均有显著相关性($P<0.05$),血清 CA19-9 阳性与患者年龄和肿瘤位置显著相关($P<0.05$),见表 3。

表 2 CRC 患者 cfDNA 与临床资料的关系(n)
Table 2 The correlation between the cfDNA with clinicopathologic features of colorectal cancer

参数	n	cfDNA + ($n=2653$)	cfDNA - ($n=1254$)	χ^2	P
性别				3.67	0.056
男	2 412	1 665	747		
女	1 495	988	507		
年龄(岁)				22.16	<0.001
<50	688	419	269		
50~70	2 628	1 805	823		
>70	591	429	162		
肿瘤位置				4.16	0.042
结肠	2 195	1 520	675		
直肠	1 712	1 133	579		

表 3 CRC 患者 FOBT、CEA 和 CA19-9 与病理参数的关系
Table 3 The correlation between the FOBT, serum CEA and CA19-9 with clinicopathologic features of colorectal cancer

参数	n	FOBT+ ($n=1676$)	FOBT- ($n=2581$)	χ^2	P	CEA+ ($n=2072$)	CEA- ($n=2185$)	χ^2	P	CA19-9+ ($n=994$)	CA19-9- ($n=3263$)	χ^2	P
性别				6.29	0.010			11.55	0.007			0.039	0.840
男	2 601	1 063	1 538			1 320	1 281			610	1 991		
女	1 656	613	1 043			752	904			384	1 272		
年龄(岁)				8.33	0.016			66.3	<0.001			13.18	0.001
<50	1 006	357	649			436	570			244	762		
50~70	2 689	1092	1 597			1 276	1 413			588	2 101		
>70	562	227	335			360	202			162	400		
肿瘤位置				7.95	0.005			8.69	0.003			24.4	<0.001
结肠	2 326	871	1 455			1 180	1 146			611	1 715		
直肠	1 931	805	1 126			892	1 039			383	1 548		

2.4 CRC 患者 cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 阳性率 本研究收集并分析了 CRC 患者的血液 cfDNA、CEA、CA19-9 和粪便 FOBT,结果显示 cfDNA、CEA、CA19-9 和 FOBT 的阳性率分别为 67.90%、48.67%、23.35%和 39.37%,cfDNA 的阳性率高于其他常规 CRC 标志物,将 cfDNA 与其他 3 个标志物联合检测时,阳性率可提高到 94.26%,见表 4。

表 4 各指标在 CRC 患者中的阳性率
Table 4 Positive rates of the markers for CRC

指标	总例数(n)	阳性例数(n)	阳性率(%)
FOBT	4 257	1 676	39.37
CEA	4 257	2 072	48.67
CA19-9	4 257	994	23.35
cfDNA	3 907	2 653	67.90
FOBT+CEA	4 257	2 918	68.55
FOBT+CA19-9	4 257	2 301	54.05
CEA+CA19-9	4 257	2 224	52.24
FOBT+cfDNA	627	561	89.47
CEA+cfDNA	627	547	87.24
CA19-9+cfDNA	627	512	81.66
FOBT+CEA+CA19-9	4 257	3 020	70.94
CEA+CA19-9+cfDNA	627	550	87.72
FOBT+CEA+CA19-9+cfDNA	627	591	94.26

2.5 4 种指标作为 CRC 辅助诊断指标的价值 为了进一步探讨 cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 的诊断价值,本研究纳入了健康对照,采用 ROC 曲线进行分析,发现 4 种标志物的曲线下面积(AUC)在 0.59~0.71 之间,敏感性在 49.9%~84.6%之间,特异性在 32.3%~95.5%之间,见图 1、表 5。

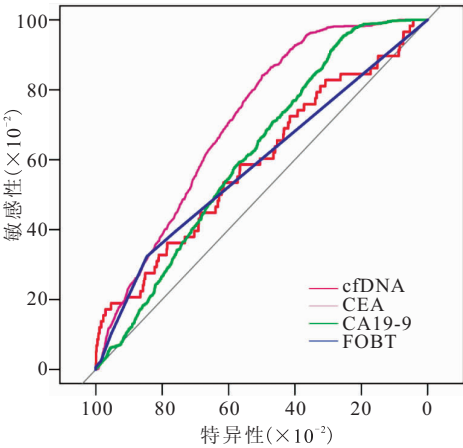


图 1 4 种指标的 ROC 曲线
Figure 1 The ROC curve of the four biomarkers

表 5 4 种标志物的 AUC、95% 置信区间、敏感性和特异性

Table 5 The AUC, 95% confidence interval, sensitivity and specificity of the four biomarkers

指标	AUC	95% 置信区间	敏感性(%)	特异性(%)
cfDNA	0.59	0.51~0.67	56.5	58.6
CEA	0.71	0.69~0.72	49.9	84.0
CA19-9	0.61	0.59~0.63	59.9	95.5
FOBT	0.58	0.55~0.62	84.6	32.3

表 6 CRC 患者粪便来源标志物与血液来源标志物的相关性

Table 6 Correlation among FOBT with serum markers CEA, CA19-9 and cfDNA in CRC

指标	CEA+(n)	CEA-(n)	P	CA19-9+(n)	CA19-9-(n)	P	cfDNA+(n)	cfDNA-(n)	P
FOBT+	830	846	0.37	369	1 307	0.09	228	59	0.72
FOBT-	1 242	1 339		625	1 956		274	66	

等^[12]研究提示欧洲 CRC 的性别分布为男性与女性患者占比 53:47。本研究分析数据显示,在 50 岁以下的患者中 CRC 的分布与上述报道相似,男性占 54.19%,女性占 45.81%,男性 CRC 的比例随年龄增加,女性 CRC 的比例随年龄增长而降低,推测造成这种趋势的原因可是与生物学和性别相关因素有关,例如男性相比女性食用较多的红肉和加工肉类、酒精和烟草等^[13-14]。此外,FOBT 和 CEA 检测也显示出性别和年龄的差异,即男性患者相比女性患者显示较高的 FOBT 和 CEA 阳性率,造成这种差异的可能原因还不太清楚,需要进行更多的前瞻性研究讨论。

生物标志物在肿瘤的辅助诊断、疗效监测和预后判断中具有重要的价值。越来越多的研究表明 cfDNA 水平在癌症和健康人群中表达不同^[15]。近年来 CRC 相关的 cfDNA 研究不断涌现。Alizadeh-Sedigh 等^[16]检测了血浆 FBN1、SPG20、ITF2、RUNX3、SNCA、MLH1 和 SEPT9 基因的甲基化作为 CRC 的诊断标志物,发现 FBN1(a)和 SPG20(a)启动子区域甲基化作为 CRC 标志物的曲线下面积大于 0.8,可作为 CRC 的早期非侵入性检测指标。在肿瘤的复发监测方面,研究发现检测循环 DNA 中 KRAS、NRAS 和 TP53 的点突变可以较影像学提前 112 d 发现复发^[17],可作为 CRC 的预后判断因子^[18]。此外,在疗效监测方面相关研究也证实了其临床应用价值。Liu 等^[19]研究发现利用 cfDNA 点突变检测和拷贝数变化可检测直肠癌新辅助化疗后的微小残留,进而优化直肠癌治疗方案。Eskander 等^[20]检测了 CRC 患者循环 DNA,发现 cfDNA 的含量和完整性比例相比 CEA 更能有效的评估 CRC 患者对化疗药物的反应。cfDNA 在未来的癌症诊断中已经成为一种很有前途的液体活检技术。本研究统计分析结果显示,CRC 患者 cfDNA 的阳性率为 67.90%,显著高于临床常用的 CRC 标志物。此外,本研究还发现 cfDNA 水平与患者的

2.6 粪便和血液指标的相关性 分别分析了 CRC 患者粪便标志物和血液标志物之间的关系。卡方检验显示,粪便标志物 FOBT 与血清标志物无显著相关性($P>0.05$),见表 6。

3 讨论

相关研究表明,CRC 是一种受性别影响较大的疾病,因此 CRC 发病率存在性别差异^[10-11]。Paschke

年龄和肿瘤位置显著相关。

FOBT 是临床常规的 CRC 筛查方法,在许多国家广泛应用于肠癌筛查^[4,21]。既往多数研究集中在 FOBT 筛查 CRC,关于 CRC 中 FOBT 阳性率的报道较少。本研究结果显示,FOBT 的阳性率为 39.37%,此阳性率低于血清 CEA 的阳性率。CEA 对于 CRC 早期诊断的敏感性为 40%~60%,随着病理分期的增加,其敏感性可达 80%^[4]。CA19-9 是 CRC 筛查和预后分析的另一个重要的生物标志物。术前 CEA、CA19-9 水平升高与 CRC 患者的晚期侵袭、淋巴结转移和预后生存较差相关^[22]。本研究发现 FOBT、CEA、CA19-9 和 cfDNA 单项指标的阳性率不是很高,但联合检测这些标志物可以显著提高诊断效率,尤其是联合使用 cfDNA 后,各组阳性率明显升高。此外,本研究还分析了这 4 种指标辅助诊断 CRC 的价值,发现 CA19-9 的特异性最高,FOBT 的敏感性最高,联合检测可能会提高 CRC 的诊断性能,但由于缺少同时检测这 4 种标志物的健康对照,因此本研究未讨论分析联合检测效能,有待后续实验进一步分析。在临床上可用于筛查 CRC 的标本类型主要有粪便标本和血液标本,然而粪便和血液生物标志物之间的关系知之甚少。因此,本研究中也分析了 CRC 的粪便和血液标志物之间的关系,但结果提示粪便标志物 FOBT 与血清标志物 CEA、CA19-9 和 cfDNA 无显著相关性。总之,本研究可以进一步了解 cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 在 CRC 检测中的应用价值。由于临床资料的限制,还有一些有趣但尚未解决的问题。本研究只关注了 cfDNA、FOBT、CEA 和 CA19-9 在 CRC 诊断中的诊断价值,而没有关注这些生物标志物的预后价值。因此,后续研究需要更多的健康对照和 CRC 患者数据来完善。

4 结论

本研究分析了 CRC 患者的临床资料特点以及

cfDNA、CEA、CA19-9 及 FOBT 这 4 种 CRC 标志物的临床价值,结果提示 4 种 CRC 标志物在 CRC 患者的性别、年份、肿瘤位置上存在差异。这些发现可加深对 CRC 生物学及其预防、筛查和诊断策略的理解。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 63-71.
- [2] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, *et al.* Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] LIBBY G, FRASER C G, CAREY F A, *et al.* Occult blood in faeces is associated with all-cause and non-colorectal cancer mortality[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2116-2123.
- [4] JAIN S, MAQUE J, GALOOSIAN A, *et al.* Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(4): 474-493.
- [5] 马琛茹,关泉林,郝建鹏,等. 血清 Hcy、CEA、CA199 对结直肠癌诊断值及其分期的相关性研究[J]. *西部医学*, 2019, 31(10): 1549-1553.
- [6] DZIADZIUSZKO R, PETERS S, MOK T, *et al.* Circulating Cell-free DNA as a Prognostic Biomarker in Patients with Advanced ALK+ Non-small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(9): 1800-1808.
- [7] VAN DER POL Y, MOLDOVAN N, VERKUIJLEN S, *et al.* The Effect of Preanalytical and Physiological Variables on Cell-Free DNA Fragmentation [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(6): 803-813.
- [8] BU J, LEE T H, JEONG W J, *et al.* Enhanced detection of cell-free DNA (cfDNA) enables its use as a reliable biomarker for diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0242145.
- [9] BARAULT L, AMATU A, SIRAVEGNA G, *et al.* Discovery of methylated circulating DNA biomarkers for comprehensive non-invasive monitoring of treatment response in metastatic colorectal cancer[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1995-2005.
- [10] WHITE A, IRONMONGER L, STEELE R J C, *et al.* A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 906.
- [11] KIM S E, PAIK H Y, YOON H, *et al.* Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5167-5175.
- [12] PASCHKE S, JAFAROV S, STAIB L, *et al.* Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2577.
- [13] CHEN X, HOFFMEISTER M, BRENNER H. Red and Processed Meat Intake, Polygenic Risk Score, and Colorectal Cancer Risk[J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1077.
- [14] VAN BLARIGAN E L, OU F S, BAINTE T M, *et al.* Associations Between Unprocessed Red Meat and Processed Meat With Risk of Recurrence and Mortality in Patients With Stage III Colon Cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e220145.
- [15] ZHONG Y, ZHOU Q, ZHANG Y, *et al.* Cell-free DNA as a biomarker for colorectal cancer; a retrospective analysis in patients before and after surgery [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(2): 135-141.
- [16] ALIZADEH-SEDIGH M, FAZELI M S, MAHMOODZADEH H, *et al.* Methylation of FBN1, SPG20, ITF2, RUNX3, SNCA, MLH1, and SEPT9 genes in circulating cell-free DNA as biomarkers of colorectal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2022, 34(2): 221-250.
- [17] STASIK S, MENDE M, SCHUSTER C, *et al.* Sensitive Quantification of Cell-Free Tumor DNA for Early Detection of Recurrence in Colorectal Cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 811291.
- [18] CALLESEN L B, SØRENSEN B S, PALLISGAARD N, *et al.* Total cell-free DNA measurement in metastatic colorectal cancer with a fast and easy direct fluorescent assay[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(3): 64.
- [19] LIU W, LI Y, TANG Y, *et al.* Response prediction and risk stratification of patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy through an analysis of circulating tumour DNA [J]. *EBioMedicine*, 2022, 78: 103945.
- [20] ESKANDER N S, MANSOUR L, ABDELAAL A, *et al.* Circulating Cell Free DNA Integrity Index as a Biomarker for Response to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(1): 339-348.
- [21] HEIDENREICH S, FINNEY RUTTEN L J, MILLER-WILSON L A, *et al.* Colorectal cancer screening preferences among physicians and individuals at average risk: A discrete choice experiment[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(16): 3156-3167.
- [22] ZHAI H, HUANG J, YANG C, *et al.* Serum CEA and CA19-9 Levels are Associated with the Presence and Severity of Colorectal Neoplasia[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(3): 351-356.

(投稿日期:2022-03-30;修回日期:2023-05-23;编辑:刘灵敏)