

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.009

· 临床研究 ·

血清CA19-9在II~III期结直肠癌术后异时性腹膜转移中的预测和预后作用

常江, 王俊(山东第一医科大学第一附属医院 肿瘤科, 山东 济南 250000)

[摘要] **目的:** 评估术前血清糖类抗原19-9(CA19-9)水平在II~III期结直肠癌术后发生异时性腹膜转移(mPM)中的预测和预后作用。**方法:** 回顾性分析2019年1月至2024年1月于山东第一医科大学第一附属医院肿瘤中心收治的II~III期结直肠癌患者临床病理信息, 包括术前CA19-9和癌胚抗原(CEA)水平。采用ROC曲线及曲线下面积(AUC)评估其诊断效能。采用单因素与多因素Logistic回归及Cox比例风险回归模型分别识别风险因素与预后因素。通过倾向性评分匹配, 比较CA19-9升高组和正常组无病生存期(DFS)及无腹膜转移生存期(PMFS)差异, 使用Log-rank检验进行生存分析。**结果:** 本研究共纳入286例患者, 术前CA19-9升高与黏液腺癌组织类型($P = 0.005$)、T4分期($P < 0.001$)、淋巴结转移($P = 0.02$)、术前CEA升高($P = 0.024$)、神经侵犯($P = 0.02$)、低分化程度($P = 0.045$)显著相关。升高的CA19-9水平对mPM的预测准确性优于CEA(AUC: 0.73, 95% CI: 0.61~0.85 vs AUC: 0.64, 95% CI: 0.55~0.73)。多因素Logistic回归分析显示, 术前CA19-9升高是发生mPM的独立预测因子($OR = 5.59$, 95% CI: 2.00~15.58, $P = 0.001$)。CA19-9升高患者的中位DFS[54.27个月 vs 未达到(NR)], $HR = 3.55$, 95% CI: 1.96~6.44, $P < 0.001$]与PMFS(NR vs NR, $HR = 6.93$, 95% CI: 3.25~14.76, $P < 0.001$)显著缩短。倾向性评分匹配后, DFS(54.27个月 vs NR, $HR = 4.26$, 95% CI: 1.40~12.98, $P = 0.006$)与PMFS(NR vs NR, $HR = 4.28$, 95% CI: 1.19~15.34, $P = 0.015$)均维持显著性差异。多因素Cox回归分析显示, 针对PMFS, 术前CA19-9升高是患者不良预后的独立因素($HR = 3.70$, 95% CI: 1.55~8.83, $P = 0.003$)。**结论:** 术前血清CA19-9升高是II~III期结直肠癌患者术后发生mPM的敏感生物标志物, 可提供独立的风险预测和预后分层。

[关键词] 糖类抗原19-9; 结直肠癌; 腹膜转移; 预测; 预后

[中图分类号] R735.3; R730.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)05-0545-09

Predictive and prognostic role of serum CA19-9 in metachronous peritoneal metastasis following surgery for stage II - III colorectal cancer

CHANG Jiang, WANG Jun (Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250000, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the predictive and prognostic role of preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels in the occurrence of metachronous peritoneal metastasis (mPM) after resection surgery for stage II - III colorectal cancer. **Methods:** We retrospectively analyzed clinical and pathological data in stage II - III colorectal cancer patients treated at Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University from January 2019 to January 2024, including preoperative CA19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels. Diagnostic performance was evaluated using ROC curves and area under the curve (AUC). Univariate and multivariate logistic regression and Cox proportional hazards models were used to identify risk and prognostic factors, respectively. Using propensity score matching, differences in disease-free survival (DFS) and peritoneal metastasis-free survival (PMFS) between the elevated CA19-9 group and the normal group were compared, and the Log-rank test was used for survival analysis. **Results:** This study included a total of 286 patients. Elevated preoperative CA19-9 levels were associated with mucinous adenocarcinoma histology ($P = 0.005$), T4 stage ($P < 0.001$), lymph node metastasis ($P = 0.02$), elevated preoperative CEA levels ($P = 0.024$), nerve invasion ($P = 0.02$), and poorly differentiated grade ($P = 0.045$). Elevated CA19-9 levels demonstrated superior predictive accuracy for mPM compared to CEA (AUC: 0.73, 95% CI: 0.61-0.85 vs AUC: 0.64, 95% CI: 0.55-0.73). Multivariate logistic regression analysis revealed that elevated preoperative CA19-9 was an independent predictor of mPM occurrence ($OR = 5.59$, 95% CI: 2.00-15.58, $P = 0.001$). Patients with elevated CA19-9 levels had a significantly shorter median DFS (54.27 months vs not reached [NR], $HR = 3.55$, 95% CI: 1.96-6.44, $P < 0.001$) and PMFS (NR vs NR, $HR = 6.93$, 95% CI: 3.25-14.76, $P < 0.001$) compared to patients with normal

[基金项目] 国家自然科学基金(81572875), 山东省自然科学基金(ZR2021MH291)

[作者简介] 常江, 男, 硕士

[通信作者] 王俊(扫码获取作者通信方式)



CA19-9 levels. After propensity score matching, significant differences in DFS (54.27 months *vs* NR, *HR* = 4.26, 95% *CI*: 1.40-12.98, *P* = 0.006) and PMFS (NR *vs* NR, *HR* = 4.28, 95% *CI*: 1.19-15.34, *P* = 0.015) were maintained. Multivariate Cox regression analysis revealed that the elevated preoperative CA19-9 was an independent predictor of poor prognosis for PMFS (*HR* = 3.70, 95% *CI*: 1.55-8.83, *P* = 0.003). **Conclusion:** Elevated preoperative serum CA19-9 serves as a sensitive biomarker for postoperative development of mPM in patients with stage II-III colorectal cancer, providing an independent risk prediction and prognostic stratification.

[Key words] carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9); colorectal cancer; peritoneal metastasis; prediction; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 545-553. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.009]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤类型之一,也是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。尽管接受根治性手术,许多II、III期CRC患者仍会复发或发生远处转移^[2]。腹膜是继肝脏和肺之后第三常见的CRC术后转移部位,发生率为8%~20%,包括同时性和异时性腹膜转移(metachronous peritoneal metastasis, mPM)^[3]。发生腹膜转移的患者总生存率低于其他部位转移的患者,中位总生存期(overall survival, OS)约12个月^[4]。CRC的早期诊断对治疗策略选择及患者预后判断至关重要,然而腹盆腔CT对腹膜转移的敏感性较低^[5]。因此,探索与腹膜转移发生及预后相关的临床病理因素及分子标志物具有重要的临床意义。研究^[6-7]发现,术中腹腔灌洗液糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)水平升高与CRC腹膜转移显著相关,其诊断效能优于癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和CA125,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.81,灵敏度与特异度分别为84.62%和85.19%^[8]。针对西方人群T3~T4 CRC,血清CA19-9升高是CRC术后发生mPM的独立因素^[9],与同时性腹膜转移患者的OS^[10]与无进展生存期(progression-free survival, PFS)密切相关^[11]。本研究聚焦中国人群II~III期CRC,系统分析血清CA19-9在术后发生mPM中的预测和预后作用,为CRC腹膜转移的精准诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2019年1月至2024年1月于山东第一医科大学第一附属医院肿瘤中心收治的II~III期CRC患者临床病理资料。已获得山东第一医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准,审批编号:YXLL-KY-2025-(092)。所有患者资料均在匿名化后使用,豁免知情同意。纳入标准:(1)病理学诊断明确,原发肿瘤为结直肠腺癌;(2)术前完成影像学及血液学检查。排除标准:(1)术前未行影像学及血液学检查;(2)未经术后细胞学或病理学确诊;(3)失访。

1.2 观察指标

(1)基本情况:性别、年龄;(2)肿瘤原发灶特征:部位、是否梗阻、是否脉管侵犯、是否神经侵犯、分化程度、

是否为黏液腺癌;(3)肿瘤分期:病理T分期(pT)、病理N分期(pN)、临床分期(II期、III期);(4)分子及生物标志物:CEA水平、CA19-9水平、错配修复(mismatch repair, MMR)状态;(5)治疗措施:术后化疗、术后放疗信息。CEA正常值范围:0~5 ng/mL;CA19-9正常值范围:0~37 U/mL。

1.3 生存资料的收集及生存终点的定义

从病历系统中收集患者初次诊断CRC的时间、初次复发转移的时间及死亡时间,对病历系统中缺失的信息通过电话随访获取。本研究的生存终点包括无病生存期(disease-free survival, DFS)和无腹膜转移生存期(peritoneal metastasis-free survival, PMFS)。DFS定义为患者接受根治性切除术后,首次通过影像学检查或病理活检证实复发或转移的时间间隔;PMFS定义为患者接受根治性切除术后,首次通过影像学检查或病理活检证实腹膜转移的时间间隔。

1.4 统计学处理

采用R软件进行数据分析。计数资料比较采用卡方检验和Fisher精确概率法,计量资料比较采用*t*检验。采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,采用Log-rank检验进行生存分析。以是否发生腹膜转移为因变量,将单因素分析中*P* < 0.05的指标纳入多因素Logistic回归和Cox回归分析,筛选独立风险因素与预后因素。采用pROC包绘制ROC曲线并计算AUC值。以*P* < 0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征

排除基线数据缺失者101例及失访者5例,最终纳入286例患者,其中男性180例,女性106例,中位年龄60岁,最后随访时间为2025年5月1日,中位随访时间31.1个月。27例患者在后续治疗或随访中出现mPM,其中孤立性腹膜转移15例。

2.2 术前血清CA19-9水平在CRC术后发生mPM的预测作用

共40例(13.9%)患者检测到术前CA19-9升高。术前CA19-9升高与黏液腺癌组织类型(*P* = 0.005)、T4分期(*P* < 0.001)、淋巴结转移(*P* = 0.02)、术前

CEA 升高($P = 0.024$)、神经侵犯($P = 0.02$)、低分化程度($P = 0.045$)显著相关, 见表 1。在预测 mPM 方面, 血清 CA19-9 的 AUC 值为 0.73(95% CI: 0.61~0.85), CEA 的 AUC 值为 0.64(95% CI: 0.55~0.73), 见图 1。

表 1 术前 CA19-9 水平与 II~III 期 CRC 患者临床特征的相关性 [n(%)]

变量	所有($n = 286$)	CA19-9 正常($n = 246$)	CA19-9 升高($n = 40$)	P
年龄/岁				0.499
< 60	136(47.55)	115(46.75)	21(52.50)	
≥ 60	150(52.45)	131(53.25)	19(47.50)	
性别				0.443
女	106(37.06)	89(36.18)	17(42.50)	
男	180(62.94)	157(63.82)	23(57.50)	
分化程度*				0.046
低分化	33(12.04)	24(10.08)	9(25.00)	
中低分化	63(22.99)	53(22.27)	10(27.78)	
中分化	170(62.04)	153(64.29)	17(47.22)	
高分化	8(2.92)	8(3.36)	0(0.00)	
肿瘤位置*				0.453
直肠	152(53.90)	134(55.14)	18(46.15)	
左半结肠	58(20.57)	50(20.58)	8(20.51)	
右半结肠	72(25.53)	59(24.28)	13(33.33)	
黏液腺癌				0.005
否	255(89.16)	225(91.46)	30(75.00)	
是	31(10.84)	21(8.54)	10(25.00)	
脉管侵犯				0.831
否	126(44.06)	109(44.31)	17(42.50)	
是	160(55.94)	137(55.69)	23(57.50)	
神经侵犯				0.020
否	96(33.57)	89(36.18)	7(17.50)	
是	190(66.43)	157(63.82)	33(82.50)	
梗阻				0.713
否	265(92.66)	229(93.09)	36(90.00)	
是	21(7.34)	17(6.91)	4(10.00)	
T 分期*				< 0.001
T3	160(59.93)	147(64.76)	13(32.50)	
T4	107(40.07)	80(35.24)	27(67.50)	
N 分期				0.020
N0	88(30.77)	77(31.30)	11(27.50)	
N1	132(46.15)	119(48.37)	13(32.50)	
N2	66(23.08)	50(20.33)	16(40.00)	
TNM 分期*				0.829
II	90(31.47)	78(31.71)	12(30.00)	
III	196(68.53)	168(68.29)	28(70.00)	
术前 CEA 水平				0.024
< 5 ng/mL	168(58.74)	151(61.38)	17(42.50)	
≥ 5 ng/mL	118(41.26)	95(38.62)	23(57.50)	
MMR*				0.447
pMMR	232(92.80)	197(92.06)	35(97.22)	
dMMR	18(7.20)	17(7.94)	1(2.78)	

*表示因病历内容记录不完整, 相应分类中存在部分患者数据缺失。pMMR: 错配修复功能完整(proficient mismatch repair); dMMR: 错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair)。

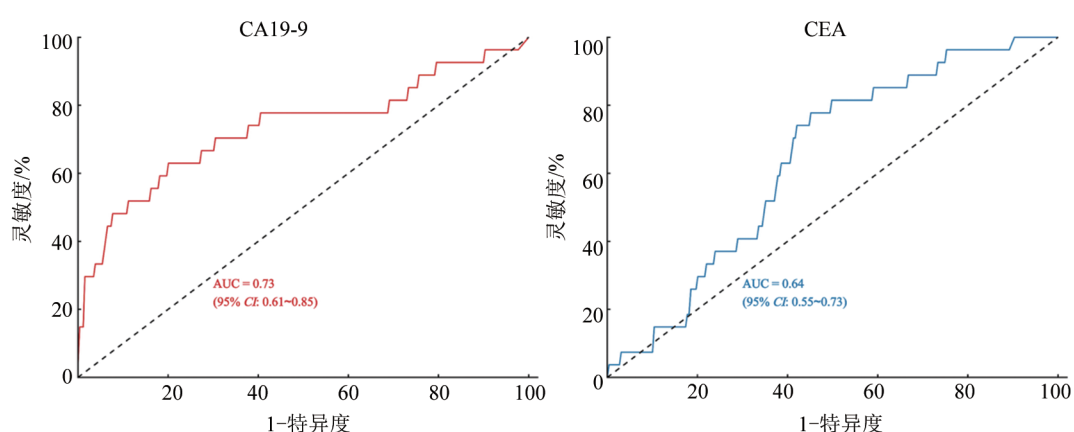


图1 血清CA19-9与CEA预测CRC术后发生mPM的ROC曲线

单因素 Logistic 回归显示,黏液腺癌、神经侵犯、T4 分期、淋巴结转移、CA19-9 升高、CEA 升高及未接受辅助化疗与 II ~ III 期 CRC 术后发生 mPM 显著相关。多因素分析结果显示,淋巴结转移 ($OR = 4.15$, $95\% CI: 1.09 \sim 15.78$, $P = 0.037$)、术前 CA19-9 升高 ($OR = 5.59$, $95\% CI: 2.00 \sim 15.58$, $P = 0.001$) 及未接受辅助化疗 ($OR = 18.42$, $95\% CI: 3.72 \sim 91.14$, $P < 0.001$) 是 II ~ III 期 CRC 术后发生 mPM 的独立风险因素,见表 2。

2.3 术前血清 CA19-9 在 II ~ III 期 CRC 中的预后作用

术前 CA19-9 升高患者的中位 DFS 较短 [54.27 个月 vs 未达到 (NR)], $HR = 3.55$, $95\% CI: 1.96 \sim 6.44$, $P < 0.001$, 倾向性评分匹配后结果维持显著性差异 (54.27 个月 vs NR, $HR = 4.26$, $95\% CI: 1.40 \sim 12.98$, $P = 0.006$)。基线 CA19-9 升高患者的 PMFS 亦显著缩短 (NR vs NR, $HR = 6.93$, $95\% CI: 3.25 \sim 14.76$, $P < 0.001$), 倾向性评分匹配后结果维持显著性差异 (NR vs NR, $HR = 4.28$, $95\% CI: 1.19 \sim 15.34$, $P = 0.015$), 见图 2。亚组分析结果显示,在接受辅助化疗和 III 期患者中,基线 CA19-9 升高患者的 DFS 和 PMFS 显著缩短,见图 3。

单因素 Cox 回归显示,黏液腺癌、神经侵犯、T4 分期、淋巴结转移、CA19-9 升高、CEA 升高及未接受辅助化疗与缩短的 PMFS 显著相关。多因素分析结果显示,针对 PMFS,黏液腺癌 ($HR = 3.59$, $95\% CI: 1.30 \sim 9.92$, $P = 0.014$)、CA19-9 升高 ($HR = 3.70$, $95\% CI: 1.55 \sim 8.83$, $P = 0.003$) 及未接受辅助化疗 ($HR = 6.81$, $95\% CI: 2.41 \sim 19.24$, $P < 0.001$) 是 II ~ III 期 CRC 独立的不良预后因素,见表 3。

3 讨论

本研究针对 286 例 II ~ III 期 CRC 患者进行了回顾性分析,系统评估了术前血清 CA19-9 水平在 mPM

中的预测及其在患者预后评估中的作用。结果显示,术前 CA19-9 升高可预测 mPM 发生,且预测能力优于 CEA; CA19-9 升高是发生 mPM 的独立风险因素;与术前 CA19-9 正常的患者比较,CA19-9 升高的患者 DFS 和 PMFS 均显著缩短,且在倾向性评分匹配后仍维持显著性差异。

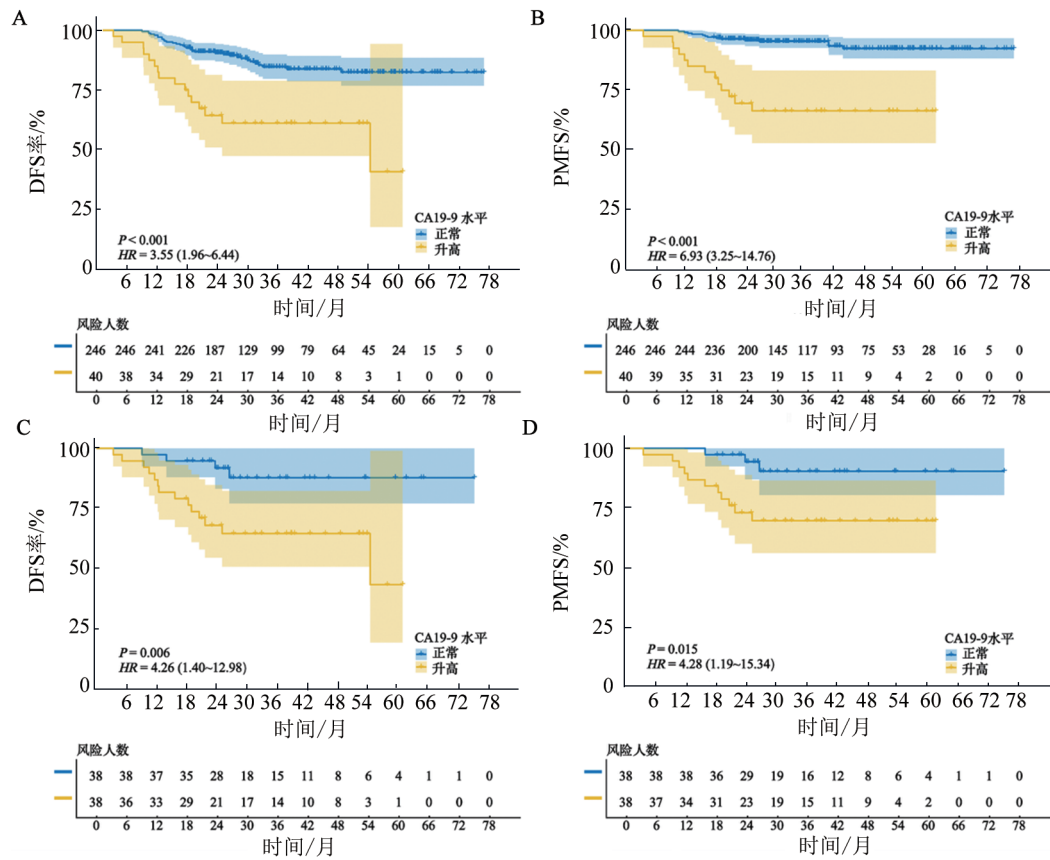
既往研究提示,CA19-9 在局部进展期 CRC 的风险分层与预后评估中具有稳定价值。LI 等^[12]开展的多中心回顾性队列 (I ~ III 期) 显示,术前 CA19-9 升高与复发风险和总体生存下降独立相关,并且在术前 CEA 正常人群中仍保持显著的预后作用,提示 CA19-9 可作为对 CEA 阴性患者的有效补充指标。此外,NOZAWA 等^[13]在 II 期 CRC 人群中报道,术前 CA19-9 升高与复发风险增加相关。NORDIC-VIII^[14]研究证实,CA19-9 升高也是不可切除转移性 CRC 的独立不良预后因素,其在 BRAF 突变亚组中预后警示作用尤为显著。这些结果与本研究结果一致,支持将术前 CA19-9 纳入 II ~ III 期 CRC 术后复发风险的评估框架中。

此外,CA19-9 在已发生腹膜转移的 CRC 人群中同样具有预测及预后价值。一项多中心研究显示^[11],在接受细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 和腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 的 CRC 腹膜转移患者中,术前 CA19-9 升高可预测更高的疾病进展及复发风险,提示 CA19-9 可能反映腹膜病灶负荷或更强侵袭性的肿瘤生物学特征。近期研究^[15]还显示,CA19-9 $\leq 36.5 U/mL$ 是接受 CRS + HIPEC 治疗伴腹膜转移 CRC 患者 OS 和 PFS 的独立保护因素。基于此,本研究聚焦 II ~ III 期 CRC 的术后 mPM 风险,提示 CA19-9 在“转移发生前的早期风险预警”阶段可能更具价值,也强调了在不同临床路径下对血清标志物进行分层验证与模型迁移评估的必要性。

表2 Logistic回归分析CRC术后发生mPM的风险因素

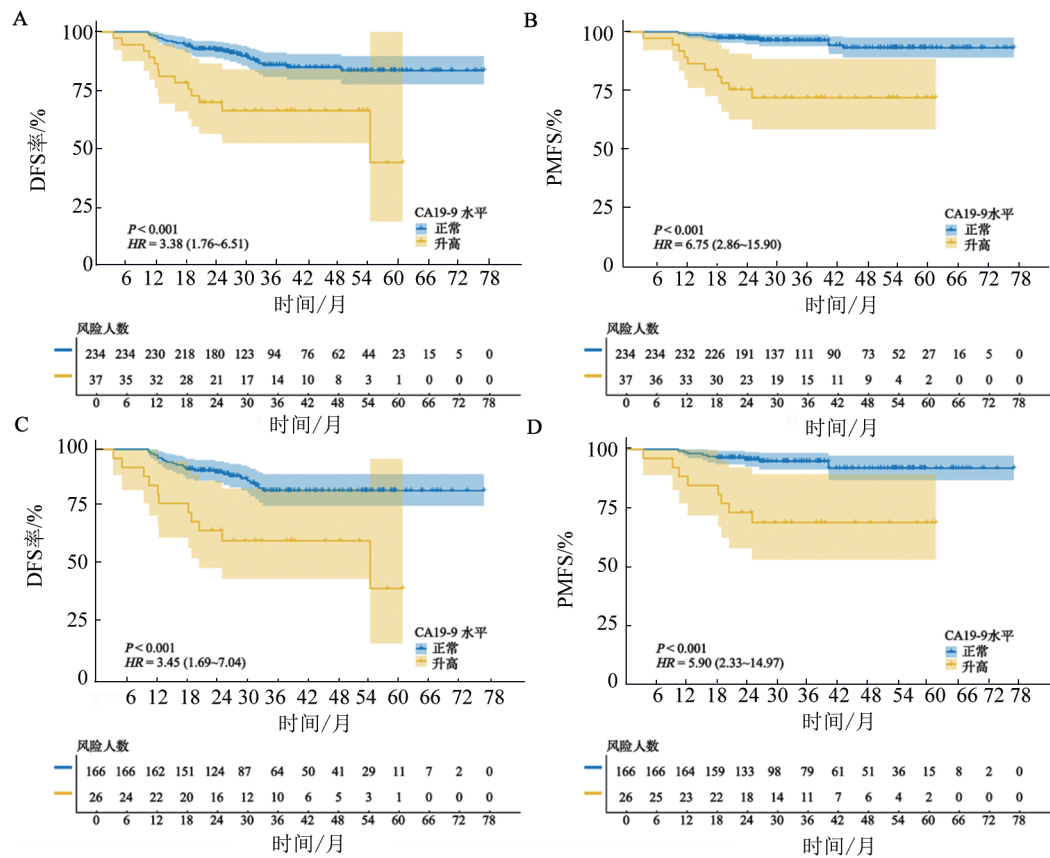
变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄/岁				
< 60	参照			
≥ 60	1.61(0.71~3.65)	0.254		
性别				
女	参照			
男	0.60(0.27~1.34)	0.214		
黏液腺癌				
否	参照		参照	
是	3.43(1.32~8.93)	0.012	2.69(0.81~8.87)	0.105
脉管侵犯				
否	参照			
是	1.38(0.61~3.13)	0.442		
神经侵犯				
否	参照		参照	
是	7.12(1.65~30.73)	0.009	4.43(0.8~22.43)	0.072
梗阻				
否	参照			
是	1.67(0.46~6.09)	0.435		
T分期*				
T3	参照		参照	
T4	2.64(1.15~6.06)	0.022	1.34(0.47~3.81)	0.589
N分期				
N0	参照		参照	
N1	1.00(0.34~2.92)	1.000	2.52(0.63~10.08)	0.190
N2	3.04(1.08~8.58)	0.036	4.15(1.09~15.78)	0.037
TNM分期*				
II	参照			
III	1.68(0.65~4.32)	0.281		
术前CA19-9水平/(U·mL ⁻¹)				
< 37	参照		参照	
≥ 37	7.98(3.40~18.74)	< 0.001	5.59(2.00~15.58)	0.001
术前CEA水平/(ng·mL ⁻¹)				
< 5	参照			
≥ 5	2.24(1.00~5.02)	0.050		
辅助化疗				
是	参照		参照	
否	7.94(2.58~24.44)	< 0.001	18.42(3.72~91.14)	< 0.001
辅助放疗				
否	参照			
是	0.92(0.33~2.56)	0.874		
MMR*				
pMMR	参照			
dMMR	0.00(0.00~Inf)	0.987		

*表示因病历内容记录不完整,相应分类中存在部分患者数据缺失。



A: 倾向性评分匹配前 DFS; B: 倾向性评分匹配前 PMFS; C: 倾向性评分匹配后 DFS; D: 倾向性评分匹配后 PMFS。

图2 术前CA19-9水平对CRC患者DFS和PMFS的影响



A、B: 接受辅助化疗患者的DFS和PMFS; C、D: III期患者的DFS和PMFS。

图3 术前CA19-9水平对CRC患者DFS和PMFS影响的亚组分析

表3 Cox回归分析影响PMFS的预后因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄/岁				
< 60	参照			
≥ 60	1.61(0.74~3.51)	0.234		
性别				
女	参照			
男	0.61(0.29~1.30)	0.200		
黏液腺癌				
否	参照		参照	
是	3.29(1.39~7.79)	0.007	3.59(1.30~9.92)	0.014
脉管侵犯				
否	参照			
是	1.26(0.58~2.75)	0.563		
神经侵犯				
否	参照		参照	
是	6.93(1.64~29.28)	0.008	4.31(0.91~20.39)	0.066
梗阻				
否	参照			
是	1.86(0.56~6.19)	0.314		
T分期*				
T3	参照		参照	
T4	2.56(1.16~5.65)	0.020	1.22(0.50~3.00)	0.662
N分期				
N0	参照		参照	
N1	1.01(0.36~2.83)	0.988	1.82(0.58~5.69)	0.305
N2	2.83(1.06~7.55)	0.037	2.16(0.75~6.27)	0.156
TNM分期*				
II	参照			
III	1.64(0.66~4.06)	0.286		
术前 CA19-9 水平/(U·mL ⁻¹)				
< 37	参照		参照	
≥ 37	6.93(3.25~14.75)	< 0.001	3.70(1.55~8.83)	0.003
术前 CEA 水平/(ng·mL ⁻¹)				
< 5	参照		参照	
≥ 5	2.26(1.05~4.87)	0.038	1.54(0.61~3.87)	0.360
辅助化疗				
是	参照		参照	
否	6.01(2.42~14.90)	< 0.001	6.81(2.41~19.24)	< 0.001
辅助放疗				
否	参照			
是	0.91(0.34~2.41)	0.846		
MMR*				
pMMR	参照			
dMMR	0.00(0.00~Inf)	0.996		

*表示因病历内容记录不完整,相应分类中存在部分患者数据缺失。

伴有腹膜转移的CRC患者一直被视为终末期肿瘤患者。这些患者仅接受支持治疗或姑息化疗,生存期小于6个月^[16]。CRS联合HIPEC已成为多学科

治疗的核心方案,但其应用有严格的选择标准,包括患者无严重并发症、化疗期间肿瘤无进展、腹膜癌指数<20等^[17]。多项临床研究(如COLOPEC-2019、

PRODIGE 7、HIPEC-T4等)^[18]表明,针对早期CRC术后患者,HIPEC在改善局部控制率上有一定的作用,但HIPEC是否能延长患者生存目前存在争议。值得强调的是,CRC腹膜转移在真实世界病程中并不少见。KERSCHER等^[19]基于2 406例CRC的长期纵向队列总结了腹膜癌播散在疾病史中的重要影响,并显示其与不良预后密切相关。然而,当腹膜结节体积较小或呈弥漫播散时,常缺乏特异症状,且常规影像学对微小结节的检出能力受限。一项Meta分析^[20]显示,由于影像学对腹膜小结节的敏感性不足,识别高危人群并建立综合风险分层策略是提高mPM早期发现率的关键。因此,易获取的血清学指标(如CA19-9)若能与影像随访互补,可能有助于临床预警,从而优化随访强度与转移筛查策略。

CA19-9分子本质为唾液酸化路易斯a抗原(Lewis a antigen, sLea),是表达于CRC、胰腺癌、胃癌等多种肿瘤细胞表面的糖链抗原^[21]。除作为肿瘤标志物外,CA19-9还在肿瘤细胞黏附中发挥重要作用。研究^[22]显示,CA19-9作为E-选择素配体,可促进肿瘤细胞与血管内皮细胞黏附,从而参与肿瘤血行转移及种植转移过程。在肿瘤腹膜播散过程中,该机制尤为关键。GEBAUER等^[23]在胰腺腺癌腹膜播散模型中证明,肿瘤细胞与腹膜间皮细胞E-选择素的结合对腹膜癌播散形成具有关键作用;并且在该模型中,CA19-9被鉴定为主要的E-选择素配体之一,阻断选择素相关通路可显著减少腹膜转移负荷。鉴于CA19-9本质上反映了肿瘤细胞表面特定糖链表位sLea的表达水平,本研究观察到了“术前CA19-9升高后mPM风险增加”的统计学关联,可能部分对应肿瘤细胞黏附能力上调、腹膜转移这一重要生物学过程。未来若能在CRC组织层面进一步验证sLea表达、腹膜间皮选择素表达与mPM的相互关系,将有助于把血清标志物与腹膜转移的分子机制更紧密地结合起来,也有助于开发CRC腹膜转移的精准治疗策略。

本研究还显示,除CA19-9外,黏液腺癌、淋巴结转移和未接受辅助化疗是导致II~III期CRC发生术后腹膜转移的风险因素。已知黏液腺癌是CRC独特的临床病理亚型,其特征为肿瘤组织中50%以上为细胞外黏液成分^[24],与患者不良预后显著相关^[25]。GESTEL等^[3]基于567例CRC患者的人群研究证实,黏液腺癌是发生mPM的独立危险因素($HR = 1.83, 95\% CI: 1.29 \sim 2.59, P < 0.001$)。CRC也可以通过淋巴途径转移至腹膜^[26],尤其当浆膜下脉管受侵时,癌细胞可沿淋巴通路逆行播散至腹膜表面。多项研究^[9, 27]证实,淋巴结受累也是CRC根治术后发生腹膜转移的独立因素。研究还显示,在接受根治性切除的伴腹膜转移CRC患者中,术后辅

助化疗可显著改善5年总生存^[28],而未接受术后辅助化疗是T4期CRC患者发生mPM的独立因素^[29]。这些结果与本研究结果保持一致。因此,CA19-9仅仅是CRC术后发生腹膜转移的风险因素之一,评估CRC术后腹膜转移的风险需要综合分析。本研究还显示,术前CA19-9升高是患者不良预后(PMFS)的独立因素。亚组分析结果显示,即使在接受辅助化疗的患者中,术前CA19-9升高患者的DFS和PMFS也显著缩短,提示术前CA19-9升高可能反映肿瘤具有更强的侵袭性,探索其他有效的辅助治疗方案非常有必要。

本研究仍存在以下局限性。第一,在研究设计方面,本研究为单中心回顾性研究,样本量相对有限,存在一定的选择偏倚和信息偏倚风险。尽管采用了倾向性评分匹配以平衡部分临床基线因素,但仍难以完全消除偏倚,结果需要在多中心、大样本、前瞻性研究中进一步验证。第二,在指标评估方面,本研究主要比较了CA19-9与CEA的单独效能,未分析二者联合或其他标志物(如循环肿瘤DNA)的协同作用;此外,本研究仅在单一队列中分析CA19-9对CRC术后腹膜转移的预测作用,缺乏外部验证。未来可在独立队列中开展验证,结合多因素构建Nomogram等风险预测模型,以提高预测的准确性和临床适用性。第三,在时间维度方面,本研究仅分析了术前CA19-9水平,尚未评估术后CA19-9动态变化与腹膜转移发生及预后的关系。第四,在生物学层面,CA19-9水平受Lewis血型等遗传因素影响,中国人群中Lewis阴性比例约为10%^[30],本研究未排除此类患者。

综上所述,术前CA19-9升高是II~III期CRC发生mPM的一种具有一定预测价值的生物标志物,具有独立的预测和预后价值。在临床实践中,建议对此类患者建立更为严密的CA19-9监测,结合影像学随访,早期识别腹膜转移,及时调整治疗策略,以改善患者预后。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] AUGESTAD K M, BAKAKI P M, ROSE J, et al. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis[J]. Cancer Epidemiol, 2015, 39(5): 734-744. DOI:10.1016/j.canep.2015.07.009.
- [3] VAN GESTEL Y R B M, THOMASSEN I, LEMMENS V E P P, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol EJSO, 2014, 40(8): 963-969. DOI:10.1016/j.ejso.2013.10.001.
- [4] KAZI M, PAWAR A, SAKLANI A, et al. Cytoreductive surgery for colorectal peritoneal metastasis in the era modern systemic therapies: a systematic review and meta-analysis of survival outcomes[J]. Int J

- Colorectal Dis, 2025, 40(1): 178. DOI:10.1007/s00384-025-04978-8.
- [5] ESQUIVEL J, CHUA T C, STOJADINOVIC A, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(6): 565-570. DOI:10.1002/jso.21601.
- [6] BAĞ M, WOJCIECH M, MONCZAK R, et al. The significance of CEA and CA 19-9 levels in serum and peritoneal fluid in colorectal cancer patients in the context of peritoneal metastases and cytology results[J]. *Cancers*, 2025, 17(16): 2661. DOI:10.3390/cancers17162661.
- [7] LEE I K, KIM D H, GORDEN D L, et al. Prognostic value of CEA and CA19-9 tumor markers combined with cytology from peritoneal fluid in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(4): 861-870. DOI:10.1245/s10434-008-0294-3.
- [8] TAN Y, ZHU Y, WANG F, et al. Diagnostic value of tumor markers in peritoneal lavage fluid for peritoneal metastasis from colorectal cancer [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(1): 95-100.
- [9] PEDRAZZANI C, TURRI G, MARRELLI D, et al. Prediction of metachronous peritoneal metastases after radical surgery for colon cancer: a scoring system obtained from an international multicenter cohort[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(12): 7896-7906. DOI:10.1245/s10434-022-12097-9.
- [10] YANG Z F, LI Y, QIN X S, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for colorectal cancer patients with synchronous peritoneal metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 615321. DOI:10.3389/fonc.2021.615321.
- [11] FACKCHE N T, SCHMOCKER R K, NUDOTOR R, et al. Preoperative CA 19-9 predicts disease progression in colorectal peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an analysis from the US HIPEC collaborative[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(5): 3314-3324. DOI: 10.1245/s10434-024-14890-0.
- [12] LI Z H, ZHU H B, PANG X L, et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 962. DOI:10.1186/s12885-022-10051-2.
- [13] NOZAWA H, ISHIHARA S, KAWAI K, et al. A high preoperative carbohydrate antigen 19-9 level is a risk factor for recurrence in stage II colorectal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(5): 634-638. DOI:10.1080/0284186x.2016.1257866.
- [14] 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. DOI:10.1038/s41416-018-0115-9.
- [15] NIE Y L, LIU S H, YE H Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 19-9 in overall survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2025, 23(1): 220. DOI:10.1186/s12957-025-03873-4.
- [16] SADEGHI B, ARVIEUX C, GLEHEN O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study[J]. *Cancer*, 2000, 88(2): 358-363. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358: :aid-cncl16>3.0.co;2-o.
- [17] SHAH R, GANGI A. Role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of colorectal peritoneal metastases[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2024, 37(2): 90-95. DOI:10.1055/s-0042-1758759.
- [18] BLAJ S, LEEBMANN H, BABUCKE M, et al. Peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer: review and update of current clinical data[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2024, 23(4): 309-317. DOI: 10.1016/j.clcc.2024.05.007.
- [19] KERSCHER A G, CHUA T C, GASSER M, et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7): 1432-1439. DOI:10.1038/bjc.2013.82.
- [20] ZHANG Y X, QIN X S, LUO R, et al. Risk factors for synchronous peritoneal metastases in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 885504. DOI: 10.3389/fonc.2022.885504.
- [21] KANNAGI R, IZAWA M, KOIKE T, et al. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(5): 377-384. DOI:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03219.x.
- [22] TERRANEO L, AVAGLIANO L, CARETTI A, et al. Expression of carbohydrate-antigen sialyl-Lewis a on colon cancer cells promotes xenograft growth and angiogenesis in nude mice[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(12): 2796-2800. DOI:10.1016/j.biocel.2013.10.003.
- [23] GEBAUER F, WICKLEIN D, STÜBKE K, et al. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human pancreatic adenocarcinoma in pfp^{-/-}/rag2^{-/-} mice[J]. *Gut*, 2013, 62(5): 741-750. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300629.
- [24] HUANG A, YANG Y, SHI J Y, et al. Mucinous adenocarcinoma: a unique clinicopathological subtype in colorectal cancer[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(12): 1567-1583. DOI:10.4240/wjgs.v13.i12.1567.
- [25] KIM S, HUH J W, LEE W Y, et al. Prognostic impact of mucinous adenocarcinoma in stage II and III colon cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2023, 66(11): 1473-1480. DOI:10.1097/dcr.0000000000002733.
- [26] TANAKA T, KUMAGAI K, SHIMIZU K, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement; Extranodal invasion is a significant risk factor for peritoneal metastasis[J]. *J Surg Oncol*, 2000, 75(3): 165-171. DOI: 10.1002/1096-9098(200011)75:3<165: :aid-jso3>3.0.co;2-5.
- [27] MAYANAGI S, KASHIWABARA K, HONDA M, et al. Risk factors for peritoneal recurrence in stage II to III colon cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(7): 803-808. DOI:10.1097/dcr.0000000000001002.
- [28] NODA K, TOMINAGA T, NONAKA T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy after curative resection of colorectal cancer peritoneal metastasis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38(1): 101. DOI:10.1007/s00384-023-04407-8.
- [29] BARATTI D, RIVA C G, GUAGLIO M, et al. Clinical and pathological risk factors for peritoneal metastases in a surgical series of T4 colorectal cancers[J]. *Cancers*, 2025, 17(7): 1103. DOI: 10.3390/cancers17071103.
- [30] 吴昊, 叶方鹏, 王文星, 等. FUT2 和 FUT3 基因多态性及其表达与溃疡性结肠炎的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(1): 34-40. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.01.07.

[收稿日期] 2025-12-09

[修回日期] 2026-03-11

[本文编辑] 苏念