



İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Serum Karsinoembriyonik Antijen Düzeyinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

The Relationship of Carcinoembryonic Antigen Level with the Treatment Response in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Berna K ömürçüoğlu^{1,2}, Merve Ayık Türk³, Bilge Salık¹, Mücahit Fidan¹, Dilek Kalenci⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyokimya Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Serum karsinoembriyonik antijenin (CEA) yüksek düzeyleri, birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'de tedavi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtı ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Toplam 60 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. İleri evre KHDAK (Evre IIIA/IIIB ve IV) tanılı 60 olguda, tedavi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeyleri ile 25 sağlıklı bireyden alınan kontrol serum CEA düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: KHDAK grubunda median serum CEA düzeyi 36,2 ng/ml, kontrol grubunda ise 3,65 ng/ml idi ($p < 0.01$). Olguların iki kür kemoterapi sonrası RECİST kriterlerine göre yanıt değerlendirildi ve 23 (%38) olguda parsiyel yanıt, 19 (%32) olguda stabil hastalık ve 18 (%30) olguda progresif yanıt olarak değerlendirildi. Progresif hastalık grubunda, tedavi sonrası serum CEA düzeyleri, stabil ve parsiyel yanıt grubuna göre daha yüksekti ($p=0,023$).

Sonuç: İleri evre KHDAK'de, kontrol grubuna göre serum CEA düzeylerinin yüksek olduğu ve serum CEA düzeylerinin progresif hastalık ile ilişkili olduğu bulundu. KHDAK'inde serum CEA düzeyi, tedavi yanıtını öngörmeye kullanılabilecek bir parametre olabileceği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Serum karsinoembriyonik antijen düzeyi; küçük hücreli dışı akciğer kanseri; tedavi yanıtı

Abstract

Aim: High levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA) have been associated with poor prognosis in many types of cancer. The aim of our study is to investigate the relationship between pre- and post-treatment serum CEA levels, response rates to treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Methods: The study was designed as a single-center, case-control study. A total of 60 patients and 25 healthy controls were included in the study. Serum CEA levels before and after two cycles of chemotherapy in 60 patients with advanced NSCLC (Stage IIIA/IIIB and IV) were compared with serum CEA levels in the control group of 25 healthy individuals.

Results: The median serum CEA level was 36.2 ng/ml in the NSCLC group and 3.65 ng/ml in the control group ($p < 0.01$). Response was evaluated according to RECIST criteria after two cycles of chemotherapy and it was evaluated as partial response in 23 (38%) patients, stable disease in 19 (32%) patients, and progressive response in 18 (30%) patients. Post-treatment serum CEA levels were higher in the progressive disease group than in the stable and partial response group ($p=0.023$).

Conclusions: It was found that serum CEA levels were higher in advanced NSCLC compared to the control group and serum CEA levels were associated with progressive disease. It has been shown that serum CEA level can be a parameter that can be used to predict treatment response in NSCLC.

Keywords: Serum carcinoembryonic antigen level; non-small cell lung cancer; treatment response

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin % 85'ini oluşturup, kötü prognozlu, tanı anında sıklıkla metastazlarla seyreden bir malignitedir (1). Hedeflenebilir mutasyonu olmayan, ileri evre KHDAK'de objektif yanıt oranı %30'larda olup, beklenen yaşam süresi bir yılın altındadır. İleri evre hastalıkta, kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi dahil olmak üzere tedavi seçenekleri sistemik tedavilerle sınırlıdır. Ancak her hastada tedaviye yanıt heterojendir (2). İleri yaş, kaşeksi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumunun düşük olması, yaygın evre, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, hücre tipi, tümörün mutasyon profili KHDAK'de prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Prognostik parametreler, benzer klinik ve patolojik özellikli hastalar içinde riskli hastaları ön görmede, riskli hastaların tanı ve tedavi planmasında önem oluşturmaktadır (1,3). Prognozun ön görülmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önem oluştururken, tedavi yanıtının izleminde görüntüleme teknikleri rutin olarak kullanılmaktadır (4). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılması standart olmakla birlikte görüntülemenin maliyet ve radyasyon maruziyeti göz önünde bulundurulduğunda KHDAK'de tanı, prognoz ve hastalığın terapötik izleminde kullanılabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) hücre adezyonunda rol oynayan bir glikoproteindir. Normalde doğumdan önce fetal dokudan salgılanır ve salınım doğumla sonlanır. Sağlıklı erişkin bireylerde serumda bulunması beklenmez (5). Serum CEA düzeylerinin sigara içenlerde, yaşla ve interstisyel fibrozis gibi bazı benign akciğer hastalıklarında ılımlı seviyede arttığı gösterilmiştir (6,7).

Malignitelerde özellikle kolorektal kanserde serum CEA düzeyinin yüksek seviyeleri ileri evre ve kötü yaşam beklentisiyle ilişkili olduğu ve CEA'nın bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (8). Akciğer kanserinde ise tanı anında serum CEA düzeyinin yüksekliğinin kötü prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (5,9). Ancak serum CEA seviyelerinin tedaviye yanıtı değerlendirmedeki etkinliği konusunda literatür verisi sınırlıdır.

Çalışmamız, ileri evre KHDAK'de kemoterapi öncesi ve iki kür kemoterapi sonrası serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtını ön görmede kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tanısı alan hastalar, tek merkezli, vaka-kontrol çalışması olarak analiz edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş onam formu ve yerel etik kurul onayı (25.07.2014-382) alınmıştır. Çalışmaya 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında patolojik (sitopatolojik/histopatolojik) olarak KHDAK tanısı

alan, TNM 8. evrelemeye göre evre IIIA/IIIB ve evre IV hastalar dahil edildi. İnflamatuvar barsak hastalığı, sekonder organ ya da hematolojik malignitesi olan, pankreatit ve hepatit öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, tümör subtipi, hastalığın evresi, T,N,M durumu, uzak organ metastazı varlığı ve tedavi yanıtı ile serum CEA düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Kemoterapi, gemsitabin, paklitaksel, dosetaksel veya pemetreksed ile kombinasyon halinde kullanılan üçüncü nesil platin bazlı rejimleri içeriyordu. Tedaviden sonra yapılan bilgisayarlı tomografi taramaları ile tedavi yanıtı değerlendirildi. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) göre hastalar tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progressif hastalık olarak dört gruba ayrıldı. Hedef lezyonların kaybolması tam yanıt, hedef lezyonun boyutunda % ≥ 30 azalma parsiyel yanıt, hedef lezyonun stabil kalması stabil hastalık, hedef lezyonun boyutunda artış % ≥ 20 artış veya yeni lezyon varlığında ise göre progresif hastalık olarak tanımlandı (10).

Kliniğimize başvuran hastaların hasta yakınları gibi benzer yaş ve demografik özellikleri olan 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen KHDAK hastalarının kan örnekleri kemoterapiden önceki 14 gün içinde ve ikinci siklus kemoterapi sonrasındaki üç hafta içinde toplandı. Sağlıklı kontrol grubunda bir kez serum CEA düzeyi ölçümü yapıldı.

Serum CEA düzeyleri; İmmunELİSA mikroelisa kiti ile CEA antijenine karşı monoklonal antikor kaplı mikropaklar ile "Mikroelize" cihazında çalışıldı. Kitin duyarlılığı 0,5 ng/ml olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analiz SPSS programları ile yapıldı. G-power programı ile örneklem hesabı yapılmış; α : 0,05 power: 0,95 hesaplanmış ve toplam örneklem sayısı 4 olarak bulunmuştur.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılımı standart dışı dağılımı değerlendirmede Spearman korelasyon analizi, Kruskal-Wallis varyasyon analizi ve ManWhitney U testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırmaları; normal dağılıma uyan değişkenler student t testi, uygunluk göstermeyenler de "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Nitel değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ile karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 60 hasta incelenmiş olup hastaların 56'sı (%93,3) erkek hastalardan oluşmaktaydı ve ortalama yaş 63,07 (40-86) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 45,17 (32-60) idi. Hastaların tümör subtiplerinin dağılımı incelendiğinde squamöz hücreli karsinom 23 (%38,3), adenokarsinom 19 (%31,6), küçük hücreli dışı karsinom 15 (%25) ve büyük hücreli kanser 3 (% 5) idi. Hastaların hiçbirinde EGFR ve ALK mutasyonu saptanmadı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hasta grubu kemoterapi öncesi serum CEA düzeyi ile kontrol grubunun serum CEA düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun ortalama serum CEA düzeyleri $58,90 \pm 13,71$ ng/ml iken, kontrol grubunun $3,65 \pm 0,8$ ng/ml idi ($p < 0,01$). Tümör histolojisi ile CEA düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, serum CEA düzeylerinin ortalama değerinin adenokarsinomda daha yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,22$). Hastalığın evresi arttıkça serum CEA düzeylerinde artış izlenmekle beraber evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,65$). Hastalığın T, N ve M durumu ve hastaların sigara içimi ile CEA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=1,00$; $p=0,8$). İki kür kemoterapi sonrasında yanıt değerlendirilmesi yapıldığında, progresif hastalıkta serum CEA düzeyinin, parsiyel yanıt ve stabil yanıt grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p=0,023$). Serum CEA düzeylerinin tümör subtipi, evre ve iki kür kemoterapi sonrası değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

Karaciğer metastazı olan olgularda serum CEA düzeyleri, karaciğer metastazı olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Karaciğer metastazlı dokuz olguda serum CEA düzeylerinin ortalama değeri $169,93 \pm 63,63$ ng/ml iken; karaciğer metastazı olmayan olgularda $48,04 \pm 13,32$ ng/ml idi ($p < 0,01$). Beyin metastazı olan olgularda ise serum CEA düzeyi, beyin metastazı olmayan grupla CEA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,8$)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli tüm hastaların median sağkalımı 8 (3-18) ay iken; hastaların tedaviye yanıt durumlarına göre incelendiğinde ise median sağkalım süreleri, parsiyel yanıt alınan grupta 12 (8-16) ay, stabil hastalık grubunda 10 (6-18) ay, progresif hastalık grubunda ise 6 (3-11) ay olarak bulundu.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Karakteristik		n	%	Medyan (Range)
Yaş	KHDAK	60		63,07 (40-86)
	Kontrol	25		45,17 (32-60)
Cinsiyet	KHDAK Erkek	56	93,3	
	KHDAK Kadın	4	6,7	
	Kontrol Erkek	15	60	
	Kontrol Kadın	10	40	
Sigara Öyküsü	KHDAK Sigara içen	54	90	
	KHDAH Hiç İçmemiş	6	10	
	Kontrol Sigara içen	22	88	
	Kontrol Hiç İçmemiş	3	12	
	Histolojik tip	Küçük Hücreli Dışı	15	25
Adenokanser		19	31,7	
Squamöz Hücreli		23	38,3	
Büyük Hücreli		3	5	
Evre	IIIA	16	26,7	
	IIIB	12	20	
	IV	32	53,3	

KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Tablo 2: Serum CEA düzeylerinin dağılımı

Karakteristik		n	Serum Plazma CEA düzeyi (ng/ml)	p değeri
	KT öncesi KHDAK	60	58.90 ±13.7	<0,01
	Kontrol	25	3.65 ±0.8	
	2 siklus KT sonrası KHDAK	60	36.2±14.2	<0,01
	Kontrol	25	3.65 ±0.8	
Histolojik tip*	Küçük Hücreli Dışı	15	39±14.5	0,22
	Adenokanser	19	48.7 ±11.3	
	Squamöz Hücreli	23	32.6±9.3	
	Büyük Hücreli	3	29±12.3	
Evre*	IIIA	16	30.9±15	0,65
	IIIB	12	32.7±11	
	IV	32	44.5±17	
Tedaviye yanıt*	Parsiyel Yanıt	23	32± 9.3	0,023
	Stabil Hastalık	19	38±11.7	
	Progresif Hastalık	18	65±14.5	

TARTIŞMA

Karsinoembriyonik antijen, özellikle kolon kanseri ve gastrointestinal tümörler başta olmak üzere, birçok kanser türünde yüksekliği ileri evre ve kısa yaşam beklentisiyle ilişkili olduğu gösterilmiş bir belirteçtir. Ancak akciğer kanserinde tanı ve takipte CEA düzeylerinin yeri ve etkinliği tartışmalıdır. Çalışmamızda da ileri evre akciğer kanserinde, sağlıklı bireylere göre sigaradan bağımsız olarak, CEA düzeylerinin yüksek olduğu ve tedavi sonrası CEA yüksekliğinin kemoterapiye kötü yanıtla ilişkili olduğu gösterildi.

Okamura ve ark. tarafından yapılan çalışmada, akciğer kanseri tanısında CEA sensitivitesi %69, spesifitesini %68 olarak saptamış, CYFRA 21-1 ile birlikte kullanımında tanısal değerinin arttığını bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ileri evre olgularda, kontrol grubuna göre serum CEA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Ancak çalışmamızda olgu sayısının azlığı nedeniyle tanıdaki etkinliği üzerinde çıkarımda bulunulamadı. Akciğer kanserinde erken evrede CEA düzeyinin takibinin nüksü belirlemede yararlı olabileceği ve prognostik olabileceği küçük serili yayınlarda gösterilmiştir. Tomita ve ark. tarafından yapılan çalışmada serum CEA düzeyi normal ve yüksek olan hastaların 5 yıllık sağkalımının sırasıyla %71.52 ve %48.41 olarak saptanmış ($p<0.0001$) ve preoperatif serum CEA ve CYFRA21-1 düzeylerinin erken evre KHDAK'de bağımsız

prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (12). Shintani ve ark. tarafından yapılan çalışmada, erken evre medikal inoperabl Sterotaktik Beam Radyoterapi (SBRT) yapılan olguların izleminde, yüksek serum CEA düzeyi olan grupta nüks ve progresyon oranlarının belirgin artmış olduğu gösterilmiştir (13). Song ve ark. tarafından yapılan çalışmada, squamöz hücreli karsinomda cerrahi sonrası erken nüksleri saptamada CEA, CYFRA 21-1 ve NSA'nın ilişkili olduğunu gösterilmiştir (14). Duan ve ark. preoperatif ve postoperatif yüksek serum CEA düzeylerinin, cerrahi sonrası erken nüks ile ilişkilendirilmiştir (15). Benzer bir çalışmada ise bu hasta gruplarına adjuvant kemoterapi uygulanması önerilmiştir (15-17). Çalışmamızda yüksek CEA düzeyleri literatür verisi ile uyumlu olarak tedaviye kötü yanıt ve kötü prognoz ile ilişkilibulundu. KHDAK'de sadece CEA düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği literatür verisi sınırlıdır. Arietta ve ark. tarafından yapılan çalışmada KHDAK olgularında iki kür kemoterapi sonrası CEA düzeylerinde \leq %20 azalmanın kemoterapiye iyi yanıt ve iyi prognozla ilişkiliendirilmiştir (9). Serum CEA düzeylerinin kemoterapi yanıtını ön görmeye % 55 sensitivite ve %68 negatif prediktif değer (NPV) saptanmıştır. Serum CEA özellikle CYFRA 21-1 ile birlikte daha etkili bir prognostik faktör olduğu ve prognozu belirlemede birlikte kullanımları önerilmiştir (9,12).

Çalışmamızda da literatür verisi ile uyumlu olarak serum CEA düzeyi, 2 kür kemoterapi sonrası progresif hastalık grubunda, parsiyel yanıt ve stabil yanıt grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Wan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, özellikle Evre 4 hastalarda CEA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda evre 3 ile 4 arasında anlamlı farklılık saptanmadı. CEA düzeylerinin sigara içenlerde ılımlı yüksek olabileceği literatürde izlenmekle birlikte çalışmamızda sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında CEA düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (5). Tümör histopatolojik subtipinin serum CEA düzeyi ile ilişkisi araştırıldığında, özellikle squamöz hücreli karsinomda, adenokarsinoma göre serum CEA'nın prognostik etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda adenokarsinom grubunda serum CEA düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, farklı histopatolojik alt gruplarında serum CEA düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bu sonuç çalışmamızda olgu sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda evre 4 olgularda, metastatik organ ve CEA düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Arrietia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, beyin metastazı görülen olgularda daha yüksek serum CEA düzeylerinin olduğu gözlenmiş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (9). Çalışmamızda beyin metastazı ile CEA arasında ilişki gözlenmezken, karaciğer metastaz saptanan olgularda serum CEA düzeyinin, karaciğer metastazı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Benzer bir çalışmada, KHDAK'de yüksek serum CEA düzeyleri, kemik ve karaciğer metastazı ve çoklu organ metastazları ile ilişkilendirilmiştir (21). Koleraktal kanserinde ise karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama serum CEA düzeyi metastaz olmayan gruptan daha yüksek olduğu bulunmuştur (22).

Son yıllarda özellikle EGFR mutasyonu olan hastalarda CEA yüksekliği ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (23,24). Çalışmamızda hastaların mutasyon analizlerinde mutasyon saptanmamasına rağmen hastaların serum CEA düzeyi tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. İleri yaşta hastaların komorbiditelerinin CEA düzeylerine etkisinin bilinmemesi ve komorbiditeler ile serum CEA düzeyinin ilişkisinin araştırılmaması çalışmamızın birinci kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışmada girişimsel işlem ile serum CEA düzeyi tayini yapılması nedeniyle hasta ve sağlıklı gönüllülerin katılımı az olmuş, vaka ve kontrol gruplarının sayısı

eşitlenememiştir. Bu da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Üçüncü olarak çalışmamızda tümör mutasyonlarından yalnızca EGFR ve ALK mutasyonu araştırılmış olup, diğer moleküler testler çalışılmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda lokal ileri ve ileri evre KHDAK'de tedavi sonrasında yüksek serum CEA düzeylerinin kemoterapiye kötü yanıt ile ilişkili olabileceği ve serum CEA düzeylerinin tedavi yanıtını ön görmeye prognostik bir faktör olarak kullanılabilirliği düşünüldü. Akciğer kanseri CEA ilişkisi halen ilgi çekmeye ve araştırılmaya devam etmektedir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Novello S, Barlesi F, Califano R. Metastatic nonsmallcell lung cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. *Ann Oncol.* 2016;27:1-27.
2. Gridelli C, Rossi A, Maione P. Treatment of non-small-cell lung cancer: state of the art and development of new biologic agents. *Oncogene.* 2003;22:6629-38.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-86.
4. Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *Oncologist.* 2006;11:481-7.
5. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76:138-43.
6. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA.* 1976;235:1975-9.
7. Ruibal Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers.* 1992;7:160-6.
8. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer

and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014;134:2513-22.

9. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, Morales M, Dorantes-Gallareta Y, Peña-Curiel O, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2013;13:254.
10. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
11. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;80:45-9.
12. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Research*. 2010;30:3099-102.
13. Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y, Mitsuyoshi T, Mizowaki T, Hiraoka M. prognostic significance of serum CEA for non-small cell lung cancer patients receiving stereotactic body radiotherapy. *Anticancer Res*. 2017;37:5161-7.
14. Song WA, Liu X, Tian XD, Wang W, Liang CY, Zhang T, et al. Utility of squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 and neuron specific enolase in lung cancer diagnosis: a prospective study from China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3244-8.
15. Duan X, Cui Y, Li H, Shi G, Wu B, Liu M, et al. High preoperative and postoperative levels of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 indicate poor prognosis in patients with pathological Stage I nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer*. 2015;52 Suppl 3:E158-63.
16. Nasralla, A, Lee J, Dang J, Turner S. Elevated preoperative CEA is associated with subclinical nodal involvement and worse survival in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2010;15:318.
17. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJC*. 2017;116:1037-45.
18. Wan Z. Association of divergent carcinoembryonic antigen. patterns and lung cancer progression. *Sci Rep*. 2020;10:2066.
19. Liu H, Xiaoling G, Tangfeng L, Ying W, Yongying X, Dongmei Y, et al. The role of serum carcinoembryonic antigen in predicting responses to chemotherapy and survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Research and Therapeutics*. 2014;10:239-43.
20. He G, Jiang Z, Xue S, Sun X, Wang W. Expression of LDH and CEA in serum in the process of targeted therapy of lung adenocarcinoma and the association between them and prognosis. *Oncol Lett*. 2019;17:4550-6.
21. Numata T, Endo T, Yanai H, Ota K, Yamamoto Y, Shimizu K, et al. Serum CEA and CYFRA levels in ALK-rearranged NSCLC patients: correlation with distant metastasis. *In Vivo*. 2020;34:2095-100.
22. Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients. *Cancer Biomark*. 2016;16:245-52.
23. Gao XC, Wei CH, Zhang RG, Cai Q, He Y, Tong F, et al. 18F-FDG PET/CT SUVmax and serum CEA levels as predictors for EGFR mutation state in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2020;20:61.
24. Kuo, YS, Zheng MZ, Huang MF, Miao CC, Yang LH, Huang TW. Chou association of divergent carcinoembryonic antigen patterns and lung cancer progression. *Sci Rep*. 2020;10:2066.