



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TÍTULO DE TESIS

ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO CARCINOMEBRIONARIO COMO PREDICTOR
DE METÁSTASIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ROBERTO KURI EXSOME

TUTOR: OSCAR ARRIETA RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F., FEBRERO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice

Título

Resumen

Antecedentes

Pregunta de Investigación

Justificación

Objetivo

Hipótesis

Material y métodos

Análisis Estadístico

Resultados

Discusión

Tabla 1

Tabla 2

Tabla 3

Tabla 4

Tabla 5

Figura 1A

Figura 1B

Figura 1C

Figura 1D

Bibliografía

Resumen

Antecedentes: Estudios previos han demostrado que los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (ACE) pre y postquirúrgicos son un factor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapas tempranas. Nosotros asociamos de forma prospectiva las características clínicas y patológicas y la elevación de ACE en pacientes con CPCNP etapas clínicas IIIB y IV. *Métodos:* De marzo de 2005 a junio de 2007, incluimos 293 pacientes con CPCNP etapas clínicas IIIB y IV. Los pacientes con ECOG 1 y 2 fueron tratados con quimioterapia basada en platino. En pacientes con ECOG de 3, fueron manejados con erlotinib como primera línea. Se obtuvieron los niveles séricos de ACE antes y posteriores a 2 ciclos de tratamiento. La etapificación se realizó mediante tomografía computada (TAC) de tórax, mediastino y abdomen superior, TAC o resonancia magnética (IRM) de cráneo y gammagrama óseo. Se les realizaron estudios de imagen a sistema nervioso central (TAC o IRM) a 120 y a 50 con y sin síntomas neurológicos, respectivamente. *Resultados:* 29.4% fueron etapas clínicas IIIB y 70.6% etapas IV. El 18.6% presentó al diagnóstico metástasis a SNC. Los tipos histológicos fueron adenocarcinoma en el 64.8%. El nivel promedio de ACE fue de 146.1 ± 63 ng/mL, con una mediana de 6.3 ± 1021 ng/mL (rango de 0.2 a 15475). La proporción de pacientes con ACE basal ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 40 y ≥ 50 ng/mL fue de 42.8, 32.3, 22.2 y 21.4%, respectivamente. Los factores asociados con ACE ≥ 40 ng/mL fueron la etapa clínica ($p = 0.001$), el estado funcional ($p < 0.001$), presencia de metástasis a SNC al diagnóstico ($p < 0.001$) e histología ($p < 0.001$). Sin embargo, en el análisis de regresión logística, los únicos factores asociados fueron: el tipo histológico ($p = 0.005$) y las metástasis a SNC ($p < 0.0001$). Los pacientes con elevación del ACE ≥ 40 ng/mL tuvieron un riesgo de desarrollar metástasis a SNC del 14.05 (IC95% 5.7-34.4). Los factores adversos asociados a sobrevida global fueron género masculino ($p = 0.002$), edad > 62 años ($p = 0.028$), pobre estado funcional ($p < 0.0001$) y elevación del ACE ($p = 0.01$). No influyeron significativamente el tabaquismo, la presencia de metástasis a SNC o al hígado al diagnóstico, la estirpe histológica. Los factores asociados con sobrevida según lo calculado mediante los riesgos proporcionales de Cox fueron pobre estado funcional ($p = 0.002$), etapa clínica ($p = 0.04$) y elevación del ACE ($p = 0.014$). *Conclusiones:*

Factores independientes asociados con la elevación del ACE ≥ 40 ng/mL fueron la histología y las metástasis a SNC. La elevación de ACE está asociada de manera independiente a un pobre pronóstico. Los pacientes con CPCNP etapas clínicas IIIB y IV con ACE elevado sin síntomas neurológicos pueden beneficiarse de estudios de imagen de SNC desde su etapificación.

Antecedentes

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. El 85% corresponde a carcinoma de células no pequeñas (CPCNP). A pesar de los esfuerzos, las innovaciones y los avances tanto en diagnóstico como en tratamiento, la supervivencia global a 5 años es aproximadamente del 15% (Jamal 2005). La etapificación del CPCNP es el proceso más importante la selección del tratamiento (Mountain 1993). El sistema de etapificación más utilizado es la clasificación de TNM (Mountain 1993, Mountain 1991), enfocado en la evidencia de enfermedad macroscópica. Sin embargo, esta etapificación clínica o patológica no siempre refleja la evolución de los pacientes (Tomita 2005).

El sistema nervioso central (SNC) es un sitio frecuente, y devastador, de metástasis en CPCNP, con una incidencia reportada hasta del 54% a lo largo del curso de la enfermedad (Cho 2005), y una supervivencia media posterior al diagnóstico de menos de un año (Gaspar 1997, Patchell 1990, Vecht 1993). Se han reportado algunos factores de riesgo para desarrollar estas metástasis: edad (Gaspar 1997), etapa clínica (Robnett 2001), género (Keith 2002), tiempo de intervalo del tratamiento original (Komaki 1998). Dado lo poco específico de estos factores, es necesaria la detección de otros marcadores para poder dirigir un tratamiento más específico, como la radiación craneal profiláctica, que por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en estudios, no ha demostrado un beneficio hasta el momento (como lo reportado en el cáncer de pulmón de células pequeñas) (Cho 2005, Aupérin 1999, Slotman 2007).

Muchos marcadores han sido evaluados como diagnóstico, factor pronóstico y detección de recaída en múltiples neoplasias (Alatas 2001). Los marcadores tumorales son proteínas producidas, entre otros tejidos, por células tumorales. El antígeno carcinoembrionario (ACE), una proteína oncofetal involucrada en la adhesión celular, está sobreexpresada en muchos carcinomas, especialmente colorrectal, mamario, vesical, gástrico, pancreático, pulmonar (Hammarstrom 1999). El ACE ha sido ampliamente estudiado, particularmente como factor pronóstico en etapas tempranas del CPCNP (Tomita 2005, Veronesi 2005, Buccheri 2003, Sawabata 2004). Muchos estudios han reportado que niveles séricos elevados de ACE están asociados

recurrencias posterior a resecciones quirúrgicas en pacientes con cáncer de pulmón (Ford 1981, Dent 1978, Stokes 1980, Vincent 1975, Concannon 1978, Icard 1994). El significado clínico y patológico de la elevación del ACE en CPCNP avanzado no está ampliamente estudiado y la información es limitada a estudios retrospectivos. Nosotros realizamos un estudio prospectivo en 293 pacientes con CPCNP estadios IIIB y IV, tratados de forma estándar, asociando la elevación del ACE y los factores clinicopatológicos.

Pregunta de Investigación

¿La elevación del ACE está asociada con las características clinicopatológicas, como tipo histológico y estadio clínico, en pacientes con CPCNP avanzado?

¿La elevación del ACE está asociada a un incremento en la frecuencia de metástasis a SNC en pacientes con CPCNP avanzado?

¿La elevación del ACE está asociada a un peor pronóstico en pacientes con CPCNP avanzado?

Justificación

Los pacientes con CPCNP etapas clínicas IIIB y IV son un grupo heterogéneo, su pronóstico varía significativamente en relación a diferentes factores. El identificar estos factores de alto riesgo, como en el desarrollo de metástasis a SNC que es una de las principales causas de muerte, nos puede facilitar la decisión terapéutica (siendo menos agresiva y/o proponiendo terapias dirigidas como profilaxis con radioterapia a SNC o terapia blanco) y beneficiando más la paciente.

Objetivo

Determinar la asociación entre la elevación del ACE con las características clinicopatológicas en pacientes con CPCNP avanzado.

Determinar la asociación entre la elevación del ACE y la frecuencia de metástasis a SNC en pacientes con CPCNP avanzado.

Determinar la asociación entre la elevación del ACE y el pronóstico en pacientes con CPCNP avanzado.

Hipótesis

La elevación del ACE está asociada a características clinicopatológicas en pacientes con CPCNP avanzado.

La elevación del ACE está asociada a un incremento en la frecuencia de metástasis a SNC en pacientes con CPCNP avanzado.

La elevación del ACE está asociada a un peor pronóstico.

Material y métodos

Previa aprobación del comité de científico del Instituto Nacional de Cancerología, llevamos a cabo un estudio prospectivo de marzo de 2005 a junio de 2007. Se incluyeron un total de 293 pacientes con comprobación histológica de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) referidos al Instituto Nacional de Cancerología y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El diagnóstico patológico de cáncer de pulmón primario fue realizado de acuerdo con la clasificación revisada de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

La evaluación clínica pretratamiento se basó en examen físico, pérdida de peso y estado general (según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este – ECOG, por sus siglas en inglés). Los instrumentos de determinar la etapificación incluyeron radiografía de tórax, broncoscopia con fibra óptica y tomografía computada (TAC) de tórax, mediastino y abdomen superior. Estudios de imagen de SNC (TAC o resonancia magnética de cráneo) se realizaron en caso de que los pacientes presentaran síntomas neurológicos, como cefalea, focalización neurológica, déficit motor y alteraciones en el comportamiento. Se les realizaron estos estudios de imagen de SNC a 120 pacientes con síntomas neurológicos y a 50 asintomáticos. También se realizaron otros estudios como gammagrama óseo y tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-CT, por sus siglas en inglés). Sólo se capturó la información de pacientes que se determinaran en etapa clínica IIIB y IV de CPCNP. La quimioterapia fue el tratamiento más común: se asignaron los pacientes a diferentes esquemas que incluían gemcitabina o vinorelbina o paclitaxel en combinación con cisplatino o carboplatino para pacientes con buen estado funcional (ECOG de 1 y 2), y para los pacientes con pobre estado funcional (ECOG de 3) recibieron erlotinib como primera línea. La respuesta al tratamiento inicial se analizó de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés). Las variables del estudio fueron: tabaquismo, género, histología, metástasis cerebrales, estado general, niveles séricos de antígeno carcinoembrionario

(ACE) antes y después de 2 ciclos de tratamiento. El punto de corte del ACE fue de 10 ng/mL.

El seguimiento, incluyendo la sobrevida y el desarrollo de metástasis a SNC, se realizó mediante la revisión de las notas clínicas y la información directa con el paciente o los familiares.

Análisis estadístico

Con propósitos descriptivos, las variables continuas fueron resumidas en medias aritméticas, medianas y desviaciones estándar (error) y las variables categóricas como proporciones con 95% de intervalo de confianza. Para la comparación inferencial se utilizó la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución de los datos (normal y anormal), determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se usaron la Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para calcular la significancia entre las variables categóricas. La significancia estadística y las variables significantes limítrofes ($p < 0.1$) fueron incluidas en análisis de regression logística multivariado. La sobrevida global fue medida desde el día del diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte o su última visita, analizado con la técnica de Kaplan-Meier y comparando los subgrupos mediante la prueba log-rank. Para el análisis de la curva de sobrevida, todas las variables fueron dicotómicas. Se realizó ajuste para los confundidores probables mediante el análisis de regression multivariado. La significancia estadística se determinó con $p < 0.05$ con prueba de 2 colas. Se empleó la version 10 del paquete SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para analizar los datos.

Resultados

Se analizaron 293 de manera prospectiva entre marzo de 2005 hasta junio de 2007. Las características generales de los pacientes se pueden ver en la tabla 1. La edad media fue de 60.7 años. Sólo el 53.9% tenían antecedentes de tabaquismo. La mayoría fueron estirpe de adenocarcinoma (64.8%) y de moderado y alto grado (35.9 y 53.8%, respectivamente). Como un reflejo de nuestra incidencia, más de 2/3 partes se diagnosticaron en etapa metastásica, de los cuales el 18.7% poseía involucro a SNC y el 7.5% a hígado.

El 42.8% de los casos presentaron ACE mayor de 10 ng/mL al diagnóstico, siendo la mediana de 6.3 ± 1021 ng/mL, con un rango del 0.2 a 15475 (tabla 2). Dentro de los factores asociados a elevación del marcador, alcanzaron significado estadístico en el análisis univariado el estado funcional, la etapa clínica, la presencia de metástasis a SNC al diagnóstico y la estirpe histológica (adenocarcinoma). Pero en el análisis multivariado, mantuvieron el peso estadístico solamente el tipo histológico (RR= 1.6, IC95% 1.4-3.4, $p= 0.005$) y las metástasis a SNC (RR=14.05, IC95% 5.7-34.4, $p < 0.001$). (Tabla 3).

La sobrevida global de los pacientes fue de 7 ± 0.48 meses. Dentro de los factores asociados a ésta (tabla 4), el análisis univariado mostró con significado estadístico el género ($p= 0.02$), la edad ($p= 0.028$), el estado funcional ($p < 0.0001$) y los niveles séricos de ACE, principalmente por arriba de 40 ng/mL ($p= 0.002$). El estadio clínico mostró una tendencia significativa, con $p= 0.056$, pero en el análisis multivariado ya alcanza este significado (RR=1.4, IC95% 1.02-2, $p= 0.04$) (figura 1C), al igual que el género (RR=1.4, IC95% 1.0002-1.9, $p= 0.048$) (figura 1A), el estado funcional (RR=1.8, IC95% 1.5-2.3, $p= 0.002$) (figura 1B) y los niveles séricos de ACE por arriba de 40 ng/mL (RR=1.5, IC95% 1.09-2.2, $p= 0.014$) (figura 1D).

La frecuencia de desarrollo de metástasis a SNC al año fue de 27% y a los 2 años de 32%. Los factores significativos asociados fueron: la histología ($p= 0.0002$) y el ACE ≥ 40 ng/mL ($p < 0.001$); significado que mantuvieron en el análisis multivariado (RR=5.2, IC95% 1.002-29, $p= 0.05$; y RR=11.4, IC95% 1.7-74, $p= 0.01$, respectivamente) (tabla 5).

Discusión

La sobrevida de nuestros pacientes fue pobre: 7 meses. Los factores asociados con ésta fueron: el género, el estado funcional, la etapa clínica y los niveles séricos del ACE (principalmente por arriba de 40 ng/mL). El género ha sido reportado anteriormente, principalmente confiriendo un riesgo mayor de muerte para el masculino: en un análisis del grupo ECOG estudio 1594, la SVM fue de 9.2 meses para mujeres vs. 7.3 para hombres, con un peso estadístico ($p= 0.004$) (Wakelee 2006); en otro análisis de 4618 pacientes, el riesgo relativo de muerte para hombres fue de 1.2 (IC95% 1.11-1.3) comparado con las mujeres (Visbal 2004). La elevación del ACE se ha descrito con anterioridad en múltiples neoplasias, principalmente como predictor de enfermedad residual o recurrente en pacientes recién resecados si sus niveles no se normalizan o inclusive aumentan en el primer mes postquirúrgico (Macdonald 1999). En nuestro estudio reportamos, de forma prospectiva, el valor pronóstico del ACE en enfermedad avanzada del CPCNP, incrementando el riesgo de muerte en un 50%. Un estudio interesante, retrospectivo, sobre 70 pacientes también notifican una SV a 3 años de 0 vs. 39.6% en pacientes con ACE elevado vs. ACE normal (Iwasaki 2004). Inclusive sus autores llegan a proponer una fórmula para calcular el riesgo de muerte, basándose en la elevación del ACE, la histología y la presencia de ganglios mediastinales positivos.

Casi el 50% de nuestros pacientes presentaron elevación del ACE ≥ 10 ng/mL. Los factores asociados a esta elevación fueron la histología adenocarcinoma y la presencia de metástasis cerebrales, mas no así no de metástasis hepáticas. Con lo que pudiéramos inferir cierto tropismo de células tumorales productoras de ACE hacia tejido cerebral. Inclusive se ha reportado una producción local (SNC) del ACE, medido principalmente en líquido cefalorraquídeo, hasta el momento de significado clínico incierto (Noris-García 2004).

En conclusión, la elevación basal de ACE es un factor independiente de sobrevida y de desarrollo de metástasis cerebrales. Los pacientes con dicha elevación al momento de su diagnóstico, se pueden beneficiar de estudios de imagen a SNC, sin importar que presenten síntomas. Este estudio prospectivo, bien puede dar pauta a otros estudios que indaguen sobre el beneficio de

terapia local (como profilaxis con radioterapia a SNC) en este subgrupo de pacientes.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas

	N=293	Media \pm error estándar	Porcentaje
Género			
Femenino			44
Masculino			56
Edad (años)		60.7 \pm 0.7	
Tabaquismo			53.9
ECOG			
1			55.4
2			23.5
3			31.1
Estadio clínico			
III B			29.4
IV			70.6
Histología			
Adenocarcinoma			64.8
Otro*			35.2
Diferenciación			
Bien			10.3
Moderado			35.9
Pobre			53.8
Metástasis al diagnóstico			
SNC			18.6
Hígado			7.5
Tratamiento de Primera línea			
Quimioterapia			87.3
Inhibidores de tirosinasa			12.6

*Otro: epidermoide, células grandes, indiferenciado.

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 2. Niveles séricos de Antígeno carcinoembrionario (ACE) de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas al diagnóstico

ACE basal (ng/m L)	
Mediana ± DE	6.3 ± 1021
Media ± EE	146.1 ± 63
Rango	0.2-15,475
ACE ≥ 10ng/mL	42.8%
ACE ≥ 20ng/mL	32.3%
ACE ≥ 40ng/mL	22.2%
ACE ≥ 50ng/mL	21.4%

DE: desviación estándar.

EE: error estándar.

Tabla 3. Factores clínicopatológicos asociados a elevación del antígeno carcinoembrionario (ACE) \geq 40ng/mL de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas

	Porcentaje	P	RR (IC95%)	P
	Mediana \pm ES (meses)	Análisis univariado	RR (IC95%)	Análisis multivariado
Edad				
<62 años	31.3	0.8		
\geq 62 años	32.8			
Género				
Femenino	36.1	0.222		
Masculino	29			
Tabaquismo				
Ausente	36.3	0.186		
Presente	28.6			
ECOG				
1	17.6	<0.001	0.6 (0.2-1.4)	0.2
2	30.2			
3	52.3			
Estadio clínico				
III B	16.4	0.001	1.12 (0.48-2.6)	0.78
IV	38.9			
Histología				
Adenocarcinoma	41.3	<0.001	1.6 (1.4-3.4)	0.005
Otro*	14.1			
Diferenciación				
Bien	21.1	0.46		
Moderado	30.4			
Pobre	35.4			
Metástasis a SNC al diagnóstico				
Ausente	12.3	<0.001	14.05 (5.7-34.4)	<0.001
Presente	87.7			
Metástasis a hígado al diagnóstico				
Ausente	31.5	0.34		
Presente	42.1			

*Otro: epidermoide, células grandes, indiferenciado.

SNC: sistema nervioso central

RR(IC95%): Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%).

	SVLPSNC 12m (%, IC95%)	SVLPSNC 24m (%, IC95%)	p Análisis univariado	RR (IC95%)	p Análisis multivariado
Edad					
≤62 años	8.33 ± 0.7	0.028	1.09 (0.8-1.47)	0.53	
>62 años	6.03 ± 0.7				
Género					
Femenino	8.03 ± 0.57	0.02	1.4 (1.002-1.9)	0.048	
Masculino	6.2 ± 0.41				
Tabaquismo					
Ausente	7.2 ± 0.8	0.14			
Presente	6.4 ± 0.6				
ECOG					
1	9.9 ± 0.5	<0.001	1.8 (1.5-2.3)	0.002	
2	7.07 ± 0.59				
3	3.83 ± 0.4				
Estadio clínico					
III B	9.4 ± 1.76	0.056	1.44 (1.02-2)	0.04	
IV	7 ± 0.86				
Histología					
Adenocarcinoma	6.2 ± 0.8	0.67			
Otros*	7.8 ± 0.69				
Metástasis a SNC al diagnóstico					
Ausente	7 ± 0.6	0.9			
Presente	4.7 ± 1				
Metástasis a hígado al diagnóstico					
Ausente	7.03 ± 0.5	0.51			
Presente	5.13 ± 2.6				
ACE ≥ 40ng/mL					
Ausente	7.8 ± 0.6	0.002	1.5 (1.09-2.2)	0.014	
Presente	3.87 ± 0.65				

Tabla 4. Factores clínico-patológicos asociados a sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas

*Otros: epidermoide, células grandes, indiferenciado.

SNC: sistema nervioso central

RR(IC95%): Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%).

ACE: antígeno carcinoembrionario.

≤62 años	20(14.2-25.8)	36(20.2-51.6)	0.79		
>62 años	22(16.1-27.8)	22(16.1-27.8)			
Género					
Femenino	21(13.6-27.3)	31(12.9-48.1)	0.86		
Masculino	22(16.1-27.9)	33(18.8-46.2)			
Tabaquismo					
Ausente	24(18.2-29.9)	36(18.6-53.9)	0.22		
Presente	19(13.1-24.8)	26(12.3-39.7)			
Histología					
Adenocarcinoma	28(22.1-33.8)	31(23.1-38.8)	0.0002	5.2	0.05
Otros*	7.8(3.9-11.7)	29(3.5-54.4)		(1.002-29)	
ACE ≥ 40ng/mL					
Ausente	12(8-15.9)	24(11.8-35.3)	<0.001	11.4	0.01
Presente	61(45.4-76.8)	61(45.4-76.8)		(1.7-74)	

Tabla 5. Factores clínico-patológicos asociados a desarrollo de metástasis cerebrales de pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas

*Otros: epidermoide, células grandes, indiferenciado.

SNC: sistema nervioso central

RR (IC95%): Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%).

ACE: antígeno carcinoembrionario.

SVLPSNC: sobrevida libre de progresión

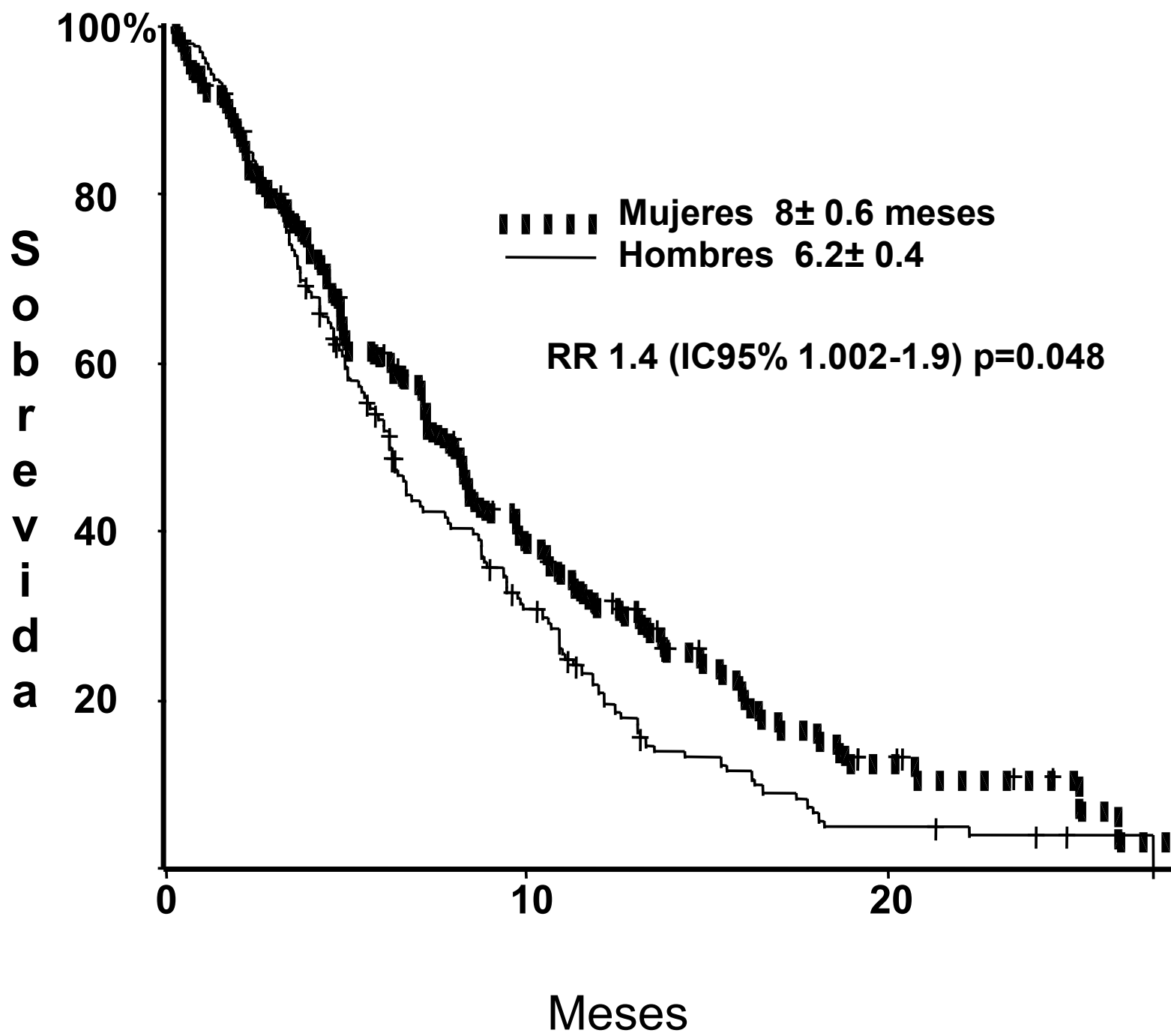


Figura 1A

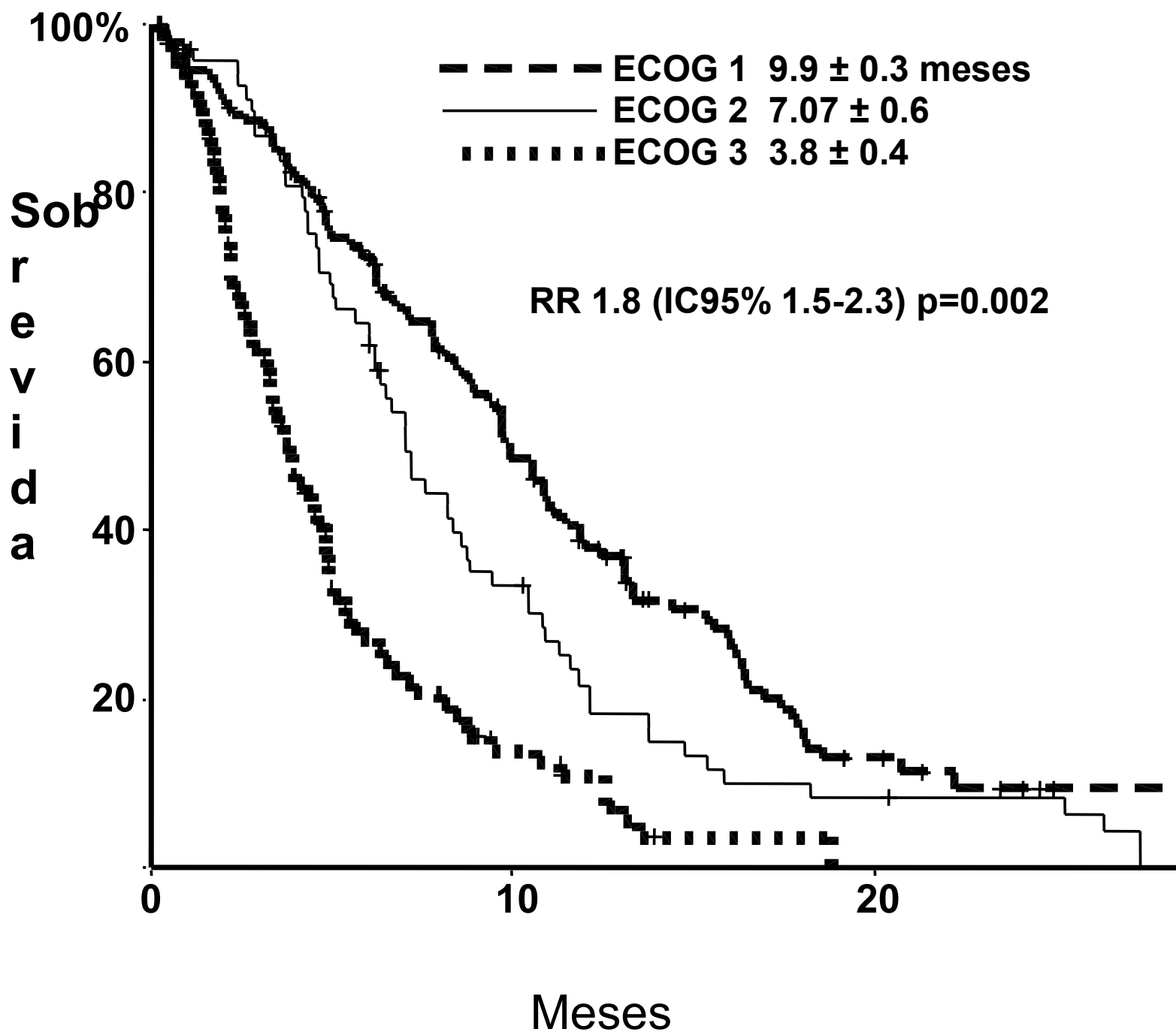


Figura 1B

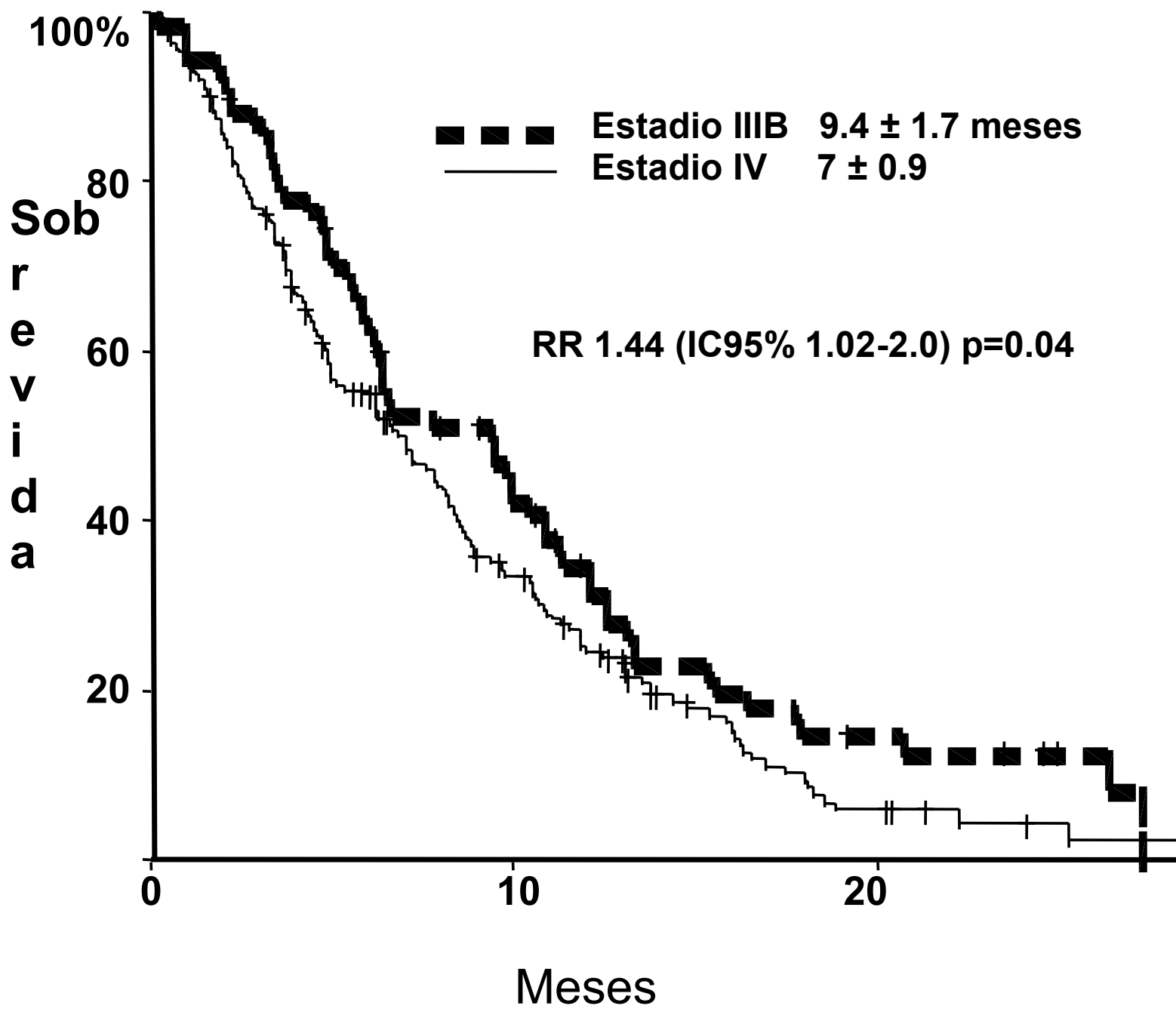


Figura 1C

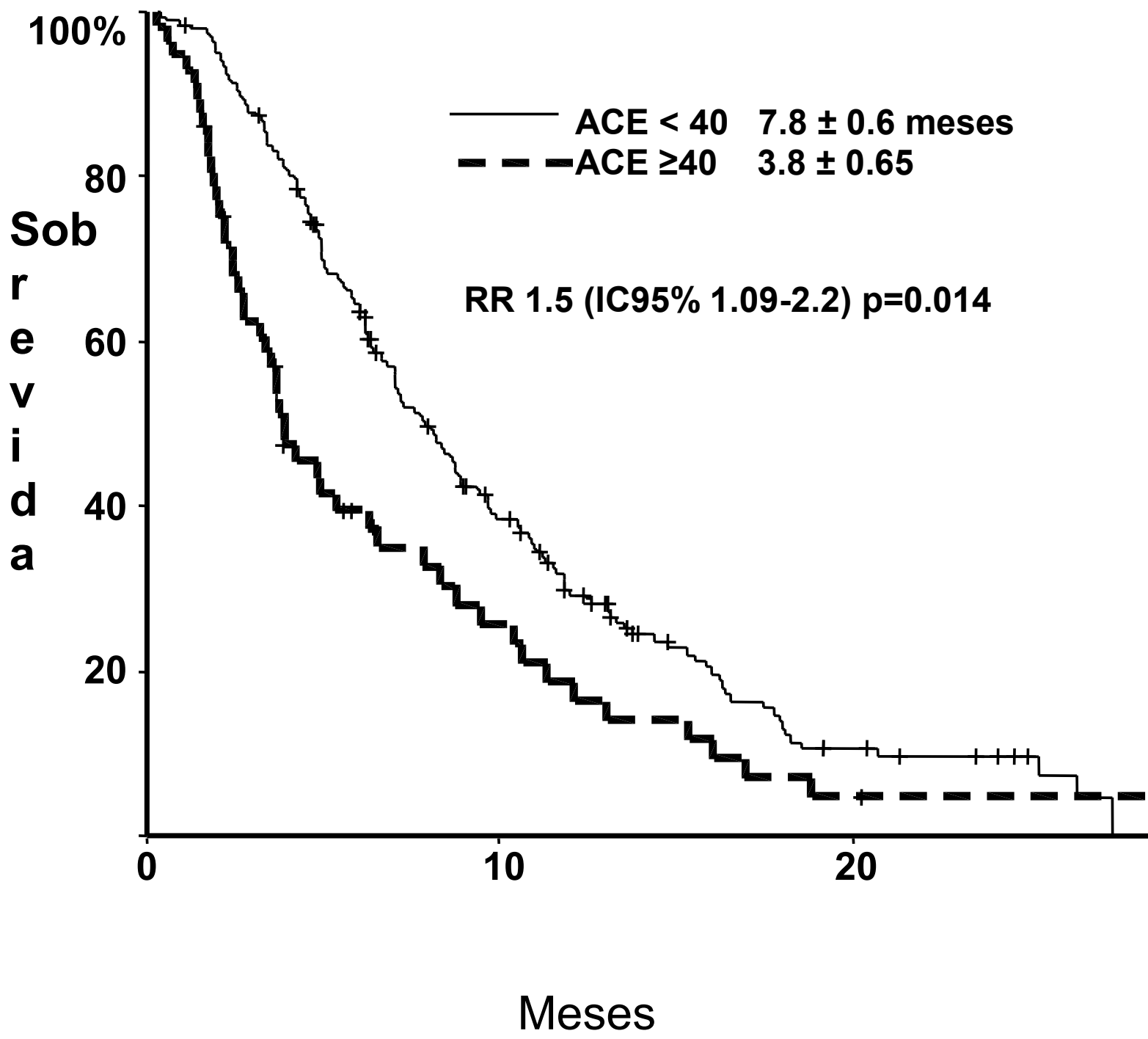


Figura 1D

Bibliografía

- Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001;31:9-16.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
- Buccheri G, Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test. *Ann Thorac Surg* 2003;75:973-980.
- Cho LC, Dowell JE, Garwood D, Spangler A, Choy H. Prophylactic cranial irradiation with combined modality therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005;32:293-298.
- Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42(3 Suppl):1477-1483.
- Dent PB, McCulloch PB, Wesley-James O, MacLaren R, Muirhead W, Dunnett CW. Measurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42(3 Suppl):1484-1491.
- Ford CHJ, Stokes HJ, Newman CE. Carcinoembryonic antigen and prognosis after radical surgery for lung cancer: immunocytochemical localization and serum levels. *Br J Cancer* 1981;44:145-153.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
- Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81.
- Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Levasseur P. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994;58:811-814.
- Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the

role of risk score as a survival predictor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;20:488-493.

- Jamal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Keith B, Vincent M, Stitt L, et al. Subsets more likely to benefit from surgery or prophylactic cranial irradiation after chemoradiation for localized non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:583-587.
- Komaki R, Scott CB, Byhardt R, et al. Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients on four Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) studies in inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:263-267.
- Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560.
- Mountain CF, Greenberg SD, Fraire AE. Tumor stage in non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1991;99:1258-1260.
- Mountain CF. Lung cancer staging classification. *Clin Chest Med* 1993;14:43-53.
- Noris-García E, Escobar-Pérez X. Metástasis cerebrales y antígeno carcinoembrionario. *Rev Neurol* 2004;38:267-270.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
- Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1344-1349.
- Sawabata N, Maeda H, Yokota S, et al. Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA non-small cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favorable prognosis. *Cancer* 2004;101:803-809.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. A randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) versus no PCI in extensive disease small cell lung cancer after a response to chemotherapy. Plenary presentation. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings.

- Stokes TC, Stevens JFS, Long P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival after resection of lung cancer. *Br J Dis Chest* 1980;74:390–394.
- Tomita M, Shimizu T, Matsuzaki Y, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen level in pleural lavage fluid for patients with lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:276-281.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastases: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-590.
- Veronesi G, Pelosi G, Sonzogni A, et al. Tumour CEA as predictor of better outcome in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2005;48:233-240.
- Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975;36:2069-2076.
- Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, et al. Gender differences in non-small cell lung cancer survival: an analysis of 4618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004;78:209-215.
- Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on ECOG trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006;1:441-446.