

CEA在结直肠癌中的研究进展

任广明¹, 刘嵩邈¹, 原居正¹, 郑建勇^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西京医院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月10日

摘要

结直肠癌(CRC)目前是全球第三大癌症,也是全球第二大癌症相关死亡原因。肿瘤标记物在CRC患者的检测和治疗中发挥着重要作用,而CEA是CRC临床诊疗中最常用的肿瘤标记物之一。在这篇综述中,我们描述了CEA在CRC筛查、诊断中的进展,以及CEA肿瘤疫苗、CEA靶向给药系统和荧光抗CEA抗体在CRC治疗中的研究进展。这些新的研究为CRC的诊疗提供了新的思路。

关键词

癌胚抗原, CEA, CRC, 肿瘤标记物

Research Progress of CEA in Colorectal Cancer

Guangming Ren¹, Songmiao Liu¹, Juzheng Yuan¹, Jianyong Zheng^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Xijing Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 10th, 2023

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is currently the third leading cancer and the second leading cause of cancer-related death worldwide. Tumor markers play an important role in the detection and treatment of colorectal cancer patients, and CEA is one of the most commonly used tumor markers in the clinical management of colorectal cancer. In this review, we describe advances in CEA in CRC screening and diagnosis, as well as research advances in CEA-based vaccines, CEA-targeted drug delivery systems, and anti-CEA fluorescent antibodies in CRC treatment. These new studies pro-

*通讯作者。

vide new ideas for the diagnosis and treatment of CRC.

Keywords

Carcinoembryonic Antigen, CEA, Colorectal Cancer, Tumor Markers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(CRC)目前是全球第三大癌症,也是全球第二大癌症相关死亡原因,全球 185 个国家或地区中,中国的恶性肿瘤发病率、死亡率位居中等偏上水平[1],且我国 CRC 发病率及病死率均呈上升趋势,已成为危害人民健康的突出问题[2]。由于早期 CRC 无特异性症状,诊断率低,多数患者就诊时已属中晚期,失去了最佳的治疗时机,手术及化疗疗效往往不尽如人意[3]。据报道,早期诊断的 CRC 患者 5 年生存率约为 90%,而晚期诊断的患者 5 年生存率下降至 5%~10%,因此,早期诊断与治疗是改善预后、提高生存率的关键[4]。

肿瘤标志物是正常组织不存在或仅少量存在,或仅见于胚胎组织,因肿瘤相关基因表达上调或机体对肿瘤组织反应产生的,在肿瘤组织中大量存在的代谢产物。肿瘤标志物存在于细胞、组织、体液及排泄物中,可被定量或定性检测,提示肿瘤细胞的增殖分化。肿瘤标记物不仅指示癌症的存在,而且提供关于癌症进展或对治疗的反应的信息[5]。CEA 是 CRC 临床诊疗中常用的糖基化肿瘤标志物,糖基化的改变是癌症的标志,导致肿瘤相关聚糖或糖蛋白的产生,这些分子随后被分泌或膜脱落到血流中,从而作为肿瘤相关标记物[6]。随着医学的发展,人们对 CEA 的研究越来越深入,发现了其新的应用场景,本文对 CEA 的临床应用的最新进展进行综述。

2. CEA 的来源

1965 年 Gold 和 Freeman 首次在结肠癌中发现了一种肿瘤特异性抗原[7],并将其命名为“carcinoembryonic antigen (CEA)”[8]。CEA 是一种多糖蛋白复合物,属于糖蛋白家族,称为癌胚抗原细胞粘附分子(CEACAM),也称为 CEACAM5 和 CD66 [9]。CEA 在胚胎和胎儿发育的早期阶段(9 至 14 周)在胃肠道中产生,在妊娠中期其血清水平下降,在成年期保持非常低的水平[10] [11] [12]。在健康成年人中,仍有一些组织会产生 CEA,其主要存在于结肠的杯状细胞和柱状上皮细胞,也存在于前列腺,宫颈,舌头,食道,胃和前列腺[13]。一个健康的成年人每天从成熟肠细胞的表面产生大约 50~70 毫克的 CEA,并将其排入肠腔中,随着粪便排出体外[12]。在肿瘤患者中,CEA 由肿瘤持续分泌到血液中,并在肝细胞中被受体介导的内吞作用清除。虽然 CEA 在超过 80% 的 CRC 中表达[14],但当任何内胚层组织(包括胃肠道、肺组织、胰腺和乳腺[15] [16] [17] [18])出现肿瘤时,CEA 都可能升高。包括憩室炎、胰腺炎、炎症性肠病、肝硬化、肝炎、糖尿病、慢性肾衰竭、肠易激综合征、胸膜炎和肺炎等良性疾病也都可引起 CEA 升高,且吸烟者 CEA 也可能升高[19] [20]。

3. CEA 作为肿瘤标记物的应用

CEA 是临床常用的肿瘤标记物,广泛用于预测 CRC 的发生、发展和转移[21] [22]。在首次诊断之前,

CEA 水平可能在癌症相关症状出现前 4 至 8 个月升高[23]，在随访期间，CEA 似乎对检测肝和腹膜后转移最敏感，而对局部复发和腹膜或肺部疾病最不敏感[22]。早些时候，美国癌症联合委员会的 CRC 工作组建议将 CEA 基线浓度纳入传统的 TNM 分类，即所谓的 C 期。C 期可分为 C_x、C₀ (CEA < 5 ng/m L) 和 C₁ (CEA > 5 ng/m L) 3 个亚期[24]。一些回顾性分析也证实了 CEA 是 CRC 的独立预后因素[25]。已知 CEA 半衰期为 3~5 天，在 R₀ 切除手术后，CEA 水平应在 2 至 4 周内恢复正常[26]。持续升高的 CEA 水平可预示肿瘤的浸润或转移，术后 CEA 浓度缓慢升高是局部复发的典型迹象，而动态升高的 CEA 浓度可能是转移的症状，最有可能发生在肝脏[5] [23]。化疗也可能导致 CEA 浓度的暂时性升高，这一点也应考虑在内，因此不建议在化疗后 2 周内检测 CEA 水平。而对于接受奥沙利铂治疗的患者，可以在 4 至 6 周后进行检测。

有研究认为，仅使用 CEA 预测 CRC 患者的复发或者生存期不够准确，当如 CEA 与 CA125、CA19-9、CA72-4、D-二聚体、Ki67、P53、血浆循环游离 DNA 和血浆 Septin9 甲基化等联合检测的研究表明，CEA 与其它多种指标联合检测可提高诊断及预测效率[27] [28] [29] [30] [31]。龙华婧等发现 CEA + CT + 肠镜三项联合检查能明显提高 CRC 诊断准确率[32]。

虽然 CEA 对于 CRC 患者的评估很重要，但是 CEA 仅应被视为一种预警指标，其升高应进行进一步检查，而不是立即开始治疗，因为它不能提供准确的肿瘤发生或者复发的位置和程度[5]。

4. CEA 肿瘤疫苗

癌症免疫治疗的目标是破坏对肿瘤特异性抗原(TSAs)和肿瘤相关抗原(TAAs)的免疫耐受，从而诱导对癌细胞表达的这些抗原产生强烈的免疫应答。使用 CEA 为基础的疫苗被认为是临床治疗 CRC 患者的一种有前途的工具，一些研究表明，CEA 可以作为癌症免疫治疗的靶点[33]。

动物模型在理解肿瘤免疫机制方面发挥了至关重要的作用，在过去的几十年里，不同的免疫模式和实验模型被用于确定 CEA 免疫是否能诱导免疫反应，从而抑制表达 CEA 的肿瘤的生长。已有实验证实，用表达 CEA 的病毒或酵母载体、CEA 多肽、CEA plasmid DNA 脉冲的树突状细胞或重组 CEA 接种疫苗已被证明在动物模型中成功诱导有效的抗肿瘤免疫[34] [35]。从动物模型中获得的有希望的结果为使用不同的免疫策略治疗人类表达 CEA 的肿瘤提供了动力。

在临床实验中，在结肠癌患者中获得的初步结果表明，重组 CEA 单独免疫或 GM-CSF 免疫、模拟 CEA 的抗独特型抗体或重组载体疫苗如 ALVAC-CEA [36]、RV-CEA [37]和 ALVAC-CEA B7.1 [38]均可诱导对 CEA 的细胞免疫和体液免疫，这些疫苗接种方案对癌症患者具有良好的耐受性，并且是安全的，接种疫苗可诱导对 CEA 产生强烈的免疫反应，使一些癌症患者的肿瘤进展延缓和延长生存期，因此 CEA 可作为 CRC 患者的疫苗。但目前 CEA 疫苗不能根除肿瘤。

总的来说，尽管 CEA 等 TAAs 在肿瘤细胞表面大量表达，但对这些抗原的免疫反应较弱，这一现象是开发高效癌症疫苗的主要障碍之一。事实上，肿瘤微环境对免疫反应的负面影响大大降低了癌症疫苗的功效。克服这一缺陷最有希望的临床方法之一是使用基于 CEA 的疫苗与免疫抑制细胞抑制剂联合使用。例如，当 CEA-TRICOM 重组痘病毒与抗 CTLA-4 的完全人源单克隆抗体 Ipilimumab 联合使用时，观察到这些疫苗的抗肿瘤效果增强[39]。因此，需要进一步的研究来更好地阐明癌症疫苗对先天免疫和适应性免疫的影响，以开发新的疫苗调度，并提高免疫治疗在临床实践中的应用。为了开发出更高效、更有效的癌症疫苗，有必要设计新的临床试验，将癌症疫苗与常规疗法(如化疗、放疗和药物)结合起来，以那些负责免疫细胞免疫抑制的因素为靶点，以更好地预防和治疗 CEA⁺肿瘤。

5. CEA 靶向给药系统

目前用于临床的标准化疗都不能区分正常细胞和癌细胞，这导致了严重的副作用，如脱发、免疫系

统衰竭和感染等[40]。用于药物递送的靶向纳米载体能够特异性识别细胞表面过表达的分子[41]，而 CEA 在大多数 CRC 患者中是过表达蛋白，也是临床推荐用于 CRC 患者管理的细胞表面分子[42]。这些原因促使人们选择 CEA 作为一种有前途的分子用于 CRC 的纳米靶向系统。

有报道将 CEA 用于药物输送，由于大多数 CRC 患者肿瘤细胞表面过表达 CEA，多种具有 CEA 靶向抗体的表面修饰的纳米颗粒作为纳米载体用于药物输送，其中聚乳酸共乙醇酸(PLGA)由于其生物降解性和低细胞毒性[43]，已被临床引入用于提高 CRC 治疗的靶向系统的能力[44]。另有报道使用双功能复合纳米球用于 CEA 传感和靶向药物传递，在小鼠实验中加载阿霉素后实现了有效的细胞毒作用[45]。

6. 荧光抗 CEA 抗体

CEA 是肿瘤荧光标记中最常研究的生物标志物之一，通过让“看不见的”疾病变得可见，癌症的诊断和治疗可以得到极大的改善。对于 CRC，已有的临床前研究明确表明荧光抗 CEA 抗体可以特异性清晰地标记肿瘤。SGM-101 是 III 期试验中唯一的抗 CEA 抗体-荧光染料偶联物，目前有研究使用 SGM-101 在 CRC 患者中进行了临床试验。2018 年，Boogerd 等人首次提出了结肠直肠癌 CEA 靶向检测的临床应用，并证明 SGM-101 的安全性和有效性，可以帮助实现 R0 切除和识别转移病灶[46]。2021 年，de Valk 等人在 37 名 CRC 患者中重复了该实验，也证明了 SGM-101 的潜力[47]。

虽然已经有上述 SGM-101 的临床研究，但是仍需要更大规模的临床研究来证明荧光抗 CEA 抗体的安全性及有效性。

7. 总结及展望

CEA 是临床常用的肿瘤标记物之一，广泛应用于 CRC 中，对肿瘤的诊断、监测和预后预测具有重要作用。目前的研究利用 CEA 的特性进行了更深入的探索：与其它检测项目的联合检测提高了对肿瘤的诊断及预测预后的能力；CEA 肿瘤疫苗和 CEA 靶向给药系统为肿瘤治疗提供了新思路；荧光抗 CEA 抗体为外科手术提供了新的视野，可以更精确地切除肿瘤，从而提高 R0 切除并减少手术损伤。这些新手段、新技术是有很好的临床应用前景，但距离临床应用仍有距离，未来需进一步证实其疗效和安全性，以推动 CRC 的诊疗。

参考文献

- [1] Sung, H., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 孙可欣, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] Zhang, Y., Chen, Z. and Li, J. (2017) The Current Status of Treatment for Colorectal Cancer in China: A Systematic Review. *Medicine*, **96**, e8242. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008242>
- [4] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B. and Arnold, D. (2014) Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **25**, iii1-iii9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
- [5] Duffy, M.J., *et al.* (2014) Tumor Markers in Colorectal Cancer, Gastric Cancer and Gastrointestinal Stromal Cancers: European Group on Tumor Markers 2014 Guidelines Update. *International Journal of Cancer*, **134**, 2513-2522. <https://doi.org/10.1002/ijc.28384>
- [6] Silsirivanit, A. (2019) Chapter Five-Glycosylation Markers in Cancer. In: Makowski, G.S., Ed., *Advances in Clinical Chemistry*, **89**, Academic Press, Cambridge, 189-213. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.005>
- [7] Gold, P. and Freedman, S.O. (1965) Demonstration of Tumor-Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. *Journal of Experimental Medicine*, **121**, 439-462. <https://doi.org/10.1084/jem.121.3.439>
- [8] Gold, P. and Freedman, S.O. (1965) Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. *Journal of*

- Experimental Medicine*, **122**, 467-481. <https://doi.org/10.1084/jem.122.3.467>
- [9] Beauchemin, N. and Arabzadeh, A. (2013) Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecules (CEACAMs) in Cancer Progression and Metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, **32**, 643-671. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9444-6>
- [10] Rodrigues, J.G., et al. (2018) Glycosylation in Cancer: Selected Roles in Tumour Progression, Immune Modulation and Metastasis. *Cellular Immunology*, **333**, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.007>
- [11] Rückert, F., Pilarsky, C. and Grützmann, R. (2010) Serum Tumor Markers in Pancreatic Cancer-Recent Discoveries. *Cancers*, **2**, 1107-1124. <https://doi.org/10.3390/cancers2021107>
- [12] Sousa, A.R., Oliveira, M.J. and Sarmiento, B. (2019) Impact of CEA-targeting Nanoparticles for Drug Delivery in Colorectal Cancer. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **370**, 657-670. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254441>
- [13] Hammarström, S. (1999) The Carcinoembryonic Antigen (CEA) Family: Structures, Suggested Functions and Expression in Normal and Malignant Tissues. *Seminars in Cancer Biology*, **9**, 67-81. <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0119>
- [14] Tiernan, J.P., et al. (2013) Carcinoembryonic Antigen Is the Preferred Biomarker for *in Vivo* Colorectal Cancer Targeting. *British Journal of Cancer*, **108**, 662-667. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.605>
- [15] Lee, J.S., et al. (2013) Elevated Levels of Preoperative CA 15-3 and CEA Serum Levels Have Independently Poor Prognostic Significance in Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **24**, 1225-1231. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds604>
- [16] Feng, F., et al. (2017) Diagnostic and Prognostic Value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for Early Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 737. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3738-y>
- [17] Grunnet, M. and Sorensen, J.B. (2012) Carcinoembryonic Antigen (CEA) as Tumor Marker in Lung Cancer. *Lung Cancer*, **76**, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.11.012>
- [18] Lee, K.J., et al. (2013) Serum CA 19-9 and CEA Levels as a Prognostic Factor in Pancreatic Adenocarcinoma. *Yonsei Medical Journal*, **54**, 643-649. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.3.643>
- [19] Stockley, R.A., et al. (1986) Effect of Cigarette Smoking, Pulmonary Inflammation, and Lung Disease on Concentrations of Carcinoembryonic Antigen in Serum and Secretions. *Thorax*, **41**, 17-24. <https://doi.org/10.1136/thx.41.1.17>
- [20] Kashiwabara, K., Nakamura, H. and Yokoi, T. (2001) Chronological Change of serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) Concentrations and Pulmonary Function Data after Cessation of Smoking in Subjects with Smoking-Associated CEA Abnormality. *Clinica Chimica Acta*, **303**, 25-32. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(00\)00341-7](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(00)00341-7)
- [21] Fahy, B.N. (2014) Follow-up after Curative Resection of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 738-746. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3255-4>
- [22] Tsikitis, V.L., et al. (2009) Postoperative Surveillance Recommendations for Early Stage Colon Cancer Based on Results from the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 3671-3676. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7050>
- [23] Goldstein, M.J. and Mitchell, E.P. (2005) Carcinoembryonic Antigen in the Staging and Follow-up of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Investigation*, **23**, 338-351. <https://doi.org/10.1081/CNV-58878>
- [24] Compton, C., Fenoglio-Preiser, C.M., Pettigrew, N. and Fielding, L.P. (2000) American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*, **88**, 1739-1757. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000401\)88:7<1739::AID-CNCR30>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000401)88:7<1739::AID-CNCR30>3.0.CO;2-T)
- [25] 鞠鹏飞. 血清肿瘤标志物对结直肠癌腹膜转移预判的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [26] Saito, G., et al. (2017) Monitoring of Serum Carcinoembryonic Antigen Levels after Curative Resection of Colon Cancer: Cutoff Values Determined according to Preoperative Levels Enhance the Diagnostic Accuracy for Recurrence. *Oncology*, **92**, 276-282. <https://doi.org/10.1159/000456075>
- [27] 武天同. CEA、CA19-9 和 CA72-4 联检在结直肠癌预后中的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [28] 石方玉. Ki67、EGFR、P53 及血清肿瘤标志物 CEA、CA199 对结直肠癌预后的价值分析[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2022.
- [29] 王文军, 杨伏猛, 刘倩. D 二聚体和肿瘤标志物与结直肠癌的相关性研究[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(2): 55-56.
- [30] 蔡丽彬. 血浆循环游离 DNA 与 CEA 在结直肠癌中的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [31] 邓子昂, 李洋, 杨作磊, 冉锐. 血浆 Septin9 甲基化和血清 CEA 联合检测在结直肠癌诊断中的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(11): 1628-1630+1633.

- [32] 龙华婧, 邱芳华, 刘道利, 刘燕娣, 周意, 吴嘉怡. 血清肿瘤标记物与多层螺旋 CT、肠镜及病理联合检查对结肠癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1802-1806+1810.
- [33] Kantor, J., *et al.* (1992) Immunogenicity and Safety of a Recombinant Vaccinia Virus Vaccine Expressing the Carcinoembryonic Antigen Gene in a Nonhuman Primate. *Cancer Research*, **52**, 6917-6925.
- [34] Hance, K.W., Zeytin, H.E. and Greiner, J.W. (2005) Mouse Models Expressing Human Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Transgene: Evaluation of CEA-Based Cancer Vaccines. *Mutation Research*, **576**, 132-154. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.10.014>
- [35] Bei, R. and Scardino, A. (2010) TAA Polyepitope DNA-Based Vaccines: A Potential Tool for Cancer Therapy. *Bio-Med Research International*, **2010**, Article ID: 102758. <https://doi.org/10.1155/2010/102758>
- [36] Marshall, J.L., *et al.* (2000) Phase I Study in Advanced Cancer Patients of a Diversified Prime-and-Boost Vaccination Protocol Using Recombinant Vaccinia Virus and Recombinant Nonreplicating Avipox Virus to Elicit Anti-Carcinoembryonic Antigen Immune Responses. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 3964-3973. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.23.3964>
- [37] Conry, R.M., *et al.* (2000) Human Autoantibodies to Carcinoembryonic Antigen (CEA) Induced by a Vaccinia-CEA Vaccine. *Clinical Cancer Research*, **6**, 34-41.
- [38] von Mehren, M., *et al.* (2001) The Influence of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor and Prior Chemotherapy on the Immunological Response to a Vaccine (ALVAC-CEA B7.1) in Patients with Metastatic Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **7**, 1181-1191.
- [39] Zeytin, H.E., *et al.* (2004) Combination of a Poxvirus-Based Vaccine with a Cyclooxygenase-2 Inhibitor (Celecoxib) Elicits Antitumor Immunity and Long-Term Survival in CEA.Tg/MIN Mice. *Cancer Research*, **64**, 3668-3678. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3878>
- [40] Oun, R., Moussa, Y.E. and Wheate, N.J. (2018) The Side Effects of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: A Review for Chemists. *Dalton Transactions*, **47**, 6645-6653. <https://doi.org/10.1039/C8DT00838H>
- [41] Dinarvand, R., Sepehri, N., Manoochehri, S., Rouhani, H. and Atyabi, F. (2011) Polylactide-Co-Glycolide Nanoparticles for Controlled Delivery of Anticancer agents. *International Journal of Nanomedicine*, **6**, 877-895. <https://doi.org/10.2147/IJN.S18905>
- [42] Perkins, G.L., Slater, E.D., Sanders, G.K. and Prichard, J.G. (2003) Serum Tumor Markers. *American Family Physician*, **68**, 1075-1082.
- [43] Murthy, S.K. (2007) Nanoparticles in Modern Medicine: State of the Art and Future Challenges. *International Journal of Nanomedicine*, **2**, 129-141.
- [44] Pereira, I., Sousa, F., Kennedy, P. and Sarmiento, B. (2018) Carcinoembryonic Antigen-Targeted Nanoparticles Potentiate the Delivery of Anticancer Drugs to Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Pharmaceutics*, **549**, 397-403. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.016>
- [45] Ji, X., Lv, H., Sun, X. and Ding, C. (2019) Green-Emitting Carbon Dot Loaded Silica Nanoparticles Coated with DNA-Cross-Linked Hydrogels for Sensitive Carcinoembryonic Antigen Detection and Effective Targeted Cancer Therapy. *Chemical Communications*, **55**, 15101-15104. <https://doi.org/10.1039/C9CC07831B>
- [46] Boogerd, L.S.F., *et al.* (2018) Safety and Effectiveness of SGM-101, a Fluorescent Antibody Targeting Carcinoembryonic Antigen, for Intraoperative Detection of Colorectal Cancer: A Dose-Escalation Pilot Study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 181-191. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30395-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30395-3)
- [47] de Valk, K.S., *et al.* (2021) Dose-Finding Study of a CEA-Targeting Agent, SGM-101, for Intraoperative Fluorescence Imaging of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 1832-1844. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09069-2>