

O PAPEL DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DOS PACIENTES AFETADOS POR NEOPLASIAS DO CÓLON E RETO

Evaldo Marchi¹
Mario Carmellini²
Massimo Di Trani³

RESUMO

Considerado um marcador tumoral não-específico, o antígeno carcinoembrionário (CEA) tem sido exhaustivamente estudado desde sua descrição inicial. Atualmente, encontra particular aplicação no acompanhamento dos pacientes operados por tumores do cólon e reto, como parâmetro de cura ou possibilitando uma reintervenção precoce nos casos de recidiva ou metástases. Paralelamente, sua possível interação com outros marcadores tumorais, bem como a elaboração de novas técnicas para a sua detecção, sempre mais atualizadas, ou sua aplicação em associação com técnicas já conhecidas, fazem do CEA um teste de laboratório essencial no diagnóstico e prognóstico de pacientes afetados por neoplasias do cólon-retos.

Após 17 anos de sua descrição inicial, o antígeno carcinoembrionário é ainda objeto de renovado interesse e pesquisa. Sua denominação provém do fato de que, em 1965, *Gold e Freedman*¹ o descreveram como presente somente em neoplasias de tecidos de origem gastrointestinal e em tecido embrionário nos dois primeiros trimestres da gravidez.

Em 1969, foi descrito um método de dosagem para o antígeno que permitia sua quantificação em nanogramas. Posteriormente, Hansen e co-autores^{1,6}, usando o Zynconyl Phosphato, demonstraram a presença do CEA em cerca de 93% dos pacientes portadores de adenocarcinoma primário do cólon-retos.

Investigações subseqüentes determinaram níveis elevados do antígeno numa série de outras patolo-

gias, inclusive não neoplásicas, em fumantes crônicos e mesmo em indivíduos normais^{1, 2, 4, 15, 16, 19, 22, 27, 36, 39, 40, 43, 45-47}.

Considerado atualmente um marcador tumoral não-específico, o CEA tem sido utilizado com bons resultados no acompanhamento dos pacientes operados por neoplasias do cólon e reto, como indicação para possíveis reintervenções nos casos de recidiva ou metástases, ou como parâmetro de cura. As descobertas recentes de novos marcadores, e suas aplicações juntamente com o CEA na detecção precoce das neoplasias ou de suas recidivas, têm suscitado crescente interesse no campo do diagnóstico e prognóstico das patologias tumorais, particularmente naquelas concernentes ao trato gastrointestinal, necessitando, porém, experiência clínica mais extensa para que seja possível uma avaliação precisa dos resultados.

Características bioquímicas básicas e métodos de dosagem

O CEA é uma glicoproteína de peso molecular aproximadamente igual a 200.000, com mobilidade eletroforética semelhante às β -globulinas. É constituída basicamente por 45% de proteínas e 55% de

- 1 Residente de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ex-estagiário do Hospital Santa Clara da Faculdade de Medicina da Universidade de Pisa, Itália
- 2 Assistente do Departamento de Cirurgia da Universidade de Pisa, Itália
- 3 Residente do Departamento de Cirurgia da Universidade de Pisa, Itália

carboidratos¹⁶. Suscita a resposta imune do organismo mediante a ativação primariamente de imunoglobulinas da classe IgM.

Seu metabolismo, principalmente hepático¹², é relativamente rápido, a julgar pela quase ausência de níveis séricos 2 a 14 dias após intervento cirúrgico em pacientes com valores pré-operatórios aumentados⁷.

As dosagens, obtidas por radioimunoensaio, devem ser determinadas por laboratórios que possam estandarizar o método, conhecendo as possíveis variações e limitações do mesmo. A maioria das instituições utiliza como padrão aquele de *Hansen Z-Gel*¹⁶, considerando normais os valores de 0 a 2,5 ng/ml, intermediários de 2,6 a 4,9 ng/ml, e elevados aqueles acima de 5,0 ng/ml, inclusive⁵⁵.

Dosagens pré-operatórias: correlação com grau histológico e estágio do tumor e suas implicações no prognóstico

Uma vez excluídas outras patologias ou condições que possam alterar significativamente os valores do CEA^{15, 16, 19, 27, 39, 43, 46, 47}, os níveis pré-operatórios elevados do antígeno podem ser considerados como um fator adicional no diagnóstico das neoplasias do cólon e reto^{2, 7, 14, 17, 18, 22, 26, 48, 55}.

Diversos autores sugerem ainda que os níveis pré-operatórios são importantes na avaliação prognóstica desses pacientes. Na série de *Herrera* et al.¹⁷, 83% (20/23) das recidivas pós-operatórias apresentaram valores aumentados. *Holyoke* et al.¹⁸

relatam 5% (1/20) de recidiva em pacientes com CEA pré-operatório inferior a 2,5 ng/ml, 54,5% (6/11) para valores entre 2,6 e 7,0 ng/ml, e 78% (7/9) quando os níveis ultrapassavam 7,0 ng/ml. Para *Lo Gerfo* e co-autores²⁶, a probabilidade de recidiva em pacientes com CEA pré-operatório aumentado é 1,8 vezes maior que naqueles cujos valores se encontram dentro dos padrões de normalidade.

O estágio da neoplasia (avaliação pela classificação de Dukes ou Dukes/Kirklin) correlaciona-se também com os valores pré-operatórios^{2, 3, 7, 14, 24, 26, 30, 32, 54, 56} (**Tabela 1**). Na série de *Wanebo* e co-autores⁵⁴, 67% (4/6) dos pacientes Dukes B e 100% (8/8) dos Dukes C que desenvolveram recidiva ou metástases, apresentavam níveis pré-operatórios maiores que 5,0 ng/ml. *Goslin* et al.¹⁴, referindo-se particularmente ao estágio Dukes C, relatam 90% (19/21) de recidiva quando os valores excedem 5,0 ng/ml, contra somente 39% (9/23)

Tabela 1 - Correlação entre Índices de positividade do CEA (%) e estágio das neoplasias do cólon-reto

Referência	Dukes A	Dukes B	Dukes C	Dukes D
<i>Goslin</i> ¹⁴	0	15	46	67
<i>Wanebo</i> ⁵⁴	4	26	44	65
<i>Livingstone</i> ²⁴	14	54	60	79
<i>Martin</i> ³²	20	58	68	100
<i>Dhar</i> ⁷	19	53*		100
<i>Mackay</i> ³⁰	-	50	58	
<i>Lo Gerfo</i> ²⁶	16	41	60	-
<i>Zamcheck</i> ⁵⁶	8	36	86	-

* Referidos conjuntamente Dukes B e C.

Tabela 2 - Comportamento do CEA em relação à recidiva na estatística de diversos autores

Referência	Total (T)	CEA+		M+		M+CEA+		M+CEA-		CEA-		M-		M-CEA-		M-CEA+		CEA.P.		T.P. (meses)		
		N.º	%	N.º	%	N.º	%M+	N.º	%	%M+	N.º	%	N.º	%	N.º	%M-	N.º	%	%M-		N.º	%
<i>Mariani</i> ^{31*}	39	11	28	12	31	9	75	3	8	25	28	72	27	69	25	93	2	5	7	9	82	3-6
	32	12	37	9	28	9	100	0	0	0	20	63	23	72	20	87	3	9	13	9	75	2-5
<i>Sorokin</i> ⁴⁹	102	18	18	8	8	6	75	2	2	25	84	82	94	92	82	87	12	12	13	6	75	0-29
<i>Orefice</i> ⁴²	995	43	43	54	55	41	76	13	13	24	56	57	45	45	43	96	2	2	4	17	57	4-12
<i>Neville</i> ⁴⁰	771	180	23	192	25	126	66	66	9	34	591	77	579	75	525	91	54	7	9	-	-	-
<i>Mach</i> ²⁹	66	29	44	19	29	17	89	2	3	11	37	56	47	71	35	74	12	18	26	17	89	2-26
<i>Mackay</i> ³⁰	220	53	24	53	24	36	68	17	8	32	167	76	167	76	150	90	17	8	10	26	49	3-18
																				9	82	
																				11		
																				12		
																				8		
																				30		
																				-		
																				19		
																				53		

M = recidiva, M+CEA = falsos-negativos; M-CEA+ = falsos-positivos;

CEA.P = casos nos quais o CEA precede outros exames clínico-laboratoriais no diagnóstico de recidiva;

T.P. = tempo (em meses) no qual o CEA positivo precede outros exames clínico-laboratoriais no diagnóstico de recidiva;

* a primeira série com CEA pré-operatória normal, a segunda com valores aumentados.

§ excluídos pacientes com recidiva comprovada no início do estudo.

quando são menores dessa taxa. Obviamente, devemos considerar a possibilidade de erro na avaliação histológica do estágio da neoplasia, fator determinante que poderia minar as estatísticas acima referidas⁹. A este propósito, lembremos que o estágio Dukes A, apontado como a mais provável causa de falsos resultados^{3,2}, não é incluído nos dados em questão.

Denk et al.⁶ em 1972 sugeriram que os níveis séricos do antígeno eram dependentes do grau de diferenciação histológica do tumor, fato confirmado por outros autores^{1,4, 5,2, 5,6}. Assim, neoplasias pouco diferenciadas produziram quantidades reduzidas do antígeno, capazes de provocar leves variações ou não suficientes para alterar os níveis séricos do CEA, enquanto aquelas bem diferenciadas agiram de maneira oposta. De fato, dosagens dentro dos valores de normalidade não são obrigatoriamente indicativas de ausência de neoplasia (**Tabela 2**, coluna M + CEA-). Ao invés, pacientes com CEA inalterado podem ser portadores inclusive de graus avançados da patologia^{3,1, 5,2}. Este fato merece atenção, e ressalta a importância da dosagem do antígeno, não como fator isolado, mas auxiliar, no diagnóstico das neoplasias do cólon e reto.

É de consenso comum, entretanto, que níveis pré-operatórios particularmente aumentados, isto é, maiores que 20 ng/ml, colocam o paciente como provável portador de neoplasia avançada e, conseqüentemente, de pior prognóstico^{1,8, 2,4, 2,6, 2,8, 5,4, 5,7}. Basta pensar nas vantagens que deste fato advêm, para intuir o quão importante seja ter um valor pré-operatório como ponto de referência para a instituição do início da terapia. Uma acurada pesquisa dos prováveis locais de metástase, com especial atenção para o fígado^{5,4}, deve ser instituída antes da intervenção cirúrgica, usando os mais sofisticados métodos clínico-laboratoriais à disposição, com a finalidade de melhor planificação para eventuais ressecções extensivas. A palpação durante o ato cirúrgico assume papel de relevo, e quando negativa juntamente com as pesquisas clínico-laboratoriais, o paciente deve ser considerado como sendo de alto risco, merecendo estreita observação, tanto das repetidas dosagens do antígeno no pós-operatório, quanto de eventuais outras alterações que possa apresentar.

Dosagens pós-operatórias: correlação com recidiva precoce

As alterações do CEA no pós-operatório dependem do grau histológico dos tumores e dos valores precedentes à cirurgia. É estabelecido que os níveis pré-operatóriamente aumentados do antígeno de-

vem normalizar-se no prazo aproximado de 2 a 4 semanas após intervento considerado curativo^{3,0, 5,4}. Valores que aumentam ou permanecem elevados durante ou subseqüentemente após esse período, indicam, com grande probabilidade, recidiva precoce, na forma localizada ou metastática, precedendo numa grande porcentagem de casos outras alterações clínico-laboratoriais de diversos meses (**Tabela 2**, colunas CEA.P e T.P.).

Essa afirmação, no entanto, é de valor relativo. O CEA seria, segundo a maioria dos autores, um bom indicativo precoce de metastatização à distância, enquanto teria valor limitado em relação às recidivas locais. De fato, *Wanebo* e co-autores^{5,4} referem 90% de positividade para as metástases com sede em fígado, ossos e pulmão, sendo que em 58 a 76% os valores ultrapassam 20 ng/ml; por outro lado, 50% das recidivas confinadas à pelve apresentaram CEA elevado, assumindo valores maiores que 20 ng/ml em somente 22%. Na série de *Moertel* et al.^{3,8}, somente 25% das recidivas localizadas apresentavam o teste alterado; para *Goslin* e co-autores^{1,4} o índice de positividade alcança 100% nas metástases hepáticas e 33% nas recidivas pélvicas.

Parece-nos oportuno salientar, ainda, alguns outros pontos de vital interesse: os aumentos instáveis do antígeno, e os índices de falsos-positivos e falsos-negativos.

É importante na avaliação pós-operatória do paciente a certeza da positividade do teste, obtida após dosagens sucessivas, já que os aumentos instáveis podem dar margem a diversas interpretações, com conseqüentes dúvidas ou atrasos substanciais na atitude terapêutica a ser instituída. Valores minimamente aumentados ou instáveis não significam necessariamente recidiva pós-operatória. Demonstra-o *Sorokin* et al.^{4,9}, em cujos 18 pacientes CEA-positivos, seis apresentavam elevações instáveis e seis elevações mínimas (três dos quais com provas de função hepática alteradas), e em nenhum foi detectada recidiva. Na série de *Herrera* et al.^{1,7}, três sucessivos aumentos num período de 3 a 18 meses acusaram 90% de certeza da presença de recidiva.

Índices de falso-positividade são encontrados em grande parte dos estudos (**Tabela 2**, coluna M-CEA+). Pancreatite, disfunções hepáticas e pulmonares^{3,0, 3,1, 4,0, 4,2, 4,9}, com especial atenção aos fumantes crônicos¹, contribuíram sobremaneira para essas alterações, mas em alguns casos não foi encontrada razão para o aumento dos níveis do antígeno em ausência de recidiva^{2,9, 3,0, 4,2}

Os baixos índices de falso-negatividade encora-

jam o uso do CEA como indicativo no prognóstico dos pacientes operados por tumores do cólon e reto (**Tabela 2**, coluna M+ CEA-). O já comentado fato de que o padrão de secreção do antígeno depende do grau de diferenciação histológica do tumor, a observação de que o tumor recidivante raramente produz níveis de antígeno iguais ao tumor primário^{3,4} e os casos de neoplasias confinadas à mucosa (Dukes A), são as causas apontadas como prováveis responsáveis para a ocorrência desse fato.

CEA e terapia precoce

Com a aplicação do CEA, a reintervenção precoce (second-look procedure) para as neoplasias do cólon e reto readquiriu importância a partir dos estudos de *Martin e Minton*^{3,2}. Na experiência inicial desses autores, 22 pacientes foram submetidos à reintervenção precoce com base nos valores aumentados do antígeno em dosagens repetidas. Em 19 (80%) constataram-se recidivas, localizadas e totalmente ressecáveis em seis (27%) e metastáticas em 13 (59%). Em três pacientes (20%) a laparotomia foi negativa, embora os valores do CEA permanecessem elevados (foram evidenciadas recidivas posteriormente através de outros métodos). Em estudo mais recente^{3,3}, os mesmos autores relatam 38 reintervenções; em 23 (60,5%) as neoplasias foram ressecáveis, em 14 (37%) irressecáveis e em somente um (2,5%) a laparotomia mostrou-se negativa. As diferenças concernentes à possibilidade de ressecção, seis dos 22 pacientes no estudo inicial (27%) e 23 dos 38 no estudo mais recente (60,5%), demonstram a evolução que os autores obtiveram após aquisição de maior experiência.

Wanebo et al.^{5,4} apresentam uma série de 16 pacientes submetidos à reintervenção, com recidiva comprovada em 14 (88%), oito das quais à distância (57%) e seis localizadas (43%); dois casos foram considerados falsos-positivos (um dos quais, após 8 meses, apresentou múltiplas metástases). A ressecção foi possível em sete dos 14 com recidiva comprovada (50%).

A literatura traz ainda a experiência de outros autores com a reintervenção precoce baseada nos valores do CEA^{5, 2, 9, 3, 7, 3, 8, 5, 1}.

CONCLUSÃO

Considerando-se a alta incidência com a qual as neoplasias do cólon e reto vêm atingindo o mundo ocidental nos últimos anos^{1,0}, nos parece correto incentivar métodos que auxiliem na detecção e prognóstico de pacientes afetados por esses tumo-

res. O antígeno carcinoembriônico, desde sua descrição, ampliou muito os conhecimentos nesse setor, e continua a ser alvo de incessantes pesquisas.

Seu valor prognóstico, sua correlação com o estágio e o grau histológico dos tumores, e principalmente sua utilidade na detecção precoce de recidiva e no acompanhamento dos pacientes após a intervenção, fazem do CEA um elemento de vital importância, que deve obrigatoriamente acompanhar todo paciente portador desse tipo de neoplasia.

O estudo de outros marcadores imunológicos, desenvolvido paralelamente àquele do CEA, parece apresentar resultados prometedores^{2,0, 4,0, 5,0, 5,3}. O uso de técnicas de radioatividade^{1,3}, por outro lado, abre um setor interessante, que seguramente acrescentará muito na detecção precoce das metástases.

O aperfeiçoamento de outras técnicas de dosagem^{4,1}, e a associação daquelas já usuais com outros métodos clínico-laboratoriais para apuração dos resultados^{8, 1,5, 2,3, 3,5, 4,4}, denota o quanto se progrediu no setor do diagnóstico através do CEA.

SUMMARY

Considered as being a non-specific tumour-marker, the carcinoembryonic antigen (CEA) has been exhaustively studied ever since its initial description. At present, it is being particularly applied in the follow-up of patients who have been operated for tumours of the colon and the rectum, as a parameter of the cure, or making it possible for there to be an early re-operation in the event of a relapse or of metastases. Concomitantly, its possible interaction with other tumour-markers, as well as the development of new techniques for their detection, which are more and more up-to-date, or its application in association with already well-known techniques, make the CEA an essential laboratory-test in the diagnosis and prognosis of patients affected by neoplasias of the colon-rectum.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER JC, SILVERMAN NA & CHRETIEN PB — Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. JAMA, 235: 1975-1979, 1976.
2. BEATTY JD, ROMERO C, BROWN PW, LAWRENCE Jr. W & TERZ JJ — Clinical value of carcinoembryonic antigen: diagnosis, prognosis, and follow-up of patients with cancer. Arch Surg, 114: 563-67, 1979.
3. BIVINS BA, MEEKER Jr. WR, GRIFFEN Jr. WO, PELLEGRINI J & PARKER Jr. JC — Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. J Surg Res, 18: 257-61, 1975.

4. BURTIN P, MARTIN E, SABINE MC & von KLEIST S – Immunological study of polyps of the colon. *J Nat Cancer Inst*, 48: 25-29, 1972.
5. COHEN AM & WOOD WC – Carcinoembryonic antigen levels as an indicator for reoperation in patients with carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*, 149: 22-26, 1979.
6. DENK H, TAPPEINER G, ECKERSTORFER R & HOLZNER JH – Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation. *Int J Cancer*, 10: 262-72, 1972.
7. DHAR P, MOORE T, ZAMCHECK N & KUPGHK HZ – Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer: use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA*, 221: 31-35, 1972.
8. ELIAS EG, HOLYOKE ED & CHU TM – Carcinoembryonic antigen (CEA) in feces and plasma of normal subjects and patients with colorectal carcinoma. *Dis Col Rect*, 17: 38-41, 1974.
9. EVANS JT – Carcinoembryonic antigen in prognosis of colorectal cancer (letter). *N Eng J Med*, 299(24): 1369-70, 1978.
10. EVANS JT, VANA J, ARONOFF BL, BAKER HW & MURPHY GP – Management and survival of carcinoma of the colon: results of a national survey by the american college of surgeons. *Ann Surg*, 188: 716-20, 1978.
11. GOLD P & FREEDMAN SO – Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*, 122: 467-81, 1967.
12. GOLD P, SHUSTER J & FREEDMAN SO – Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine: historical perspectives, pitfalls and projections. *Cancer*, 42: 1399-1405, 1978.
13. GOLDENBERG DM, DeLAND F, KIM E, BENNETT S, PRIMUS FJ, van NAGELL JR, ESTES N, DeSIMONE P & RAYBURN P – Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Eng J Med*, 298: 1384-1388, 1978.
14. GOSLIN R, STEELE G, MACINTYRE J, MAYER R, SUGARBAKER P, CLEGHORN K, WILSON R & ZAMCHECK N – The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg*, 192: 747-751, 1980.
15. HALL RR, LAURENCE DJR, DARCY D, STEVENS U, JAMES R, ROBERTS S & NEVILLE AM – Carcinoembryonic antigen in the urine of patients with urothelial carcinoma. *Br Med J*, 3: 609-611, 1972.
16. HANSEN HJ, SNYDER JJ, MILLER E, VANDEVOORDE JP, MILLER ON, HINES LR & BURNS JJ – Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: a laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum Pathol*, 5: 139-147, 1974.
17. HERRERA MA, CHU TM & HOLYOKE ED – Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg*, 183: 5-9, 1976.
18. HOLYOKE ED, CHU TM & MURPHY GP – CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy. *Cancer*, 35: 830-836, 1975.
19. KEEP PA, LEAKE BA & ROGERS GT – Extraction of CEA from tumor tissue, foetal colon and patients' sera, and the effect of perchloric acid. *Br J Cancer*, 37: 171-172, 1978.
20. KOPROWSKI H, HERLYN M & STEPLEWSKI Z – Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*, 212: 4490; 53-55, 1981.
21. KRUPPEY J, GOLD P & FREEDMAN SO – Purification and characterization of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Nature*, 215: 67-68, 1967.
22. LAURENCE DJR, STEVENS U, BETTLHEIM R, DARCY D, LEESE C, TUBERVILLE C, ALEXANDER P, JOHNS EW & NEVILLE AM – Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. *Br Med J*, 3: 605-609, 1972.
23. LAWTON JO, COOPER EH & GILES GR – Plasma CEA in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Br J Surg*, 65: 821, 1978.
24. LIVINGSTONE AS, HAMPSON LG, SHUSTER J, GOLD P & HINCHEY EJ – Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch Surg*, 109: 259-264, 1974.
25. Lo GERFO P, Lo GERFO F, HERTER F, BARKER HG & HANSEN HJ – Tumor-associated antigen in patients with carcinoma of the colon. *Am J Surg*, 123: 127-131, 1972.
26. Lo GERFO P & HERTER FP – Carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer. *Ann Surg*, 181: 81-84, 1975.
27. LOEWENSTEIN MS & ZAMCHECK N – Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer*, 42: 1412-1418, 1978.
28. MACH JP, JAEGER P, BERTHOLET MM, RUEGSEGER CH, LOOSLI RM & PETTAVEL J – Detection of recurrence of large-bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Lancet*, 2: 535-540, 1974.
29. MACH JP, VIENNY H, JAEGER P, HALDEMANN B, EGELY R & PETTAVEL J – Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassay. *Cancer*, 42: 1439-1447, 1978.
30. MACKAY AM, PATEL S, CARTER S, STEVENS U, LAURENCE DJR, COOPER EH & NEVILLE AM – Role of serial plasma CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Br Med J*, 4: 382-385, 1974.
31. MARIANI G, CARMELLINI M, BONAGUIDI F, BENELLI MA & TONI MG – Serum CEA monitoring in the follow-up of colorectal cancer patients with negative preoperative serum CEA. *Europ J Cancer*, 16: 1099-1103, 1980.
32. MARTIN EW, JAMES KK, HURTUBISE PE, CATALANO P & MINTON JP – The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. *Cancer*, 39: 440-446, 1977.
33. MARTIN EW, COOPERMAN M, CAREY LC & MINTON JP – Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res*, 28: 389-394, 1980.
34. MARTIN EW, COOPERMAN M, KING G & NOLTIMIER J – A comparison of the retrospective and prospective studies using serial CEA determinations to detect early recurrent colon cancer. In *Carcinoembryonic Proteins*. (Edited by F.G. Lehman) Vol. II, p. 81. Elsevier, Amsterdam, 1979.
35. McCARTNEY WH & HOFFER PB – Carcinoembryonic antigen assay: an adjunct to liver scanning in hepatic metastases detection. *Cancer*, 42: 1457-1462, 1978.
36. MEEKER WR – The use and abuse of CEA test in clinical medicine. *Cancer*, 41: 854-862, 1978.
37. MINTON JP, JAMES KK, HURTUBISE PE, RINKER L, JOYCE S & MARTIN EW – The use of serial carcinoembryonic antigen determinations to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second-look operation. *Surg Gynecol Obstet*, 147: 208-210, 1978.
38. MOERTEL CG, SCHUTT AJ & GO VLW – Carcinoembryonic antigen test for recurrent colorectal carcinoma: inadequacy for early detection. *JAMA*, 239: 1065-1066, 1978.
39. MOORE TL, KANTROWITZ PA & ZAMCHECK N – Carcinoembryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease. *JAMA*, 222: 944-947, 1972.
40. NEVILLE AM, PATEL S, CAPP M, LAURENCE DJR, COOPER EH, TURBERVILLE C & COOMBES RC – The monitoring role of plasma CEA alone and in association with other tumor markers in colorectal and mammary carcinoma. *Cancer*, 42: 1448-1451, 1978.
41. O'BRIEN MJ, ZAMCHECK N, BURKE B, KIRKHAM SE, SARAVIS CA & GOTTLIEB LS – Immunocytochemical localization of carcinoembryonic antigen in benign and malignant colorectal tissues. *Am J Clin Pathol*, 75:3: 283-290, 1981.
42. OREFICE S, GENNARI L, MOR C & COSTA A – The value of the CEA test in the diagnosis of metastases of adenocarcinoma of the gastroenteric tract. *Tumori*, 67: 109-112, 1981.

43. PAONE JF, KARDANA A, ROGERS GT, DHASMANA J & JEYASINGHAM K – Preoperative carcinoembryonic antigen levels correlated with postoperative pathological staging in bronchial carcinoma. *Thorax*, 35: 920-924, 1980.
44. PATT YZ, MAVLIGIT G, CHUANG VP & FALTELY J – Arteriovenous carcinoembryonic antigen gradient: determination by selective angiography for localization of metastatic colorectal cancer. *Arch Surg*, 115: 1122-1124, 1980.
45. RAU P, STEELE G, GUYTON S, FORMAN J, WILSON RE & ZAMCHECK N – Relationship of intestinal obstruction to serial plasma carcinoembryonic antigen levels. *Surg Gynecol Obst*, 151: 609-616, 1980.
46. REYNOSO G, CHU TM, HOLYOKE D, COHEN E, NEMOTO T, WANG JJ, CHUANG J, GUINAN P & MURPHY GP – Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *JAMA*, 220: 361-365, 1972.
47. SATAKE K, YAMASHITA K, KITAMURA T, TEI Y & UMEYAMA K – Carcinoembryonic antigen-like activity in gastric juice and plasma in patients with gastric disorders. *Am J Surg*, 139: 714-718, 1980.
48. SAVRIN RA, COOPERMAN M & MARTIN EW – Clinical application of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma. *Dis Col Rect*, 22: 211-215, 1979.
49. SOROKIN JJ, SUGARBAKER PH, ZAMCHECK N, PISICH M, KUPCHIK HZ & MOORE FD – Serial carcinoembryonic antigen assays: use in detection of cancer recurrence. *JAMA*, 228: 49-53, 1974.
50. STEELE G, SONIS S, STELOS P, RITTGERS R, ZAMCHECK N, FINN D, MALTZ J, MAYER R, LOKICH J & WILSON RE – Circulating immune complexes in patients following clinically curative resection of colorectal cancer. *Surgery*, 83: 648-654, 1978.
51. STEELE G, ZAMCHECK N, WILSON R, MAYER R, LOKICH J, RAU P & MALTZ J – Results of CEA-initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Am J Surg*, 139: 544-548, 1980.
52. SUGARBAKER PH, ZAMCHECK N & MOORE FD – Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer*, 38: 2310-2315, 1976.
53. WALKER C, GRAY BN & BARNARD R – Serum glycoproteins in diagnosis and monitoring of patients with large-bowel cancer. *Dis Col Rect*, 24: 171-175, 1981.
54. WANEBO HJ, STEARNS M & SCHWARTZ MK – Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*, 188: 481-493, 1978.
55. WANEBO HJ – Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery*, 89: 290-295, 1981.
56. ZAMCHECK N, DOOS WG, PRUDENTE R, LURIE BB & GOTTLIEB LS – Prognostic factors in colon carcinoma: correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology. *Hum Pathol*, 6: 31-45, 1975.
57. ZAMCHECK N – The present status of CEA in diagnosis, prognosis, and evaluation of therapy. *Cancer*, 36: 2460-2468, 1975.