

APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIONÁRIO EM CÂNCER COLORRETAL

RAUL CUTAIT, TSBCP
JOSÉ LUIZ A. BORGES
DAHAR E. CUTAIT, TSBCP

CUTAIT R, BORGES JLA, CUTAIT DE – Aplicações clínicas do antígeno carcinoembrionário em câncer colorretal. *Rev bras Colo-Proct.*, 1988; 8(1): 28-33.

RESUMO: Os autores apresentam uma revisão da literatura sobre o antígeno carcinoembrionário, destacando, além dos aspectos bioquímicos e laboratoriais, a sua utilização clínica como marcador tumoral. O valor do CEA para o diagnóstico, prognóstico e monitorização pós-operatória do câncer colorretal é discutido. Finalmente, é apresentado o esquema adotado pelos autores para o seguimento pós-operatório dos pacientes portadores de câncer do intestino grosso submetidos a cirurgia de caráter curativo.

UNITERMOS: neoplasia colônica; neoplasia fetal; antígeno carcinoembrionário

O antígeno carcinoembrionário (CEA) foi descrito em 1965 por *Gold* e *Freedman*, os quais lhe creditaram, inicialmente, o caráter de especificidade antigênica para o câncer colorretal e para a mucosa fetal até o segundo trimestre da gestação²¹. Posteriormente, com a aplicação da técnica de radioensaio para a detecção sérica desse antígeno⁶⁴, foi possível detectar níveis elevados do CEA não só em portadores de câncer colorretal como também em pacientes com câncer de pâncreas⁴³, pulmão^{51, 66}, mama^{9, 13} e ovário^{47, 65}, entre outros. Concomitantemente, verificou-se que pacientes acometidos por lesões não-neoplásicas, tais como moléstias inflamatórias intestinais⁴², cirrose hepática⁷ e pancreatite⁷⁸, bem como alcoólatras⁴¹ e tabagistas inveterados³, também poderiam apresentar elevação do CEA, apesar de que habitualmente em níveis inferiores aos apresentados pelas lesões tumorais^{3, 32, 42, 69}.

Embora não específico para câncer colorretal, o CEA tem-se mostrado como um marcador biológico útil em

algumas condições clínicas relacionadas com essa doença, e que serão discutidas a seguir.

Aspectos bioquímicos e laboratoriais

O CEA é encontrado no glicocálice das células tumorais, de onde é liberado para a circulação sanguínea. Ele é constituído por um conjunto de glicoproteínas semelhantes entre si e apresenta peso molecular entre 150000 e 250000. Sua fração protéica é formada por cadeias polipeptídicas simples⁵⁰, sendo que o componente carboidrato, responsável por dois terços do peso da molécula, é composto principalmente por fucose, manose, galactose, N-acetilglucosamina, N-acetil-galactosamina e ácido siálico⁴⁹. Não é ainda conhecida a distribuição exata dos determinantes antigênicos do CEA, mas acredita-se que os mais importantes situam-se na região protéica da molécula⁵⁰.

Embora descrito em tecido, por meio da técnica de imunodifusão²¹, foi o desenvolvimento da técnica de radioensaio⁶⁴ que tornou possível detectar o CEA no sangue, com sensibilidade do método de até 0,5 ng/ml⁵⁵. Mais recentemente, tem sido empregada a técnica de ensaio imunoenzimático^{14, 20, 26} que, apesar de ser discretamente menos sensível do que o RIE, é tecnicamente mais simples e também menos dispendiosa. Os valores considerados normais para o CEA são de até 2,5 ng/ml.

Aplicações clínicas

1. Diagnóstico

Ao contrário da impressão inicial, o CEA não é marcador biológico eficiente para o diagnóstico do câncer colorretal, não só por sua baixa especificidade, pois, conforme já citado anteriormente, o CEA pode estar alterado em várias condições benignas ou malignas, como também por sua baixa sensibilidade, uma vez que os seus níveis séricos podem estar dentro dos limites da normali-

dade em 14,4 a 56% dos casos de câncer colorretal^{40, 63}. Portanto, o CEA não tem sido empregado como método diagnóstico para esse tipo de neoplasia^{22, 34, 39}.

2. Prognóstico

Apesar de não ter valor diagnóstico, o CEA deve ser dosado rotineiramente no pré-operatório, uma vez que sua elevação pode ter algum valor prognóstico. *Zamcheck* e cols.⁷⁷ notaram que índices mais elevados de CEA pré-operatório apareciam no grupo de pacientes com lesões *Dukes C*. Além disso, vários autores^{23, 25, 68, 77} relataram um pior prognóstico para os pacientes com CEA pré-operatório elevado, embora alguns tenham contestado essa associação^{12, 31, 40}. *Wolmark* e cols.⁷⁶ em estudo que compreendeu 945 pacientes, notaram que a relação prognóstica com CEA era independente do estágio de *Dukes*, contrastando com os achados de *Steele* e cols.⁵⁷, que em 770 casos observaram essa associação apenas para a categoria C, de *Astler-Coller*.

3. Seguimento pós-operatório e “second-look”

Após cirurgia curativa para câncer colorretal, os níveis séricos de CEA, quando elevados, tendem a decrescer rapidamente e, na ausência de recidiva, podem manter-se dentro dos limites normais por tempo indefinido. Contudo, elevações do antígeno observadas durante o acompanhamento evolutivo desses pacientes podem significar desenvolvimento de metástases. Portanto, graças a essa propriedade, o CEA tem sido largamente empregado na detecção de recidivas^{8, 11, 28, 29, 31, 52, 57, 58}, encontrando-se elevado na quase totalidade dos pacientes que apresentavam metástases hepáticas^{60, 62} e em apenas 25 a 50% daqueles que vêm a apresentar recidiva loco-regionais^{40, 59}. O CEA pode ainda elevar-se quando do surgimento de metástases pulmonares^{33, 69}. Outro aspecto a ser considerado é a possibilidade de elevação desse antígeno antes do aparecimento de manifestações clínicas das metástases, fato este observado em 17 a 89% dos pacientes^{27, 31, 32, 33, 45, 69, 72, 73}.

A importância da monitorização pós-operatória através do CEA está, dessa maneira, relacionada com a possibilidade de se poder identificar lesões metastáticas passíveis de ressecção cirúrgica, proporcionando uma nova oportunidade de cura para o paciente. Dessa forma, sobrevida de cinco anos tem sido obtida em 25 a 30% dos pacientes submetidos a ressecções hepáticas por lesão metastática única^{1, 5, 16, 17, 19, 71, 75} em 13% quando da presença de mais de uma metástase hepática¹⁸ e em 13 a 38% dos submetidos a ressecções de metástases pulmonares^{10, 44, 48, 61, 74}. A elevação do CEA no pós-operatório deve ser investigada criteriosamente na tentativa de detecção precoce da recidiva tumoral. Para este procedimento é necessário, inicialmente, afastar erro laboratorial, o que é feito através da repetição do teste por duas vezes em um período de duas a quatro semanas. Há que se considerar, ainda, causas biológicas não-neoplásicas de elevação do CEA, tais como a exacerbação do tabagismo ou consumo de álcool, doenças hepáticas e inflamatórias intestinais. Nesses casos, os níveis séricos do antígeno raramente ultrapassam 10 ng/ml. Uma vez confirmada a elevação desse marcador, torna-se obrigatória a pesquisa de metástases, a qual constará inicialmente de radiografia do tórax,

ultra-sonografia abdominal e exame proctológico. Caso não seja possível identificar a doença metastática com esses exames, deve-se prosseguir com a investigação, empregando-se a tomografia computadorizada de abdome e pélvis, que, se negativa, deverá ser seguida de tomografia do tórax e crânio, mapeamento ósseo completo e colonoscopia.

Existem, contudo, aqueles casos onde a elevação do CEA seguida de investigação exaustiva não é acompanhada do diagnóstico da metástase. Nessa situação tem sido indicada a chamada cirurgia de “second look” ou de revisão. Esse procedimento já havia sido empregado no início da década de 50 por *Wangensteen*⁷⁰, que preconizou reexplorações cirúrgicas rotineiras em pacientes considerados como de alto risco de recidiva. O grande número de laparotomias sem alterações, a alta frequência de lesões irressecáveis, além da morbidade e mortalidade elevada, fizeram com que essa estratégia cirúrgica não fosse amplamente adotada.

A partir da década de 70 passou-se a utilizar o CEA como marcador biológico discriminativo dos pacientes que deveriam ser submetidos a cirurgias de revisão, baseando-se no fato de que as elevações de CEA em pacientes assintomáticos poderiam detectar lesões mais precoces e, dessa forma, aumentar os índices de ressecabilidade. A análise das várias séries publicadas de cirurgia de revisão indicadas exclusivamente por elevações de CEA mostra presença de recidiva em cerca de 90% dos casos. Contudo, em apenas 40% das vezes era possível proceder-se à ressecção das lesões^{4, 15, 24, 38, 58}. Assim, *Minton* e *Martin*³⁸ e *Martin* e cols.^{35, 36}, utilizando monitorização padronizada com dosagens de CEA a cada 1 a 2 meses, conseguiram índices de ressecabilidade de até 72% que comparados com 27% obtidos pelos mesmos autores quando o seguimento era feito com dosagens obtidas em intervalos maiores. Outros autores têm obtido índices mais baixos de ressecabilidade^{58, 69, 72}. Um estudo prospectivo multi-institucional, envolvendo 400 pacientes, demonstrou que o grupo de pacientes cujas metástases foram ressecadas por cirurgia de “second-look” orientada por este tipo de monitorização obteve sobrevida de cinco anos de 20%³⁷. Dessa forma, pacientes submetidos a cirurgias revisionais com lesões irressecáveis ou aqueles cujas lesões foram ressecadas mas que vieram a falecer por nova recidiva tumoral, ainda somam 70 a 80% do total, o que demonstra que a precocidade do diagnóstico da recidiva obtida pela elevação do CEA não implica obrigatoriamente em “precocidade da lesão metastática”.

Assim, a real influência da monitorização intensiva pós-operatória pelo CEA nos índices de sobrevida dos pacientes portadores de câncer colorretal não está perfeitamente definida^{6, 46, 53}.

4. Controle de quimioterapia

O efeito da quimioterapia em pacientes com doença metastática pode ser avaliado através de dois parâmetros principais: alteração de imagem de lesão identificável por exames de imagem ou, então, por diminuição do CEA sérico^{2, 30}. Assim, de uma maneira geral, os níveis de CEA diminuem na fase de remissão do tumor, mantêm-se basicamente inalterados durante a fase de estabilização da doença e o aumentam com a sua progressão. Contudo,

apesar de que nem sempre esse tipo de associação é observado, sendo mesmo contestado por alguns autores^{5,4}, é hoje prática rotineira a monitorização da resposta da quimioterapia através das dosagens seriadas de CEA.

5. Radioterapia

O efeito da radioterapia como tratamento pós-operatório de doença residual de reto ou como tratamento exclusivo, pode ser avaliada com dosagens seriadas de CEA. Sugarbaker e col.^{5,9}, acompanhando pacientes com câncer de reto submetidos a radioterapia paliativa ou como medida pré-operatória, observaram diminuição do CEA relacionada com a eficácia do tratamento. Tal correlação foi também observada por Vider e col.^{6,7} e Sischy e cols.^{5,6}, embora deva-se ressaltar que em apenas 25 a 50%

dos casos de recidiva local ocorre elevação do CEA^{4,0, 6,9}.

6. Detecção precoce do câncer colorretal em populações de alto risco

Como o diagnóstico precoce do câncer colorretal propicia maiores possibilidades de cura, seria altamente desejável que se pudesse avaliar prospectivamente a chamada população de alto risco para o desenvolvimento de câncer colorretal, a qual compreende portadores de polipose familiar, pólipos isolados e moléstias inflamatórias, bem como membros de famílias com história de câncer colorretal familiar. O CEA, por ser um marcador biológico de baixa especificidade e baixa sensibilidade para o câncer colorretal, não se constitui em um teste adequado para o diagnóstico precoce, não sendo, portanto, empregado com essa finalidade nessas populações.

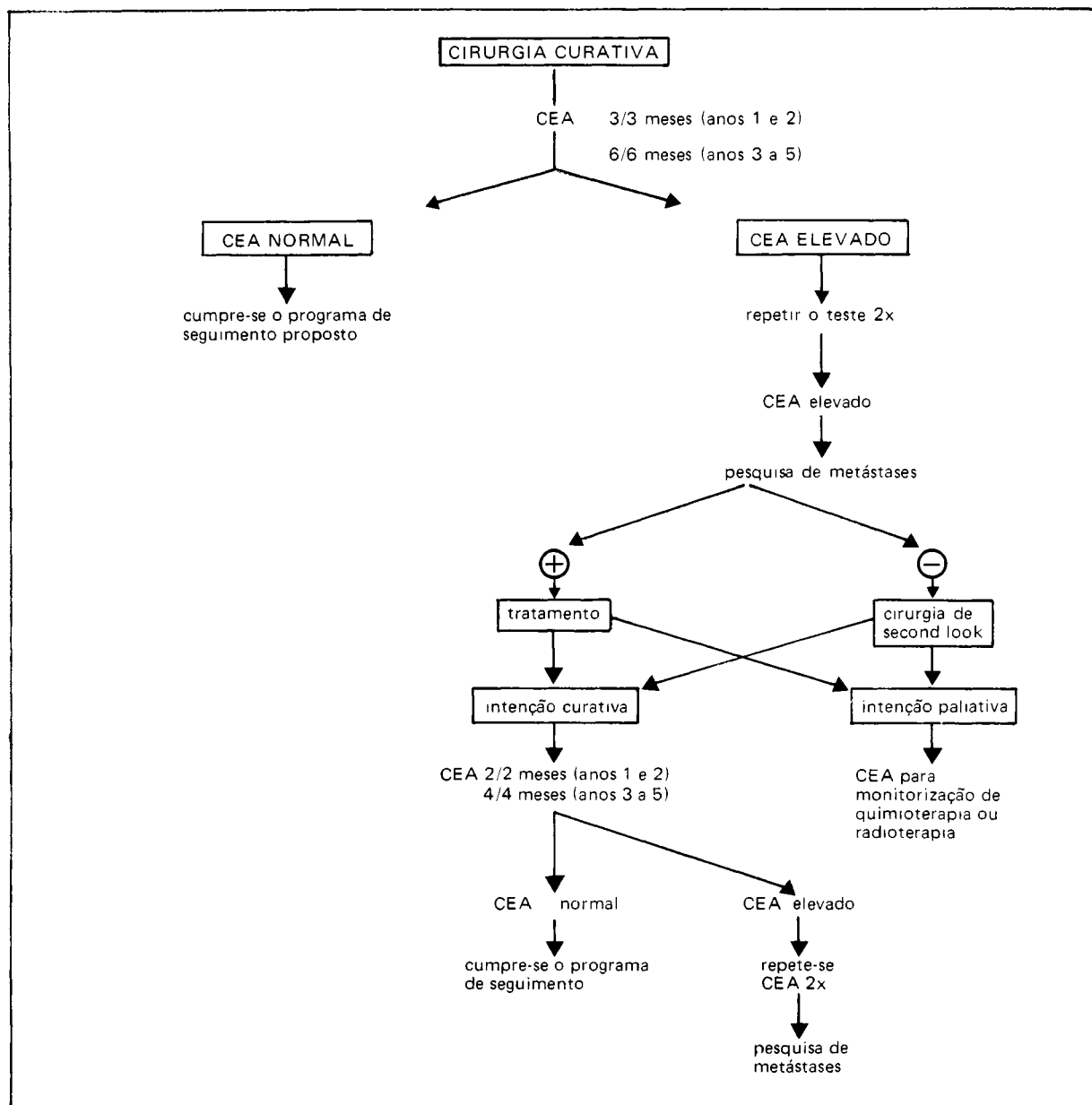


Fig. 1 - CEA e seguimento pós-operatório

COMENTÁRIO

Desde a sua descrição, o CEA tem se firmado como um teste de grande valia em algumas situações clínicas, apresentando importância relativa ou duvidosa em outras. Nos últimos anos, temos tido oportunidade de empregar o CEA em várias situações relacionadas com o câncer colorretal. Os resultados dessa experiência serão objeto de publicação à parte. Baseados na literatura e em nossa própria vivência, listamos a seguir as condições clínicas nas quais se justifica o emprego do CEA em câncer colorretal.

1. Estimador do prognóstico: quando elevado no pré-operatório.

2. Acompanhamento evolutivo de pacientes submetidos à cirurgia de caráter curativo.

3. Orientador para indicação da cirurgia de "second-look".

4. Monitorização de quimioterapia.

5. Monitorização de radioterapia.

A utilização do CEA não se justifica nas seguintes situações:

1. Como método diagnóstico.

2. Para detecção do câncer colorretal em populações normais ou de alto risco.

Finalizando, o CEA tem sido por nós empregado no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia de caráter curativo da maneira esquematizada na *Fig. 1*.

CUTAIT R, BORGES JLA, CUTAIT DE - Clinical value of carcinoembryonic antigen levels in the management of colorectal cancer.

SUMMARY: A review of the literature concerning carcinoembryonic antigen is presented. Biochemical aspects as well as its clinical value as a tumour marker are focused. CEA role in the diagnosis, prognosis and postoperative follow-up of colorectal cancer is discussed. The authors propose a postoperative follow-up scheme for colorectal cancer patients who had undergone a curative resection.

KEY WORDS: colonic neoplasms; rectal neoplasms; carcinoembryonic antigen

REFERÊNCIAS

- Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1980; 191: 576-583.
- Al-Sarraf M, Baker DO, Talley RW, Kithier K, Vaitkevicius VK. The value of serial carcinoembryonic antigen (CEA) in predicting response rate and survival of patients with gastrointestinal cancer treated with chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1979; 44: 1222-1225.
- Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic levels. *J Amer Med Ass* 1976 235: 1975-1976.
- Attiyeh FF, Stearns MW Jr. Second-look laparotomy based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer* 1981; 47: 2119-2125.
- Attiyeh FF, Wanebo HJ, Stearns MW. Hepatic resection for metastatic from colorectal cancer. *Dis Colon Rect* 1978; 21: 160-162.
- August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3: 303-324.
- Bell H, Oyasaeter H, Lange HF. Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with alcoholic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 273-279.
- Boey J, Cheung HC, Lai CK, Wong J. A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 279-286.
- Booth SN, King JPG, Leonard JC, Dyres PW. Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders. *Gut* 1973; 14: 794-799.
- Cahan WG, Castro EB, Hajdu SI. Therapeutic pulmonary resection of colonic carcinoma metastatic to lung. *Dis Colon Rect* 1974; 17: 302-309.
- Carlsson U, Stewenius J, Ekelund G, Leandoer L, Nosslin B. Is CEA analysis of value in screening for recurrences after surgery for colorectal carcinoma? *Dis Colon Rect* 1983; 26: 369-373.
- Chapuis PH, Newland RC, Payne JE, Macpherson JG, Pheils MT. Preoperative carcinoembryonic antigen level and prognosis in colorectal cancer. *Med J Aust* 1980; 2: 140-143.
- Chu TM, Nemoto T. Evaluation of carcinoembryonic antigen in human mammary carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1973; 51: 1119-1122.
- Egan ML, Engvall E, Ruoslahti E, Todd CW. Detection of circulating tumor antigens. *Cancer* 1977; 40: 458-466.
- Evans JT, Mittelman A, Chu M, Holyoke ED. Pre-and postoperative uses of CEA. *Cancer* 1978; 42: 1419-1421.
- Fortner JG, Kim DK, MacLean BJ e cols. Major hepatic resection for neoplasia: Personal experience in 108 patients. *Ann Surg* 1978; 188: 363-371.
- Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978; 135: 389-394.
- Foster JH. Treatment of metastatic cancer to the liver. In: DeVita Vt, Hell. Man S, Rosenberg SA, eds., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1982.
- Foster JH, Berman MM. Solid liver tumors. Philadelphia, WB Saunders, 1977.
- Frakelton AR Jr., Szaro RP, Weltman JK. A galactosidase immunosorbent test for carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1976; 36: 2845-2849.
- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462.
- Goldenberg DM, Neville M, Carter AC, Go VLM, Holyore ED, Isselbacher KJ, Schein PS, Schwartz M. Carcinoembryonic antigen: its role as a maker in the management of cancer. A National Institutes of Health consensus development conference. *Ann Int Med* 1981; 94: 407-409.
- Goslin R, Steele G, MacIntyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn BS, Wilson R, Zamcheck N. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-751.
- Gray BN, Walker C, Barnard R. Value of serial carcinoembryonic antigen determinations for early detection of recurrent cancer. *Med J Aust* 1981; 1: 177-178.
- Hamada Y, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M, Nagura H, Watanabe K. Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer* 1985; 55: 136-141.
- Hammarstrom S, Engvall E, Johansson BG, Svenson S, Sundblad G, Goldstein IJ. Nature of the tumor-associated determinants of carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci US* 1975; 75: 1528-1532.
- Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976; 183: 5-9.
- Hine KR, Dyres PW. Serum CEA testing in the postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Brit J Cancer* 1984; 49: 689-693.
- Lavin PT, Day J, Holyoke ED, Mittelman A, Chu TM. A

- statistical evaluation of baseline and follow-up carcinoembryonic antigen in patients with resectable colorectal carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 823-826.
30. Lawton JO, Cooper EH. Evaluation of CEA in patients with known residual diseases after resection of colonic cancer. *Jr Soc Med* 1980; 73: 23-28.
31. Lunde OCH, Havig O. Clinical significance of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with adenocarcinoma in colon and rectum. *Acta Chir Scand* 1981; 148: 189-193.
32. 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* 1978; 42: 1439-1447.
33. Mackay AM e cols. Role of serial plasma CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Br Med J* 1974; 4: 382-385.
34. Martin EW e cols. Carcinoembryonic antigen. Clinical and historical aspects. *Cancer*, 1976; 37: 62-81.
35. Martin Jr EW, Cooperman M, Carey LC, Minton JP. Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res* 1980; 28: 389-394.
36. Martins Jr. EW, Cooperman M, King G, Rinker L, Carey LC, Milton JP. A retrospective and prospective study of serial CEA determinations in the early detection of recurrent colon cancer. *Amer J Surg* 1979; 137: 167-169.
37. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, Horsley JS, Connolly DP, Salwan F, Fletcher WS, Cruz AB, Gatchell FG, Oviedo M, Meyer KK, Leffall Jr. LD, Berk RS, Stewart PA, Kurucz SE. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55: 1284-1290.
38. Minton JP, Martin EW Jr. The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operation *Cancer* 1978; 42: 1442-1327.
39. Moertel CG, O'Follon Jr. GO VLW, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-610.
40. Moertel CG, Schutt AJ, Go VLM. Carcinoembryonic antigen test for recurrent colorectal carcinoma: inadequacy for early detection. *J Amer Med Ass* 1978; 239: 1065-1066.
41. Moertel T, Dhar P, Zamcheck N, Freeley A, Gottlieb L, Kupchik HZ. Carcinoembryonic antigen(s) in liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 88-94.
42. Moore TL, Kantrowitz PA, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease. *J Amer Med Ass* 1972; 222: 944-947.
43. Moore TL, Kupchik HZ, Marcon N, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Amer J Dig Dis* 1971; 16: 1-7.
44. Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasm of the lung. *Cancer* 1980; 45: 2981-2985.
45. Neville AM. Carcinoembryonic antigen. The current status. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 281-282.
46. Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Gut* 1986; 27: 117-122.
47. Parente JT, Greston WM. Carcinoembryonic antigen levels in the diagnosis of malignant lesions of the abdominopelvic region. *Surg Gynec Obstet* 1981; 153: 693-696.
48. Pihl E e cols. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Disc Colon Rect* 1987; 30: 417-419.
49. Pritchard DG, Todd CW. Gas chromatography of methyl glycosides as their trimethylsilyl ethers. *J Chromatogr* 1977; 133: 133-139.
50. Pritchard DG, Todd CW. The chemistry of carcinoembryonic antigen. In Herberman RB & McIntire KR. *Immunodiagnosis of cancer*. New York, Marcel Dekker, 1979; 1: 165-181.
51. Reynoso G, Chu TM, Holyoke D, Cohen E, Nemoto T, Wang JJ, Chuang Y, Guinan P, Murphy GP. Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *J Amer Med Ass* 1972; 220: 361-365.
52. Rittgers RA, Steele Jr. G, Zamcheck N, Loewenstein MS, Sugarbaker PH, Mayer RJ, Lokich JJ, Maltz J, Wilson RE. Transient carcinoembryonic antigen (CEA) elevations following resection of colorectal cancer. A limitation in the use of serial CEA levels as an indicator for second-look surgery. *J Nat Cancer Inst* 1978; 61: 315-318.
53. Sandler RS e cols. Cost effectiveness of postoperative carcinoembryonic antigen monitoring in colorectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 193-198.
54. Shani A, O'Connell J, Moertel CG, Schutt AJ, Silvers A, Go VLW. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements in the management of metastatic colorectal carcinoma. *Ann Int Med* 1978; 88: 627-630.
55. Shively JE, Todd CW. Carcinoembryonic antigen A: chemistry and biology. In Sell S-Cancer Markers. *Diagnostic and Development Significance, Humana, Clifton* 1980.
56. Sischy B, Remington JH, Sobel SH. Treatment of rectal carcinomas by means of endocavity irradiation. *Cancer* 1978; 42: 1073-1076.
57. Steele Jr. G, Ellenberg S, Ramming K, O'Connell M, Moertel C, Lesner H, Bruckner H, Horton J, Schein P, Zamcheck N, Novak J, Holyoke ED. CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G. I. Therapy protocols. *Ann Surg* 1972; 196: 162-169.
58. Steele Jr. G, Zamcheck N, Wilson R, Mayer R, Lokich J, Rau P, Maltz J. Results of CEA initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Amer J Surg* 1980; 139: 544-548.
59. Sugarbaker PH, Bloomer WD, Corbett ED, Chaffey. Carcinoembryonic antigen (CEA): its role as a monitor for radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 1978; 42: 1434-1436.
60. Szymendera JJ e cols. Serial CEA assays and liver scintigraphy for the detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Dis Colon Rect* 1982; 25: 191-197.
61. Takita H, Edgerton F, Karakousis C. Surgical management of metastases to the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 191-194.
62. Tartter PI e cols. Screening for liver metastasis from colorectal cancer with carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase. *Ann Surg* 1981; 193: 357-361.
63. Tate H. Plasma CEA in the post-surgical monitoring of colorectal carcinoma. *Brit J Cancer* 1982; 46: 323-330.
64. Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Nat Acad Sci* 1969; 64: 161-167.
65. Van Nagell Jr. JR, Meeker WR, Parker Jr. JC, Slarralson JD. Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancy. *Cancer* 1975; 35: 1372-1376.
66. Vicent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1979; 44: 685-691.
67. Vider M, Kashmiri R, Meeker WR, Moses B, Maruyama Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring in the management of radiotherapeutic and chemotherapeutic patients. *Amer J Roentgenol Ther Nucl Med* 1975; 124: 630-635.
68. Wanebo HJ. Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery* 1981; 89: 290-295.
69. Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK. Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1978; 188: 481-493.
70. Wangenstein OH, Lewis FJ, Arhelger SW e cols. An interim report upon the "second-look" procedure for cancer of the stomach, colon, and rectum and for "limited intraperitoneal carcinosus". *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 257-267.
71. Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F e cols. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 1978; 135: 81-85.
72. Wedell J e cols. A retrospective study of serial CEA determinations in the early detection. *Dis Colon Rect* 1981; 24: 618-620.
73. Wilking N e cols. Abdominal exploration for suspected recurrent carcinoma of the colon and rectum based upon elevated carcinoembryonic antigen alone or in combinations with other diagnostic methods. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 465-468.

74. Wilkins EW, Burke JF, Head JM. The surgical management of metastatic neoplasms in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 298-309.
75. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976; 111: 330-334.
76. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner N, Cruz AB, Volk H, Shibata H, Evans J, Prager D. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. *Ann Surg* 1983; 198: 743-751.
77. Zamcheck N, Doos WO, Prudente R, Lurie BR, Gottlieb LT. Prognostic factors in colon carcinoma. Correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology. *Hum Path* 1975; 6: 31-45.
78. Zamcheck N, Moore TL, Dhar P, Kupchik H. Immunologic diagnosis and prognostic of human digestive-tract cancer: carcinoembryonic antigens. *New Engl J Med* 1972; 286: 83-86.