

---

# NÍVEIS DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NA BILE VESICULAR DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL: RESULTADOS PRELIMINARES

SANSON HENRIQUE BROMBERG  
JAQUES WAISBERG, TSBCP  
MARIO GIOVANI PRADAL  
ANA MARIA MENEZES  
LISTER APARECIDO DE ASSIS, TSBCP  
SERGIO OTÁVIO DE TOLEDO FERRÃO  
ELCI BARRETTO  
ANTONIO CLÁUDIO DE GODOY, TSBCP

---

BROMBERG SH, WAISBERG J, PRADAL MG, MENEZES AM, ASSIS LA, FERRÃO SOT, BARRETTO E & GODOY AC - Níveis do antígeno carcinoembriônico na bile vesicular de pacientes com câncer colorretal: resultados preliminares. *Rev bras Colo-Proct*, 1992; 12(4): 139-143

**RESUMO:** Estudaram-se os níveis do antígeno carcinoembriônico (CEA) na bile da vesícula de 16 pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal e de outros 10 enfermos com colelitíase sem doença inflamatória aguda ou evidência de obstrução biliar. As amostras de CEA foram colhidas durante a operação através de punção na região fúndica da vesícula biliar. Os níveis de CEA sérico e biliar foram determinados através de ensaio fluoroinométrico de fase sólida com dois sítios e com duplo anticorpo monoclonal. Nos 13 casos sem evidência de metástases hepáticas, o nível médio do CEA sérico foi de 6,08 ng/ml (1,0 a 22,8 ng/ml); o nível médio do CEA na bile da vesícula atingiu 101,43 ng/ml (0,2 a 571,0 ng/ml). Em três pacientes com metástases hepáticas, o nível médio de CEA sérico foi de 44,6 ng/ml (37,5 a 51,3 ng/ml); o nível médio de CEA biliar atingiu 13,811 ng/ml (9.230 a 17.520 ng/ml). Nos pacientes com colelitíase, o nível médio do CEA sérico foi de 1,94 ng/ml (1,0 a 3,2 ng/ml) e o nível médio de CEA na bile da vesícula foi de 1,25 ng/ml (0,3 a 2,9 ng/ml). Estes achados sugerem que enfermos com adenocarcinoma colorretal e sem evidência de metástases à distância no momento da ressecção colorretal e com níveis elevados de CEA na bile da vesícula devem ser acompanhados com especial atenção para o aparecimento de metástases hepáticas.

**UNITERMOS:** antígeno carcinoembriônico; neoplasias colônicas; metástases neoplásicas

A sobrevivência dos doentes submetidos a ressecções curativas de neoplasias malignas colorretais está relacionada a uma série de parâmetros clínicos e anatomopatológicos (3, 4, 8). Expressivo número destes enfermos apresentarão metástases e, destas, as hepáticas serão as mais freqüentes, estando presentes em 25% dos casos (4, 6, 8).

Finlay & MacArdle(6) mostraram através da tomografia computadorizada que a maioria destas metástases hepáticas estava presente e clinicamente oculta à época da intervenção. Por esta razão, enquanto procedimentos de detecção destas metástases não estiverem amplamente disponíveis, 10 a 30% delas continuarão despercebidas (6).

Gold & Freeman (5), em 1965, descreveram a presença do antígeno carcinoembriônico (CEA) em extratos de tumores malignos e no tecido intestinal de feto. Atualmente, a dosagem do CEA sanguíneo é utilizada nos períodos pré e os pós-operatório de portadores de câncer colorretal, sendo de extrema valia na detecção de recidivas da doença (9).

Yeatmen e col. (18) mostraram que metástases hepáticas de tumores colorretais eram acompanhadas de valores elevados de CEA na bile da vesícula.

O objetivo deste estudo é analisar prospectivamente, numa série de doentes operados, os resultados preliminares da determinação do CEA biliar, tendo em vista a possibilidade dos valores detectados virem a ser empregados no estadiamento de enfermos com neoplasias colorretais ressecáveis e aparentemente curativas.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Entre 1991 e 1992, um grupo de 26 pacientes submetidos a tratamento operatório veio a compor este estudo, conforme protocolo aprovado pela Comissão Científica e pela Comis-

são de Ética Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira".

Dezesseis doentes foram submetidos a ressecção de carcinoma colorretal no Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica e deles foram colhidas amostras de bile vesicular durante o ato operatório, antes do início da exérese neoplásica.

Todos os enfermos eram brancos: sete eram do sexo masculino e nove do feminino. A idade média foi de 66,5 anos (33 a 90 anos).

Sete deles tiveram suas neoplasias classificadas no estágio B de Dukes, cinco no estágio C, um no estágio A e três no estágio D em virtude da presença de metástases hepáticas.

Em cinco deles a neoplasia localizava-se no reto, em dois na transição retossigmóide e nos segmentos seguintes as neoplasias localizavam-se em uma oportunidade: ceco, ascendente, transverso, flexura esplênica, descendente e sigmóide. Em três doentes (19%) constatou-se a presença de neoplasias sincrônicas localizadas respectivamente no ceco e reto, transverso e sigmóide, e transverso e reto.

Treze ressecções foram consideradas curativas, não sendo constatadas complicações pós-operatórias de importância em nenhum dos doentes.

De outros 10 enfermos portadores de litíase biliar não complicada, submetidos a colecistectomia eletiva, foram colhidas amostras sanguíneas e da bile vesicular nas mesmas condições. Todos eram brancos, sendo sete do sexo feminino e três do masculino, com idade média de 50,8 anos (23 a 74 anos).

Coleta do CEA sanguíneo e biliar: as dosagens do CEA sanguíneo foram realizadas no pré-operatório e a coleta da bile durante o ato operatório. Após inventário da cavidade abdominal eram obtidas amostras de 5 ml da bile vesicular através de punção fúngica com agulha calibre 23, acoplada à seringa plástica de 10 ml de capacidade. Em seguida, com outra seringa de 20 ml de capacidade, procedia-se ao esvaziamento do restante da bile vesicular, logo seguida pela oclusão do local de punção por sutura em bolsa com fio fino e inabsorvível.

Procedimento laboratorial: as amostras do soro, bem como as amostras de bile, foram estocadas em congelador a -70°C até que as análises do CEA fossem realizadas. Para a dosagem dos CEA biliar e sérico foi utilizado ensaio fluoroimunométrico de fase sólida (Delfia CEA Kit, Pharmacia, Turku-Finland), baseada em técnica direta na qual dois anticorpos monoclonais são dirigidos contra dois sítios antigênicos da molécula do CEA. Padrões, controles e amostras séricas e biliares dos pacientes foram misturados em caçapas de reação revestidas de um primeiro anticorpo dirigido contra um ponto específico da cadeia do antígeno. Após curto período de incubação, um segundo anticorpo marcado com fluoróforo Európio foi acrescentado à solução. Este segundo anticorpo está dirigido contra um outro ponto da solução da cadeia de CEA e se liga às moléculas de CEA já fixadas na parede pelo primeiro anticorpo. Após novo período de incubação, as caçapas eram aspiradas de modo a retirar os excessos, sendo então acrescentada a solução amplificadora. Esta solução dissocia o Európio dos anticorpos remanescentes

fixos à cadeia do CEA aprisionada pelo primeiro anticorpo; os íons Európio reagem com os componentes da solução amplificadora, formando quelatos altamente fluorescentes quando submetidos à luz polarizada. A fluorescência de cada amostra é proporcional à concentração de CEA. A precisão do método foi estimada por um coeficiente de variação (c.v.) intra-ensaio de 3,4 e 2,4% para valores baixos e altos, respectivamente e o c.v. interensaio foi de 4,6 e 2,8% para os mesmos parâmetros. A sensibilidade deste ensaio de CEA é de 0,2 ng/ml e o ponto superior da curva de reconhecimento é de 500 ng/ml; sempre que este valor foi ultrapassado diluições foram necessárias para a adequação das reações.

## RESULTADOS

Nos 13 casos em que não se constatou a presença de metástases hepáticas clínicas, radiológicas ou, ainda, no intra-operatório, o valor médio do CEA sérico foi de 6,08 ng/ml (1,0 a 22,8 ng/ml) e o valor médio do CEA biliar foi de 101,43 ng/ml (0,2 a 571 ng/ml) (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores do CEA sérico e biliar em 13 doentes com câncer colorretal sem metástases hepáticas.

Caso	Idade	Sexo	Neoplasia primária	Dukes	CEA sérico (ng/ml)	CEA biliar (ng/ml)
1	75	F	Retossigmóide	B	5,9	330,0
2	76	F	Ângulo esplênico	B	11,8	0,2
3	58	F	Retossigmóide	C	15,9	1,0
4	75	M	Transverso e sigmóide*	B	2,2	1,3
5	71	M	Reto	C	6,1	2,0
6	56	M	Ceco e reto	B	2,0	10,1
7	67	M	Transverso e sigmóide*	C	2,0	4,6
8	47	F	Reto	C	1,1	51,6
9	56	M	Cólon direito	C	1,0	0,2
10	77	F	Transverso	B	22,8	571,0
11	90	F	Reto	A	1,6	0,2
12	33	M	Descendente	B	5,7	59,3
13	68	M	Reto	B	1,0	287,0

\*Neoplasias sincrônicas

Um destes doentes desenvolveu metástases hepáticas, vindo a falecer antes de completar quatro meses de pós-operatório. Tratava-se de enfermo com carcinoma de cólon transverso, lesão classe B de Dukes, tendo sido submetido a dois exames ultra-sonográficos e a duas tomografias computadorizadas no período pré-operatório, sem que as mesmas revelassem metástases. Tampouco o exame intra-operatório suspeitou da presença dessas lesões. Neste caso, o CEA sérico foi de 22,8 ng/ml e o CEA biliar de 571 ng/ml. Três meses após a intervenção cirúrgica foram diagnosticadas metástases hepáticas pela palpação abdominal e pela ultra-sonografia.

Nos três casos onde foram constatadas metástases hepáticas bilobares e múltiplas durante as intervenções operatórias

rias, e confirmadas pelo estudo anatomopatológico, o nível do CEA sérico foi de 44,6 ng/ml (37,5 a 51,3 ng/ml) e o nível médio do CEA biliar atingiu 13.811 ng/ml (9.230 a 17.520 ng/ml) (Tabela 2). Estes três doentes faleceram antes de completarem seis meses de evolução pós-operatória.

**Tabela 2 - Valores do CEA sérico e biliar em três doentes com câncer colorretal e metástases hepáticas.**

Caso	Idade	Sexo	Neoplasia primária	CEA sérico (ng/ml)	CEA biliar (ng/ml)
1	68	F	Cólon direito	51,3	17.520
2	71	F	Reto	37,5	9.230
3	63	M	Reto	45,2	14.685

No grupo com doença biliar, o valor médio do CEA biliar foi de 1,25 ng/ml (0,3 a 2,9 ng/ml) e o valor do CEA sérico atingiu 1,94 ng/ml (0,1 a 3,2 ng/ml) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Valores do CEA sérico e biliar em 10 doentes com colelitíase não complicada.**

Caso	Idade	Sexo	CEA sérico (ng/ml)	CEA biliar (ng/ml)
1	51	F	1,2	0,4
2	70	M	1,5	0,8
3	23	F	2,2	1,2
4	74	F	1,0	0,4
5	68	M	1,8	1,0
6	36	F	3,5	2,9
7	53	M	1,5	2,9
8	74	F	1,0	0,3
9	32	F	2,5	1,0
10	27	F	3,2	1,5

O valor médio do nível de CEA biliar nos pacientes cujas neoplasias foram classificadas como Dukes B foi de 179,84 ng/ml (0,2 a 571 ng/ml), ao passo que naqueles classificados como Dukes C foi de 11,89 ng/ml (0,2 a 51,6 ng/ml); na única paciente classificada como Dukes A, o nível de CEA biliar foi de 0,2 ng/ml.

O período médio de tempo de seguimento pós-operatório dos enfermos desta casuística foi de nove meses (quatro a 16 meses).

## DISCUSSÃO

O CEA, glicoproteína de peso molecular 200.000, faz parte de uma família de moléculas que dividem determinantes antigênicos (14,16). Dessa mesma família fazem parte o antígeno de reação cruzada não específica (NCA) e a glicoproteína biliar (12).

Na bile humana, três tipos de glicoproteínas foram identificadas como macromoléculas e denominadas glicoproteínas I, II e III (BGP I, II e III) (13). A BGP I, imunologicamente diferente do CEA, identificada na bile, não é detectada na vigência de processos inflamatórios da árvore biliar (13).

Na bile vesicular de portadores de colecistite aguda com obstrução do ducto cístico são identificadas as BGP II e III, estas, sim, semelhantes ao CEA dos pontos de vista físico-químico e imunológico (13).

O CEA está sendo constantemente sintetizado pelas células do carcinoma colorretal, migrando através do citoplasma, associando-se à membrana celular e chegando aos tecidos como glicoproteína solúvel, que se acumula no interstício; a seguir, é concentrado nos vasos linfáticos, passando aos linfonodos adjacentes e também sendo transportado ao fígado por via hematogênica (1).

Mesmo quando tumores colorretais possuem alta concentração de CEA, os valores séricos não são necessariamente elevados, provavelmente devido ao discreto acesso das células neoplásicas à circulação ou então à sua rápida depuração pelas células hepáticas (1, 7, 9). Níveis elevados de CEA sérico ocorrem em somente 5% dos enfermos com câncer colorretal localizado e passível de cura cirúrgica e em cerca de 65 a 90% daqueles com doença localmente avançada ou com metástases à distância (9).

O emprego da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética nuclear no estadiamento de portadores de carcinoma colorretal tem limitações na sua capacidade de detectar e estadiar a doença (1, 6, 9). Mesmo com o emprego de ambos os exames, lesões pequenas e cirurgicamente ressecáveis freqüentemente não são identificadas (1, 6, 9).

Exames mais sofisticados, como o emprego de imagem com anticorpo monoclonal anti-CEA marcado com Índium, apresentam sensibilidade para a presença de metástases hepáticas em somente 45 a 64% dos casos (2, 10).

De um modo geral, apenas metástases maiores que 3 cm de diâmetro são detectadas pelos exames rotineiros.

Os níveis aumentados de CEA na bile em presença de metástases hepáticas parecem ser produzidos por essas neofomações, não se originando da circulação portal. Estudos em primatas mostraram que a excreção biliar de CEA plasmático é baixa - menor que 9% - o que necessitaria níveis sanguíneos maiores que 100 ng/ml para uma excreção de 10 ng/ml na bile (13).

Yeatman e col. (18) mediram o nível de CEA na bile da vesícula obtida por punção trans-hepática intra-operatória de pacientes portadores de obesidade mórbida, doença biliar, tumores hepáticos primários malignos e benignos, de metástase hepática de câncer mamário, de metástases hepáticas de câncer colorretal e de câncer colorretal sem metástases hepáticas identificáveis. Todos os enfermos com obesidade mórbida, doença biliar não complicada, tumores hepáticos benignos e com metástases hepática de câncer mamário apresentaram níveis de CEA biliar baixos (0 a 2,2 ng/ml). Os doentes com biliopatia complicada apresentaram níveis de CEA

biliar elevados (19,2 a 160 ng/ml), ao passo que os portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal exibiram níveis de CEA biliar cerca de 4,7 a 259 vezes maiores do que o nível sérico correspondente (120 a 59.023 ng/ml). Já nos enfermos com câncer colorretal sem metástases hepáticas, três deles (30%) apresentaram níveis de CEA biliar maiores que 10 ng/ml. Estes autores concluíram que pacientes sem evidências clínicas de metástases à distância no momento da ressecção de neoplasia colorretal primária, mas que possuem níveis de CEA biliar elevados na vesícula biliar (maior que 10 ng/ml) devem ser seguidos para evidenciar possível aparecimento de metástases ocultas. Ainda para estes autores, níveis detectáveis de CEA biliar podem ocorrer mesmo com metástases hepáticas menores que 1 cm<sup>3</sup> de volume.

No presente trabalho também verificamos que três doentes portadores de metástases hepáticas clinicamente identificáveis apresentaram níveis de CEA biliar bastante elevados (Tabela 2), quando comparados aos níveis de enfermos sem tais lesões.

No entanto, um de nossos doentes apresentou nível de CEA biliar cerca de 25 vezes maior que o nível de CEA sanguíneo. Embora não apresentasse à época da ressecção primária evidências de metástases hepáticas aos exames ultra-sonográfico e tomográfico do abdome e no inventário da cavidade abdominal, veio a apresentar três meses após a operação metástases hepáticas bilobares múltiplas.

Tatsuta e col. (15) determinaram o nível de CEA na bile de 17 pacientes com doença bílio-pancreática e em 50 pacientes com câncer bílio-pancreático. As amostras de bile foram obtidas por punção de ducto biliar no início da colangiografia percutânea trans-hepática e processadas através do método enzima-imunoensaio para a medição do nível de CEA. Níveis elevados de CEA foram encontrados na bile de pacientes com câncer pancreático e biliar numa proporção significativamente maior do que na bile dos doentes com processos benignos. Os valores do CEA biliar foram maiores nos tumores invasivos ou com metástases à distância, ou ainda quando o hepatocolédoco estava completamente obstruído; nestes casos, os níveis atingiram valores maiores que 15 ng/ml em 76% das amostras.

Yeatman e col. (18) utilizaram a punção trans-hepática da vesícula biliar para a obtenção de suas amostras e não relataram complicações neste tipo de coleta. Tatsuta e col. (15) utilizaram-se da colangiografia transparieto-hepática para obtenção de bile. No presente estudo, adotou-se a punção fúndica da vesícula biliar durante o intra-operatório, realizando-se a seguir a o esvaziamento completo do seu conteúdo e sutura em bolsa do orifício da punção com fio inabsorvível. Não houve complicações com este tipo de coleta de bile, sendo por nós considerado isento de risco.

Se necessário, a coleta de bile pode ser realizada através de aspiração percutânea trans-hepática, guiada ou não por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada, bem como através de tubos nasobiliares colocados por métodos endoscópicos (18). Deve-se ressaltar que neste último método de coleta o material será representado por bile oriunda

predominantemente do hepatocolédoco, provavelmente com concentração diferente da bile vesicular. Por outro lado, a coleta de bile vesicular através da aspiração percutânea oferece a oportunidade de realizar dosagens seriadas do CEA biliar no seguimento pós-operatório de doentes suspeitos de desenvolver metástases hepáticas.

A exemplo do relatado por Yeatman e col. (18), seis de nossos pacientes enfermos sem metástases hepáticas apresentaram valores de CEA biliar menores do que os respectivos valores do CEA sérico (Tabela 1). Uma possível explicação para este fato seria a de que os mecanismos de depuração hepática do CEA produzido pela neoplasia colorretal primária podem não estar saturados e, conseqüentemente, os níveis de CEA excretado na bile seriam discretos. No entanto, é possível que haja a participação de outros mecanismos de captação hepática e de excreção biliar do CEA, fato que determinaria valores de CEA biliar menores que os séricos.

No presente estudo observamos que os portadores de tumores colorretais localmente menos avançados (Dukes B) apresentaram níveis médios de CEA biliar maiores que os doentes com tumores localmente mais avançados (Dukes C). Estes dados confrontam com os achados de Tatsuta e col. (15), que correlacionaram maiores níveis de CEA biliar com neoplasias mais avançadas e à presença de metástases.

A metodologia desenvolvida por Yeatman e col. (19) para a aferição do CEA biliar levou aqueles autores a acreditarem que os valores acima de 10 ng/ml fossem considerados elevados. Em virtude da necessidade de maior número de doentes nossos resultados ainda não permitem uma conclusão definitiva a esse respeito. A metodologia de determinação do CEA biliar empregada no presente trabalho vem-se mostrando confiável, sugerindo relação entre a presença de metástases hepáticas detectadas ou ocultas (micrometástases) e níveis elevados de CEA biliar.

No presente trabalho, o fato de um paciente do grupo de doentes sem evidências de metástases hepáticas ter apresentado, no momento da ressecção da neoplasia colorretal primária, nível elevado de CEA biliar e ter desenvolvido as lesões no fígado cerca de três meses após, e também pelo fato de quatro outros pacientes deste grupo terem tido níveis de CEA biliar elevados, estando atualmente sob vigilância quanto ao desenvolvimento de metástases hepáticas, impulsionaram-nos a ampliar este estudo prospectivo.

O presente estudo permite sugerir que enfermos sem evidências clínicas ou radiológicas de metástases hepáticas no momento da operação ou que venham a apresentar níveis de CEA biliar elevados devem ser acompanhados com especial atenção para a localização das mesmas. Em conseqüência, poder-se-iam alargar as indicações da hepatectomia por metástases hepáticas (17) ou introduzir-se mais precocemente procedimentos quimioterápicos locais.

Acreditamos que a continuidade destes estudos proporcionará novos parâmetros identificadores da presença de metástases hepáticas ocultas em portadores de câncer colorretal.

**BROMBERG SH, WAISBERG J, PRADAL MG, MENEZES AM, ASSIS LA, FERRÃO SOT, BARRETTO E & GODOY AC - Carcinoembryonic antigen levels in gallbladder bile of patient with colorectal cancer: preliminary results.**

**SUMMARY:** The authors have studied the carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the gallbladder bile of patients with colorectal adenocarcinoma and other 10 patients with cholelithiasis without acute inflammatory conditions or evidence of biliary obstruction. The gallbladder bile samples were obtained during operation by gallbladder fundus puncture. The CEA levels in serum and in the gallbladder bile were assayed using solid phase, two-side fluorometric method based on the direct sandwich technique with two monoclonal antibodies. In 13 cases with no evidence of liver metastases, the mean serum CEA level was 6.08 ng/ml (1.0 to 22.8 ng/ml); the mean CEA level in gallbladder bile reached 101.43 ng/ml (0.2 to 571 ng/ml). In three with liver metastases the mean serum CEA level was 44.6 ng/ml (37.5 a 51.3 ng/ml); the mean CEA level in gallbladder bile reached 13.811 ng/ml (9,230 to 17,520 ng/ml). In patients with cholelithiasis, the mean serum CEA level was 1.94 ng/ml (1.0 to 3.2 ng/ml); the mean CEA level in gallbladder bile was 1.25 ng/ml (0.3 to 2.9 ng/ml). These findings suggest that patients with colorectal adenocarcinoma, who lack evidence of distant metastases at the time of primary colorectal resection, but who do have increased CEA level in gallbladder bile, should be followed with specific attention for the future appearance of hepatic metastases.

**KEY WORDS:** carcinoembryonic antigen; colorectal neoplasms; neoplasm metastasis

*Agradecimentos - Os autores agradecem à Sra. Carmela Ambrico, técnica do Laboratório de Hormônios e Marcadores Tumoriais do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pela sua colaboração neste trabalho.*

#### REFERÊNCIAS

1. Beatty JD, Dida RB, Willians LE, Sheibani K, Paxton RJ, Beatty BG, Phiben VJ, Werner JL, Shively JE, Vlahos WG, Kokal WA, Riihimaki DU, Terz JJ, Wagman LD. Preoperative imaging of colorectal carcinoma with 111 in-labeled anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody. *Cancer Res* 1986; 46: 6494-502.
2. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989; 57: 327-334.
3. Bromberg SH. Fatores morfológicos prognósticos do adenocarcinoma

- colorretal. São Paulo, 1992: 106 (Tese Doutorado Escola Paulista de Medicina).
4. Chapuis PH, Dent OF, Fischer R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698-702.
5. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
6. Finlay IG, Macardle SS. Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 732-36.
7. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
8. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJR, Morson BC, Northover JMA, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-59.
9. Norton JA. Carcinoembryonic antigen: new applications for an old marker. *Ann Surg* 1991; 213: 95-7.
10. Pignatelli M, Durbin H, Blodmer W. Carcinoembryonic antigen functions as an accessory adhesion molecule mediating colon epithelial cell-collagen interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1541-5.
11. Rogers GT. Carcinoembryonic antigens and relates glycoproteins: molecular aspects and specificity. *Biochim Biophys Acta* 1983; 695: 227-49.
12. Svenberg T. Carcinoembryonic antigen-like substance of human bile. Isolation and partial characterization. *Int J Cancer* 1976; 17: 588-96.
13. Stockley RA, Shaw J, Whitfield AGW, Whitehead TP, Clarke CA, Burnett D. Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation, and lung disease on concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. *Thorax* 1986; 41: 17-24.
14. Tatsuta M, Yamamura H, Yamamoto R, Morii T, Okuda S, Tamura H. Carcinoembryonic antigen in the bile in patients with pancreatic and biliary cancer. *Cancer* 1982; 50: 2903-909.
15. Thompson JA, Pande H, Ramond JP, Shively L, Padma A, Simmer RL, Todd CW, Riggs AD, Shively JE. Molecular cloning of a gene belonging to the carcinoembryonic antigen gene family and discussion of a domain model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2965-9.
16. Waisberg J, Bromberg SH, Sorbello AA, Barretto E, Silva OLBV, Zavadinack MN, Godoy AC, Goffi FS. Ressecção hepática por metástase de câncer colorretal: análise de sete casos. *Rev bras Colo-Proct* 1992; 12: 56-60.
17. Yeatman TJ, Bland KI, Copeland III EM, Hollenbeck JJ, Souba WW, Stephen BV, Kimura AK. Relationship between colorectal liver metastases and CEA levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 1989; 210: 505-512.
18. Yeatman TJ, Kimura AK, Copeland III EM, Bland KI. Rapid analysis of carcinoembryonic antigen levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 1991; 213: 113-7.
19. Zimmermann W, Weber B, Ortlieb B, Rudert F, Schempp W, Fiebig HH, Shively JE, Von Kleist S, Thompson JA. Chromosomal localization of the carcinoembryonic antigen gene and differential expression in various tumors. *Cancer Res* 1988; 48: 2550-4.

#### Endereço para correspondência:

Jaques Waisberg  
Rua das Figueiras, 550 - Apto. 134 - B. Jardim  
09080-300 - Santo André - SP