

NÍVEIS PLASMÁTICOS DA ALFA-FETOPROTEÍNA E DO ANTIGÊNIO CARCINO-EMBRIONÁRIO EM DOENTES COM TUMORES MALIGNOS GASTRO-INTESTINAIS*

JORGE C.M. PESSOA MONTEIRO, MARIA MARGARIDA S.R.C. MOREIRA, FERNANDA EMÍLIA M. PEREIRA, LUÍSA R.M. NOBRE DE OLIVEIRA, EDUARDO A.F. XAVIER DA CUNHA, JÚLIO F.M.S. LEITE, F. CASTRO E SOUSA

Clinica Universitária de Propeidêutica Cirúrgica e Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Centro de Hormonologia da Faculdade de Medicina de Coimbra

RESUMO

Os níveis de alfa-fetoproteína (AFP) e do antígeno carcino-embriónico (CEA) foram determinados no plasma de 142 doentes com tumores malignos gastro-intestinais. A AFP foi positiva em quatro doentes (2,8%); dois doentes com carcinoma gástrico apresentaram níveis relativamente elevados. Encontraram-se valores anormais de CEA em 82 doentes (57,7%). A idade dos doentes com níveis elevados de CEA foi superior à idade dos doentes com valores normais ($p < 0,05$). Nos doentes com tumores do estômago a positividade do CEA correlacionou-se com o estágio clínico-patológico (pTNM) e com taxa de ressecabilidade dos tumores ($p < 0,05$). Nos doentes com carcinoma do cólon e recto encontrou-se maior positividade e níveis mais elevados de CEA nos tumores do cólon esquerdo do que nos doentes com carcinoma do cólon direito. Nestes doentes verificaram-se diferenças significativas entre a incidência de positividade de CEA e os graus de Dukes ($p < 0,05$), assim como entre os níveis de CEA nos graus C e 'D' de Dukes ($p < 0,005$). Conclui-se que a AFP tem um interesse clínico extremamente limitado nos doentes com tumores malignos gastro-intestinais extra-hepáticos e que o CEA pode ter valor em outros tumores para além do cólon e do recto.

SUMMARY

Plasma levels of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with gastrointestinal malignant tumours.

Levels of alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) were determined in the plasma of 142 patients with malignant gastrointestinal tumours. AFP was raised in only four patients (2.8%); two patients with carcinoma of the stomach showed relatively elevated levels. Abnormal CEA levels were found in 82 patients (57.7%). The patients' age with positive CEA levels was a greater than that of the patients with normal levels ($p < 0.05$). In patients with gastric tumours CEA positivity was correlated with clinico-pathological stage (pTNM) and with the resectability rate ($p < 0.05$). In patients with carcinoma of colon and rectum a greater incidence of elevated plasma CEA levels, as well as higher levels, were found in patients with carcinoma of the left colon than in those with right colon tumours. Statistically significant differences were found between the positivity rate and Dukes' grading ($p < 0.05$), as well as between CEA levels in Dukes' stages C and 'D' ($p < 0.005$). It is concluded that AFP has a very limited clinical role in patients with malignant extra-hepatic gastrointestinal tumours and that CEA may have a clinical role in tumours of the digestive tract, other than carcinoma of colon and rectum.

INTRODUÇÃO

A produção de diversas substâncias por tumores, geralmente conhecidas sob a designação de *marcadores tumorais* (MT), é hoje um facto bem estabelecido e pode, pelo menos teoricamente, fornecer uma indicação de natureza bioquímica para facilitar o diagnóstico e o tratamento do cancro. Apesar de numerosas dificuldades de diversa ordem, alguns MT têm valor e encontram-se em uso clínico corrente, destacando-se a alfa-fetoproteína (AFP) e o antígeno

carcino-embriónico (*Carcinoembryonic antigen*: CEA). Segundo a classificação dos MT proposta por Neville & Cooper¹, a AFP e o CEA pertencem ao grupo dos produtos derivados dos tumores e ao subgrupo dos antígenos ou proteínas oncofetais.

A AFP foi descrita pela primeira vez no feto humano em 1956 por Bergstrand & Czar² e tornou-se um MT após a sua detecção no ratinho com hepatomas induzidos quimicamente³, no homem com carcinoma hepatocelular⁴, assim como em casos de teratoblastoma do adulto e da criança^{5,6}. A sua presença no soro tem sido considerada altamente específica destas situações clínicas^{5,7}, nunca tendo sido detectada em doentes com colangiocarcinoma puro^{5,8}. Apesar de ter sido detectada em situações não malignas, tais como na hepatite viral^{9,10}, na cirrose⁹ durante a gravidez¹¹, a AFP é bem conhecida pela raridade de resultados falsos positivos¹²⁻¹⁴ e alguns investigadores referem nunca a ter encontrado, ou apenas em quantidades ínfimas, no soro de indivíduos normais^{11,15,16}.

*Comunicações ao IX Congresso Nacional de Cirurgia, Lisboa, 2-4 de Março de 1989 e à 1.ª Reunião da Associação Francesa de Cirurgia com a Sociedade Portuguesa de Cirurgia, Lisboa, 11 de Maio de 1989; Resultados parciais foram objecto de uma comunicação ao III Congresso Nacional de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Coimbra, 26-29 de Junho de 1983.

Embora menos frequentemente, também tem sido referida a sua presença em outros tumores primitivos, principalmente em carcinomas gastro-intestinais. Como se pode observar no Quadro 1 a incidência de positividade da AFP nestes tumores variou de 5,9 a 55,7% nas maiores séries publicadas. Outros autores publicaram resultados obtidos num número de doentes não mencionado⁴⁰ ou em doentes com um só tipo de tumor do aparelho digestivo^{39,41-49}. Nos tumores gastro-intestinais a incidência de positividade da AFP parece estar dependente da sua localização, apresentando os doentes com carcinomas do estômago, vias biliares e pâncreas elevações com maior incidência do que os doentes com tumores do esófago, intestino delgado e cólon¹³.

QUADRO 1—Níveis plasmáticos elevados de AFP e de CEA em doentes com tumores malignos gastro-intestinais

Autores	Ano	N.º de doentes (MT+vo/Total)	(%)
AFP			
Ravry <i>et al.</i> ¹⁷	1974	15/145	(10,3)
Ravry <i>et al.</i> ¹⁸	1974	10/170	(5,9)
Waldmann & McIntire ¹⁶	1974	130/458	(28,4)
McIntire <i>et al.</i> ¹³	1975	84/426	(19,7)
Todorov <i>et al.</i> ¹⁹	1976	34/61	(55,7)
Williams <i>et al.</i> ¹⁴	1977	1/17	(5,9)
Tatarinov <i>et al.</i> ²⁰	1979	40/353	(11,3)
TOTAL	—	314/1630	(19,3)
CEA			
Lo Gerfo <i>et al.</i> ²¹	1971	132/161	(82,0)
Moore <i>et al.</i> ²²	1971	51/62	(82,3)
Holyoke <i>et al.</i> ²³	1972	55/70	(78,6)
Laurence <i>et al.</i> ²⁴	1972	68/112	(60,7)
Reynoso <i>et al.</i> ²⁵	1972	47/57	(82,5)
Concannon <i>et al.</i> ²⁶	1973	17/20	(85,0)
Delwiche <i>et al.</i> ²⁷	1973	20/33	(60,6)
Franchimont <i>et al.</i> ²⁸	1974	26/37	(70,3)
Franchimont <i>et al.</i> ²⁹	1974	65/84	(77,4)
Hansen <i>et al.</i> ³⁰	1974	495/678	(73,0)
Skarin <i>et al.</i> ³¹	1974	26/38	(68,4)
Ravry <i>et al.</i> ¹⁷	1974	81/145	(55,7)
Ravry <i>et al.</i> ¹⁸	1974	83/170	(48,8)
Martin <i>et al.</i> ³²	1976	223/294	(75,9)
Munjal <i>et al.</i> ³³	1976	43/47	(91,5)
Hine <i>et al.</i> ³⁴	1978	30/62	(48,4)
Beatty <i>et al.</i> ³⁵	1979	153/234	(65,3)
Cooper <i>et al.</i> ³⁶	1979	384/518	(74,1)
Ruibal & Gultresa ³⁷	1980	12/24	(50,0)
Mello & Giles ³⁸	1986	97/186	(44,9)
Kuusela <i>et al.</i> ³⁹	1987	92/186	(49,5)
TOTAL	—	2200/3218	(68,4)

O CEA foi descrito pela primeira vez em 1965 por Gold & Freedman⁵⁰ na mucosa intestinal do feto humano e no plasma de doentes com carcinoma do cólon. Inicialmente pensou-se que esta proteína estaria ausente do sangue de adultos normais e que seria específica do carcinoma do cólon e do recto. Investigações posteriores vieram a demonstrar a presença do CEA no soro de doentes com várias afecções malignas²¹⁻²³ e também, embora com valores positivos modestos, em algumas doenças não malignas. Nestas últimas incluem-se doenças inflamatórias, principalmente do tracto digestivo, infecções, traumatismos, infartos, doenças vasculares do colagénio, pancreatites, insuficiências renal e hepática, icterícia obstrutiva, em fumadores, etc.^{21,22,27,30,51-53}. As suas maiores concentrações, tanto nos tecidos como no soro, encontram-se em doentes com carcinomas, principalmente do tracto intestinal, e, dentro destes, nos tumores do cólon e recto⁵⁴. Apesar das determinações do CEA não serem de utilidade no rastreio do carcinoma do cólon e recto em populações normais⁵⁵⁻⁵⁷, assim como em doentes com colite ulcerosa e polipose cólica⁵⁸, a utilização deste MT no diagnóstico e na monitori-

zação do tratamento de doentes com carcinoma do cólon e do recto é hoje um facto bem estabelecido e universalmente reconhecido⁵⁹⁻⁶³.

A utilização do CEA no diagnóstico e tratamento de outros tumores digestivos, para além dos do cólon e recto, apesar de ter sido objecto de numerosas publicações (Quadro 1), está, no entanto, menos bem defenida e o seu emprego já não tem a mesma aceitação e utilização.

O interesse dos autores na realização deste trabalho residiu principalmente no estudo destes dois MT, AFP e CEA, na nossa população de doentes com tumores malignos digestivos, sobretudo para conhecer melhor as suas incidências, amplitude das elevações e correlações com outros parâmetros, ou seja, factores que lhe possam conferir valor clínico.

DOENTES E MÉTODOS

Doentes

Estudaram-se 142 doentes que foram internados no Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra para estudo e tratamento. O estudo pré-operatório consistiu no exame clínico e em diversos exames laboratoriais e complementares, variáveis consoante o órgão sede do tumor. Todos os doentes foram submetidos a uma intervenção cirúrgica com intuítos curativos, paliativos ou para confirmação do diagnóstico (Quadro 2). Em todos os casos o diagnósticos do tumor foi confirmado por exame histológico ou citológico. Os doentes com carcinoma do estômago foram classificados segundo a classificação pTNM⁶⁴ e agrupados em estádios clínico-patológicos⁶⁵. Estes tumores também classificados histologicamente segundo os tipos de Lauren⁶⁶. Os doentes com carcinoma do cólon e recto foram agrupados segundo a classificação de Dukes modificada^{67,68}.

Métodos

Amostras de sangue — As amostras de sangue periférico foram colhidas por punção da veia da flexura antes da intervenção cirúrgica em todos os doentes. Empregou-se o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) a 1,2 mg/ml como anticoagulante e o plasma foi obtido por centrifugação a 1000 g durante 15 minutos nos 30 minutos seguintes à punção venosa. O plasma foi transferido para tubos fechados hermeticamente que foram armazenados a —20° até à sua utilização. Foram analisadas como controlos amostras de plasma de 31 indivíduos normais e de 19 doentes com afecções benignas diversas para o estabelecimento de limites entre normalidade e anormalidade no nosso laboratório.

Radioimunoanálise da AFP — A AFP foi determinada pelo método do duplo anti-corpo com o *kit* RIA-gnost® AFP fornecido por Behringwerke AG, Marburg, Alemanha Ocidental. O limite de sensibilidade do método foi de 2 UI/l e foram considerados anormais os valores superiores a 20 UI/l.

Radioimunoanálise de CEA — Os níveis do CEA foram determinados pelo método do duplo-anticorpo com o Carcinoembryonic Antigen Radioimmunoassay Kit fornecido por International CIS, Sorin Biomedica, Saluggia, Itália. O limite de sensibilidade foi de 4 µg/l e foram considerados positivos os valores superiores a 10 µg/l.

Métodos estatísticos — A análise estatística dos resultados do CEA foi feita pela aplicação do χ^2 a tabelas de contingência de duas entradas⁶⁹ e os valores de probabilidade (ρ) foram obtidos de quadros de distribuição do χ^2 . As diferenças entre as médias dos resultados foram calculadas pela determinação de múltiplos do erro padrão da diferença entre as médias⁷⁰. Foram considerados como estatisticamente significativos os valores de probabilidade inferiores a 5% ($\rho < 0,05$).

QUADRO 2—Distribuição de 142 doentes com carcinomas gastro-intestinais

Localização tumoral	Número de doentes		Tipo de intervenção cirúrgica
		Total	
Esófago	8	1	9
Estômago	26	24	50
Cólon e Recto	26	29	55
Fígado		1	1
Vias Biliares	4	9	13
Pâncreas	8	4	12
Origem indeterminada	2		2
Total	74	68	142

RESULTADOS

Encontraram-se níveis elevados de AFP em somente 2,8% (4/142) dos doentes estudados (Fig. 1). Dois doentes eram portadores de carcinomas do esófago e do cego e apresentaram níveis de AFP apenas ligeiramente elevados. Os valores mais elevados deste MT foram detectados em dois doentes com carcinoma gástrico, sendo muito elevados no Caso 70, cujo tumor era irressecável, embora não se tenha demonstrado a presença de metástases hepáticas (Quadro 3). Com a exceção deste último doente, nos três restantes foi possível

realizar uma ressecção tumoral de tipo *curativo* e em dois verificou-se uma sobrevida de alguns anos. É de salientar que a AFP foi indetectável no único carcinoma hepatocelular incluído neste estudo.

Foram encontrados níveis plasmáticos elevados de CEA em 57,7% (82/142) dos doentes. Os doentes com valores positivos eram portadores de tumores com sede em todos os órgãos incluídos neste estudo (Fig. 2). Os doentes com tumores das vias biliares e do pâncreas mostraram maior incidência de positividade do CEA (76,9% e 83,3%, respectivamente) do que os doentes com carcinoma do cólon e do recto (63,6%) (Quadro 4).

A idade dos doentes (média ± DP) com níveis elevados de CEA (68,1 ± 12,1 anos) foi superior à dos doentes com níveis

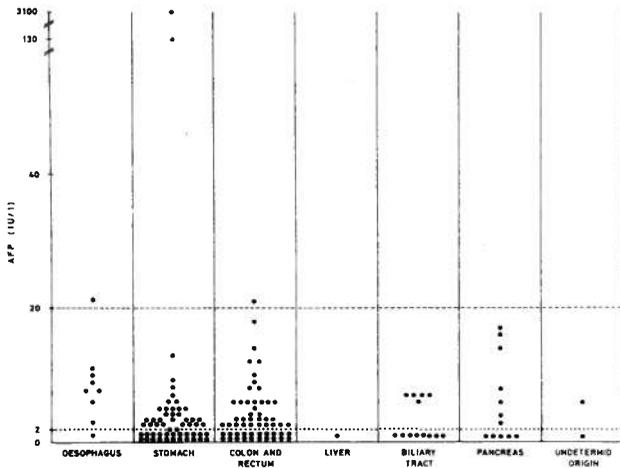


Fig. 1 — Níveis plasmáticos pré-operatórios de AFP em 142 doentes com carcinomas gastro-intestinais.

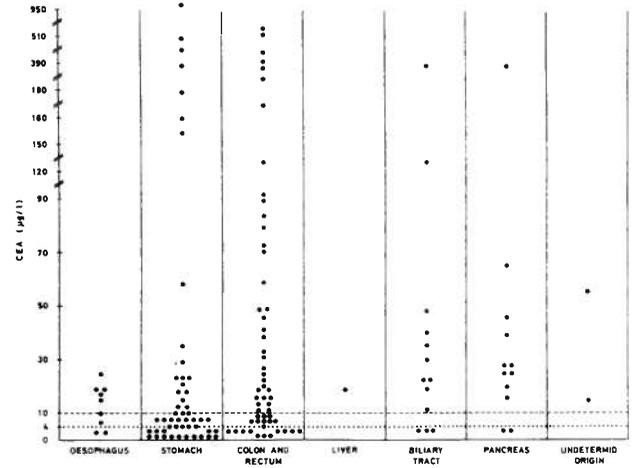


Fig. 2 — Níveis plasmáticos pré-operatórios de CEA em 142 doentes com carcinomas gastro-intestinais.

QUADRO 3—Doentes com níveis plasmáticos elevados de AFP

Caso n.º	Idade/Sexo	Diagnóstico/Tratamento/Evolução	AFP (UI/l)
92	65/M	Carcinoma do esófago espinho-celular mal diferenciado. Esofagectomia subtotal. Falecido no pós-operatório imediato.	22
70	77/M	Carcinoma gástrico mal diferenciado; tipo intestinal de Lauren. Estádio III (T ₃ N ₂ M ₀). Irressecável. Gastrojejunostomia. Falecido antes de 6 meses.	3100
121	84/F	Carcinoma gástrico mal diferenciado; tipo intestinal de Lauren. Estádio III (T ₂ N ₂ M ₀). Gastrectomia total. Sem recidivas após 4,5 anos.	133
7	66/F	Carcinoma do cego bem diferenciado. Grau C de Dukes. Hemicolectomia direita. Sem recidivas após 7 anos.	21

QUADRO 4—Resultados da determinação do CEA em 142 doentes com carcinomas gastro-intestinais

Localização tumoral	N.º total de doentes	Níveis elevados de CEA			
		N.º de doentes	(%)	Amplitude (µg/l)	Média ± DP (µg/l)
Esófago	9	5	(55,6)	15 - 24	18,6± 3,0
Estômago	50	19	(38,0)	14 - 955	161,6±241,3
Cólon e recto	55	35	(63,6)	11 - 580	111,5± 155,9
Fígado	1	1	(100)	19	—
Vias Biliares	13	10	(76,9)	12 - 380	74,9± 109,6
Pâncreas	12	10	(83,3)	16 - 390	68,1± 108,2
Origem indeterminada	2	2	(100)	15 - 57	36,0± 21,0
Total	142	82	(57,7)	11± 955	104,7± 168,7

normais ou indeseáveis (63,1± 12,1 anos) ($p < 0,05$), tendo-se verificado o mesmo qualquer que fosse o órgão sede do tumor. O CEA foi positivo em 63,2% (43/68) das mulheres e em 52,7% (39/74) dos homens. Este predomínio do sexo feminino foi também constante em todas as localizações tumorais, excepto no carcinoma do esófago, em que a única doente incluída apresentou valores negativos de CEA. Estas diferenças quanto à idade e sexo foram mais acentuadas nos 12 doentes com carcinoma do pâncreas: 69,9± 14,6 anos vs. 44,5± 3,5 anos e 100% (4/4) de mulheres vs. 75,0% (2/6) de homens.

Nos doentes com carcinoma do estômago verificou-se um aumento de incidência de positividade do CEA com o estágio clínico-patológico (pTNM), embora esta correlação não tenha atingido níveis de significado estatístico (Quadro 5). A média de valores anormais do CEA aumentou substancialmente do Estádio II para o Estádio III, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa, e não se verificou qualquer diferença entre as médias dos Estádios III e IV (Quadro 5). No entanto, constatou-se que 90,3% (28/31) dos doentes com valores não elevados de CEA possuíam tumores ressecáveis, enquanto que a taxa de ressecabilidade nos doentes com níveis elevados de CEA foi de 60,2% (12/19), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Todavia, considerando apenas os doentes com valores elevados de CEA, praticamente não se verificou correlação entre a taxa de ressecabilidade dos tumores gástricos e a amplitude dos níveis encontrados: 66,7% (8/12) nos doentes com valores de 11-100 µg/l; 66,7% (2/3) com valores de 101-200 µg/l;

e 50,0% (2/4) com valores > 200 µg/l. Nos doentes com carcinoma gástrico não se verificaram diferenças entre os tipos histológicos da classificação de Lauren relativamente aos níveis plasmáticos de CEA (Quadro 6).

Nos doentes com carcinoma do cólon e recto verificou-se que os portadores de tumores do cólon esquerdo apresentaram maior incidência de positividade do CEA e níveis mais elevados do que os doentes com tumores do cólon direito (Quadro 7). Os doentes com tumores do recto apresentaram uma incidência intermédia, se bem que com uma média de níveis elevados ligeiramente superior à encontrada nos doentes com tumores do cólon esquerdo. Porém, estas diferenças não estatisticamente significativas. Nestes doentes encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a incidência de positividade do CEA e os graus de Dukes, tendo-se verificado no grau 'D' a maior incidência de positividade (Quadro 8). Além disso, foi ainda mais significativa ($p < 0,005$) a diferença entre os níveis elevados de CEA (média ± DP) nos graus C e 'D' de Dukes, não se tendo observado grande diferença entre os graus B e C (Quadro 8). A irressecabilidade dos tumores do cólon e do recto foi muito mais frequente nos doentes com CEA positivo (80,0%, 16/20) do que nos doentes com valores normais de CEA (20,0%, 4/20), sendo esta diferença muito próxima do limiar de significado estatístico ($\chi^2 = 3,70$ e $\chi^2 = 3,84$ para $p = 0,05$). Contrariamente ao verificado nos tumores gástricos, estabeleceu-se uma melhor correlação entre a amplitude dos níveis elevados de CEA e as possibilidades de ressecção dos tumores: com valores de 11-80 µg/l a taxa irressecabili-

QUADRO 5—Correlação dos níveis plasmáticos elevados de CEA com o estágio clínico/patológico em doentes com carcinoma gástrico

Estádio clínico/patológico	N.º total de doentes	CEA Positivo			
		N.º de doentes	(%)	Amplitude (µg/l)	Média ± DP (µg/l)
Estádio I	4	1	(25,0)	391	—
Estádio II	11	3	(27,3)	14-19	16,3± 2,5
Estádio III	23	8	(34,8)	14-955	174,4± 322,5
Estádio IV	12	7	(58,3)	21-511	176,4± 208,0
Total	50	19	(38,0)	14-955	161,6± 247,9

QUADRO 6—Correlação dos níveis plasmáticos elevados de CEA com a classificação de Lauren em doentes com carcinoma do estômago

Classificação de Lauren	N.º total de doentes	CEA Positivo			
		N.º de doentes	(%)	Amplitude (µg/l)	Média ± DP (µg/l)
Intestinal	25	10	(40,0)	14-511	176,5± 196,2
Difuso	17	6	(35,5)	14-955	177,3± 381,0
Misto	2	0	(0)	—	—
Não classificados	6	3	—	21-162	80,3± 73,1
Total	50	19	(38,0)	14-955	161,6± 247,9

QUADRO 7— Correlação entre os níveis plasmáticos elevados de CEA e a localização tumoral em doentes com carcinoma do cólon e recto

Localização tumoral	N.º total de doentes	CEA Positivo			
		N.º de doentes	(%)	Amplitude ($\mu\text{g/l}$)	Média \pm DP ($\mu\text{g/l}$)
Cólon direito	13	7	(53,8)	14-192	76,6 \pm 57,2
Cólon esquerdo	8	7	(87,5)	12-580	113,1 \pm 206,9
Recto	34	21	(61,8)	11-540	122,6 \pm 167,8
Total	55	35	(63,6)	11-580	111,5 \pm 158,2

QUADRO 8— Correlação entre os níveis plasmáticos elevados de CEA e os graus de Dukes em doentes com carcinoma do cólon e recto

Graus de Dukes	N.º total de doentes	CEA Positivo			
		N.º de doentes	(%)	Amplitude ($\mu\text{g/l}$)	Média \pm DP ($\mu\text{g/l}$)
A	1	0	(0)	—	—
B	20	9	(45,0)	11-72	34,9 \pm 19,9
C	18	13	(72,2)	12-192	47,5 \pm 52,3*
D	16	13	(81,3)	19-580	228,5 \pm 201,5*
Total	55	35	(63,6)	11-580	111,5 \pm 158,2

 $\rho < 0,05$ $\rho < 0,005$

dade foi de 24,0% (6/25); todos os 10 doentes com níveis $> 80 \mu\text{g/l}$ foram irressuscitáveis (100%, 10/10). A elevação simultânea dos dois MT verificou-se em três doentes, com carcinomas do esôfago, do estômago e do cego, respectivamente.

DISCUSSÃO

A incidência de positividade da AFP encontrada nos nossos doentes foi extremamente baixa (2,8%), sobretudo quando comparada com a referida na literatura (ver Quadro). Este facto deve-se principalmente a duas ordens de razões. Por um lado, algumas das séries referidas incluem um número considerável de carcinomas primitivos do fígado¹⁶, onde a incidência da AFP se sabe variar entre 60-80%⁷¹, e a presente série compreende apenas um caso. Por outro lado, a maior parte desses estudos é oriunda de departamentos de quimioterapia, incluindo principalmente doentes com tumores inoperáveis, quer por serem localmente invasivos, quer por apresentarem metástases à distância^{13,17,18}. Ora, tem sido constatado que a incidência e os níveis de AFP aumentam com o volume tumoral¹⁶. No nosso estudo os níveis mais elevados de AFP foram encontrados em dois doentes com carcinoma do estômago. Com a excepção do hepatoma, Bernades *et al.*⁴⁴ chegaram à mesma conclusão. Apesar destes dois tumores serem do tipo intestinal da classificação de Lauren, outros autores não encontram qualquer correlação entre a positividade da AFP e o tipo histológico do tumor gástrico^{40,44}. A nossa observação de um caso de carcinoma do cego com níveis pouco elevados de AFP está de acordo com as observações de Szymendera *et al.*⁴⁹ que encontraram níveis semelhantes em apenas 1,3% de doentes com carcinoma do cólon e do recto.

Durante algum tempo pensou-se que a positividade da AFP em doentes com carcinomas gastro-intestinais estaria relacionada com a presença de metástases hepáticas e que este MT poderia ser produzido pelas células hepáticas vizinhas dos depósitos metastáticos. Se bem que alguns autores não considerem este ponto ainda completamente esclarecido^{72,73}, a maioria dos investigadores atribui a secreção de AFP às próprias células tumorais. Todorov *et al.*¹⁹ não encontraram paralelismo entre os níveis séricos da AFP e a presença de metástases hepáticas, concluindo que a AFP é sintetizada pelas células tumorais. Além disso, McIntire *et*

*al.*¹³ analisaram amostras de soro de mais de 300 doentes com tumores não derivados da endoderme (mama, rim e bexiga), muitos deles com metástases hepáticas, e não encontraram níveis elevados de AFP em caso nenhum. Não foram detectadas metástases hepáticas nos quatro doentes desta série com níveis elevados de AFP.

Ao contrário da AFP, o CEA mostrou-se um MT com valor clínico pela sua maior positividade e por algumas correlações que se estabeleceram com parâmetros clínico-patológicos. A incidência do CEA em 57,7% do total dos doentes estudados é inferior à média das séries referidas no Quadro 1. Por um lado, estas séries não foram constituídas homoganeamente, sendo impossível a sua comparação rigorosa. Por outro lado, pode aí observar-se que a incidência do CEA nos tumores gastro-intestinais tem decrescido ao longo dos anos, acompanhando o desenvolvimento de métodos e reagentes que têm permitido a sua dosagem mais precisa.

Saliente-se a elevada incidência do CEA no carcinoma do pâncreas, facto também referido pela maioria dos investigadores, tendo algumas publicações iniciais indicado taxas de 90-100%^{21,22,14,25,30,32}, embora mais recentemente outros autores tenham indicado incidências próximas das nossas^{27,31,36,73}. Tem sido referido que esta positividade elevada poderia ser em parte explicada pelo frequente diagnóstico tardio das neoplasias malignas do pâncreas, já com grande volume tumoral e em fase de inoperabilidade. Esta interpretação é apoiada pelo estudo recente de Hirata *et al.*⁷⁴ em doentes com carcinomas do pâncreas de pequenas dimensões e com elevada taxa de ressecabilidade, onde o CEA foi detectado em apenas 11,0% dos doentes. Sobre a também elevada incidência do CEA nos doentes com tumores das vias biliares poderão tecer-se as mesmas considerações, se bem que o número destes doentes referidos na literatura seja muito mais escasso³².

As diferenças encontradas quanto à idade e sexo nos doentes estudados são de difícil explicação. Em indivíduos normais os estudos disponíveis são discordantes. Alexander *et al.*⁵¹ verificaram que os níveis de CEA aumentavam com a idade e dos dados publicados por Hansen *et al.*³⁰ pode inferir-se o mesmo. Pelo contrário, Go⁵⁵ refere não ter verificado qualquer influência da idade e o sexo nos níveis de CEA. Em doentes com afecções malignas este aspecto não parece ter sido encarado. Apenas Janssen & Orjasaeter⁷⁵ num estudo de 171 doentes com carcinoma gástrico mencio-

nam não ter encontrado diferenças quanto à idade e sexo e dos dados publicados por Bender *et al.*⁷⁶ em 28 casos de carcinoma do pâncreas pode concluir-se não ter havido diferenças quanto à idade nem predomínio do sexo feminino no grupo de doentes com níveis elevados de CEA.

Foi nos doentes com carcinoma do estômago que os valores do CEA mostraram a menor incidência (38,0%) neste estudo. Seis séries recentes^{38,39,75,77-79} indicam incidências inferiores a 50% e comparáveis à deste trabalho. A correlação entre a incidência de níveis positivos de CEA com o estágio clínico-patológico, apesar de pouco significativa ($p > 0,05$), é concordante com as observações de alguns autores^{35,75,79}. Do mesmo modo, também se verificou uma boa correlação ($p < 0,05$) entre a baixa incidência do CEA e a maior taxa de operabilidade dos tumores gástricos, tal como foi observado por outros^{79,80}. No entanto, alguns investigadores^{35,75} indicam valores (média dos níveis elevados) acima dos quais a doença era metastática ou inoperável, o que neste trabalho não se conseguiu estabelecer. A média dos níveis do CEA nos doentes nos Estádios III e IV foi quase igual (ver Quadro 5) e o doente com níveis mais elevados desta série apresentava um tumor gástrico extenso (T₄N₂M₀ Estádio III), em que foi possível realizar uma ressecção aparentemente curativa. Os nossos resultados concordam com os de Shimizu *et al.*⁷⁹, que encontraram níveis mais elevados de CEA em doentes nos Estádios II e III do que no Estádio IV, e de Satake *et al.*⁸¹ que não encontraram diferenças significativas entre as médias dos vários estádios. A observação deste facto conduz-nos à conclusão de que no carcinoma do estômago não há paralelismo entre a incidência de positividade do CEA e o grau das suas elevações.

Nos doentes com tumores do cólon e recto detectou-se uma incidência do CEA semelhante à de várias séries^{30,35,39,82,83}. A maior incidência do CEA nos doentes com tumores do cólon esquerdo, quando comparada com a obtida do cólon direito, foi também referida por outros autores^{32,84}. Desconhece-se a explicação deste facto e Martin *et al.*³², que encararam o assunto, levantaram numerosas hipóteses justificativas sem se terem inclinado para qualquer delas em particular. A boa correlação da positividade do CEA ($p < 0,05$) e do grau das elevações ($p < 0,005$) com os graus da classificação de Dukes tem sido apontada em numerosas publicações^{21,23,30,36,54,55,59,83,85}. Neste tipo de tumores conseguiu-se estabelecer, tal como fizeram Wanebo *et al.*⁸⁵, uma correlação entre o grau dos níveis do CEA e as possibilidades de ressecção dos tumores, tendo-se verificado que com valores acima de 80 µg/l a doença era metastática ou inoperável.

CONCLUSÕES

Deste estudo pode concluir-se que a AFP tem um interesse clínico muito limitado nos doentes com tumores malignos gastro-intestinais extra-hepáticos, principalmente devido à baixa incidência dos seus níveis plasmáticos. Ressalva-se, todavia, a sua utilidade na monitorização de doentes seleccionados com carcinoma do estômago.

Com o CEA confirmou-se o seu valor nos doentes com carcinoma do cólon e recto e a sua possível utilidade clínica em outros tumores do aparelho digestivo, nomeadamente nos do pâncreas, das vias biliares e do estômago.

BIBLIOGRAFIA

1. NEVILLE A.M., COOPER E.H.: Biochemical monitoring of cancer-A review. *Ann. Clin. Biochem.* 1976; 13: 283-305.

2. BERGSTRAND C.G., CZAR B.: Demonstration of a new protein fraction in serum from the humans fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1956; 8: 174-176.

3. ABELEV G.I., PEROVA S.D., KHRAMKOVA N.I., POSTNIKOVA Z.A., IRLIN I.S.: Production of embryonal α -globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplant. Bull.* 1963; 1: 174-180.

4. TATARINOV Y.S.: Discovery of fetal alpha-protein in sera of patients with primary cancer of the liver. *First Int. Biochem. Congress of the USSR (abst.)*. Published by the USSR Academy of Sciences, Leningrad, 1963; 2: 274.

5. ABELEV G.I., ASSEKRITOVA I.V., KRAEVSKY N.A., PEROVA S.D., PEREVODCHIKOVA N.I.: Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients: Diagnostic value. *Int. J. Cancer* 1967; 2: 551-558.

6. MASOPUST J., KITHIER K., RÁDL J., KOUTECKY J.: Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. *Int. J. Cancer* 1968; 3: 364-373.

7. O'CONNOR G.T., TATARINOV Y.S., ABELEV G.I., URIEL J.: A collaborative study for the evaluation of a serological test for primary liver cancer. *Cancer* 1970; 25:1091-1098.

8. TATARINOV Y.S.: Content of embryo-specific α -globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of the liver. *Fed. Proc. (Transl. Suppl.)* 1966; 25: 344-346.

9. ALPERT M.E., URIEL J., de NECHAUD B.: Alpha fetoglobulin in the diagnosis of human hepatoma. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 984-986.

10. SILVER H.K.B., DENEALUT J., GOLD P., THOMPSON W.G., SHUSTER J., FREEDMAN S.O.: The detection of α -fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res.* 1974; 34: 244-247.

11. RUOSLAHTI E., PIHKO H., SEPPALA M.: Alpha-fetoprotein: Immunochemical purification and chemical properties. Expression in normal state and in malignant and non-malignant liver disease. *Transplant. Rev.* 1974; 20: 38-60.

12. ABELEV G.I.: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Advan. Cancer Res.* 1971; 14: 295-358.

13. McINTIRE K.R., WALDMANN T.A., MOERTEL C.G., GO V.L.M.: Serum α -fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 1975; 35: 991-996.

14. WILLIAMS R.R., McINTIRE K.R., WALDMANN T.A., FEINLEIB M., GO V.L.W., KANNEL W.B., DAWBER T.R., CASTELLI W.P., McNAMARA P.M.: Tumor-associated antigen levels (carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein) antedating the diagnosis of cancer in the Framingham Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977; 58: 1547-1551.

15. PURVES L.R., BERSOHN I., GEDDES E.W.: Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 1970; 25: 1261-1270.

16. WALDMANN T.A., McINTIRE K.R.: The use of radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer* 1974; 34: 1510-1515.

17. RAVRY M., McINTIRE K.R., MOERTEL C.G., WALDMANN T.A., SCHUTT A.J., GO V.L.M.: Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in the diagnosis of gastric and colonic cancer: A comparative clinical evaluation. *J. Natl. Cancer Inst.* 1974; 52: 1019-1021.

18. RAVRY M.J., McINTIRE K.R., SCHUTT A.J., WALDMANN T.A., MOERTEL C.G., GO V.L.W.: Carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotrophin-beta subunit (hCG- β) in gastrointestinal cancer. *Gastroenterol.* 1974; 66: A-108/762.

19. TODOROV V., IVANOVA T., TZINGILEV D., SIRAKOV L.M.: Alpha-fetoprotein in the serum of patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Neoplasma* 1976; 23: 179-182.

20. TATARINOV Y.S.: The present and future for cancer testing by alpha-fetoprotein-A review. *J. Maine Med. Assoc.* 1979; 70: 30-36.

21. LOGERFO P., KRUPPEY J., HANSEN H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia-Assay using zicoranyl phosphate gel. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 138-141.

22. MOORE T.L., KUPCHIK H.Z., MARCON N., ZAMCHECK N.: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am. J. Dig. Dis.* 1971; 16: 1-7.

23. HOLYOKE D., REYNOSO G., CHU T.M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann. Surg.* 1972; 176: 559-564.
24. LAURENCE D.J.R., STEVENS V., BETTELHEIM R., DARCY D., LEESE C., TUBERVILLE C., ALEXANDER P., JOHNS E.W., NEVILLE A.M.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. *Br. Med. J.* 1972; 3: 605-609.
25. REYNOSO G., CHU T.M., HOLYOKE D., COHEN E., NEMOTO T., WANG J.J., CHUANG J., GUINAN P., MURPHY G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *JAMA* 1972; 220: 361-365.
26. CONCANNON J.P., DALBOW M.H., FRICH J.C. Jr.: Carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in untreated cancer patients and patients with metastatic disease. *Radiology* 1973; 108: 191-193.
27. DELWICHE R.F., SKARIN A., ZAMCHECK N., FREI E. III: CEA levels during chemotherapy of G.I. cancer. *Gastroenterol.* 1973; 64: 881 (Abst.).
28. FRANCHIMONT P., DEBRUCHE M.L., ZANGERLE P.F., PROYARD J.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA). *Int. At. Ener. Agency* 1974; 2: 267-274.
29. FRANCHIMONT P., ZANGERLE P.J., HENDRIK J.C., DEBRUCH M.L., PROYARD J., REUTER A., COLETTE J., MAILLOUX M.: La détection radioimmunologique d'antigènes d'origine cancéreuse. *Bull. Acad. Méd. Belg.* 129: 291-329.
30. HANSEN H.J., SNYDER J.J., MILLER E., VANDEVOORDE J.P., MILLER O.N., HINES L.R., BURNS J.J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum. Pathol.* 1974; 5: 139-147.
31. SKARIN A.T., DELWICHE R., ZAMCHECK N., LOKICH J.J., FREI E.: Carcinoembryonic antigen: Clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33: 1239-1245.
32. MARTIN E.W. Jr., KIBBEY W.E., DIVECCHIA L., ANDERSON G., CATALANO P., MINTON J.P.: Carcinoembryonic antigen-Clinical and historical aspects. *Cancer* 1976; 37: 62-81.
33. MUNJAL D., CHAWLA P.L., LOKICH J.J., ZAMCHECK N.: Carcinoembryonic antigen and phosphohexose isomerase, gamma-glutamyl transpeptidase and lactate dehydrogenase levels in patients with and without liver metastases. *Cancer* 1976; 37: 1800-1807.
34. HINE K.R., BOOTH S.N., LEONARD J.C., DYKES P.W.: Carcinoembryonic antigen concentrations in undiagnosed patients. *Lancet* 1978; 2: 1337-1340.
35. BEATTY J.D., ROMERO P.W., LAWRENCE W. Jr., TERZ J.J.: Clinical value of carcinoembryonic antigen. Diagnosis, prognosis and follow-up patients with cancer. *Arch. Surg.* 1979; 114: 563-567.
36. COOPER M.J., MACKIE C.R., SKINNER D.B., MOOSSA A.R.: A reappraisal of the value of carcinoembryonic antigen in the management of patients with various neoplasms. *Br. J. Surg.* 1979; 66: 120-123.
37. RUIBAL A., GULTRESA J.: Simultaneous plasma determination of CEA, HCG-beta and beta-2-microglobulin in patients with nontrophoblastic tumors. *Tumori* 1980; 66: 305-309.
38. MELLO J.P. Jr., GILES G.R.: Combinação de marcadores de câncer na detecção e prognóstico de tumores do aparelho digestivo. *Arq. Gastroenterol.* (São Paulo) 1986; 23: 133-144.
39. KUUSELA P., HAGLUND C., ROBERTS P.J., JALANKO H.: Comparison of CA-50, a new tumor marker, with carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) in patients with gastrointestinal diseases. *Br. J. Cancer* 1987; 57: 673-676.
40. AKAI S., KATO K.: Serum α -fetoprotein positive stomach cancer. *Gann Monogr.* 1973; 14: 149-154.
41. BOURREILLE J., METAYER P., SAUGER F., MATRAY F., FONDIMARE A.: Existence d'alpha foeto protéine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *Presse Méd.* 1970; 78: 1277-1278.
42. GEFFROY Y., METAYER P., DENIS P., PHILIPPE J., MATRAY F., SAUGER F., LAUMONIER R., DUVAL C.: Alpha-fetoprotéine et cancer secondaire du foie. *Press Méd.* 1970; 78: 1896.
43. ALPERT E., PINN V.W., ISSELBACHER K.J.: Alpha-fetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1058-1059.
44. BERNARDES P., SMADJA M., RUEFF B., BONNEFOND A., TURSZ T., MARTIN E., BOGNEL C., BARGE J., URIEL J.: Présence de l'alpha β -foeto-protéine sérique dans quatre cas de cancers digestifs primitifs autres que l'hépatome. *Presse Méd.* 1971; 79: 1585-1587.
45. KOZOWER M., FAWAZ K.A., MILLER H.M., KAPLAN M.M.: Positive alpha-fetoglobulin in a case of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1059-1060.
46. MEHLMAN D.J., BULKLEY B.H., WIERNIK P.H.: Serum alpha β -fetoglobulin with gastric and prostatic carcinomas. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1060-1061.
47. ARNAUD J.P., ISAAC J.P., WAGNER J.D., ADLOFF M.: Alpha β -foeto-protéine sérique et cancers digestifs extra-hépatiques. A propos de quatre nouvelles observations. *J. Chir.* 1978; 115: 591-594.
48. BUGAT R., CANAL P., SOULA G., COMBES P.F.: Simultaneous assays of three markers in clinical oncology. In: *Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen Assay*, Proceedings of a Symposium held in Nice, France, 7th-9th October, 1977: 408-412.
49. SZYMENDERA J.J., KAMINSKA J.A., NOWACKY M. P., SZAWLOWSKI A.W., GADEK A.: The serum levels of human α -fetoprotein, AFP, choriogonadotropin, hCG, placental lactogen, hPL, and pregnancy-specific β γ -glycoprotein, SP β , are of no clinical significance in colorectal carcinoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1981; 17: 1047-1052.
50. GOLD P., FREDMAN S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 1965; 121: 439-462.
51. ALEXANDER J.C. Jr., SILVERMAN N.A., CHRETIEN P.B.: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235: 1975-1979.
52. LOEWENSTEIN M.S., ZAMCHECK N.: Carcinoembryonic antigen levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 1978; 42 (Suppl. 3): 1412-1418.
53. LURIE B.B., LOEWENSTEIN M.S., ZAMCHECK N.: Elevated carcinoembryonic levels and biliary tract obstruction. *JAMA* 1975; 233: 326-330.
54. ZAMCHECK N.: The present status of CEA in diagnosis, prognosis and evaluation therapy. *Cancer* 1975; 36: 2460-2468.
55. GO V.L.W.: Carcinoembryonic antigen—Clinical application. *Cancer* 1976; 37: 562-566.
56. GOLD P., SCHUSTER J., FREDMAN S.O.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine. Historical perspectives, pitfalls and projections. *Cancer* 1978; 42: 1399-1405.
57. GOLDENBERG D.M., NEVILLE A.M., CARTER A.C., GO V.L.M., HOLYOKE E.D., ISSELBACHER K.J., SCHEIN P.S., SCHWARTZ M.: Carcinoembryonic antigen: Its role as a marker in the management of cancer (Summary of an NIH consensus statement). *Br. Med. J.* 1981; 2: 373-375.
58. DILOWARI J.B., LENNARD-JONES J.E., MACKAY A.M.: Estimation of carcinoembryonic antigen in ulcerative colitis with special reference to malignant change. *Gut* 1975; 16: 255-260.
59. LAVIN P.T., DAY J., HOLYOKE E.D., MITTELMAN A., CHU T.M.: A statistical evaluation of baseline and follow-up carcinoembryonic antigen in patients with resectable colorectal carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 823-826.
60. MACH J.P., VIENNY H., JAEGER P., HALDEMANN B., EGEY R., PETTAVEL J.: Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassay. *Cancer* 1978; 42: 1439-1447.
61. SUGARBAKER P.H., BLOOMER W.D., CORBETT E.D., CHAFFEY J.T.: Carcinoembryonic antigen (CEA): Its role as a monitor of radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 1978; 42: 1434-1436.
62. SUGARBAKER P.A., ZAMCHECK N., MOORE F.D.: Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1976; 38: 2310-2315.
63. ZAMCHECK N.: The present status of carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis, detection of recurrence, prognosis and evaluation of therapy of colonic and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol.* 1976; 5: 625-638.
64. U.I.C.C.: Stomach. In: Harmer M.H.: *Classification of Malignant Tumours*, 3rd Edition. Geneva: International Union Against Cancer, 1978.

65. KENNEDY B.J., DODD G.D. Jr., MEISSNER W.A., STEMERMANN G.N., Van HEERDEN J.A.: Stomach. In: Beahrs O.E. & Myers M.H.: Manual for Staging of Cancer. 2nd Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1981: 67-72.
66. LAUREN P.: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965; 64: 31-49.
67. DUKES C.E.: The classification of cancer of the rectum. J. Pathol. Bact. 1932; 35: 323-332.
68. TURNBULL R.B., KYLE K., WATSON F.B., SPRATT J.: Cancer of the colon: The influence of no touch isolation technique on survival rates. Ann. Surg. 1967; 166: 420-427.
69. KIRKWOOD B.D.: Chi-square test for contingency tables. Br. J. Hosp. Med. 1981; 25: 291-292.
70. SWINSCOW T.D.V.: Differences between means. In: Swinscow T.D.V.: Statistics at Square One, 2nd Edition. London: British Medical Association, 1977: 24-27.
71. WARNES T.W., SMITH A.: Tumour markers in diagnosis and management. In: Williams R. & Johnson P.J.: Liver Tumours. Baillieres Clin. Gastroenterol. 1987; 1: 63-89.
72. MASUZAWA M., LEE P.K., KAMADA T., AKEYAMA T., ABE H., SHIMANO T., MORI T., MORINO H., ISHIGURO S.: Carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein and carcinoembryonic alkaline phosphatase in gastric carcinoma metastatic to the liver. Cancer 1977; 39: 1175-1180.
73. KALSER M.H., BARKIN J.S., REDLHAMMER D., HEAL A.: Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma. Cancer 1978; 42: 1468-1471.
74. HIRATA K., SHIRAMATSU K., KIMURA H., YAMADA T., HAYASAKA H.: Diagnosis of small pancreatic cancer for the improvement of resectability. In: 10th World Congress of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae. Copenhagen, 1988; Abstract n.º 59.
75. JANSSEN C.W., ØRJASAETER H.: Carcinoembryonic antigen in patients with gastric carcinoma. Eur. J. Surg. Oncol. 1986; 12: 19-23.
76. BENDER R.A., WEINTRAUB B.D., ROSEN S.W.: Prospective evaluation of two tumor-associated proteins in pancreatic adenocarcinoma. Cancer 1979; 43: 591-595.
77. HUANG Y.S., HUANG C.J., HSIEH J.S., HUANG T.J., CHIEN C.H.: Factors affecting the serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with gastric carcinoma. In: "10th World Congress of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae". Copenhagen, 1988; Abstract n.º 31.
78. LOIZATE A., LAMIQUIZ A., DOMINGUEZ M.J., FOMBELLIDA J.C., LEGORBURU J.F.: Tumor markers in gastric cancer: Preoperative surgical interest. In: "10th World Congress of Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae". Copenhagen, 1988; Abstract n.º 684.
79. SHIMIZU N., WAKATSUKI T., MURAKAMI A., YOSHIOKA H., HAMAZOE R., KANAYAMA H., MAETA M., KOGA S.: Carcinoembryonic antigen in gastric cancer patients. Oncology 1987; 44: 240-244.
80. FREEMAN J.G., LATNER A.L., TURNER G.A., VENABLES C.W.: CEA in gastric cancer. Lancet 1979; 1: 210.
81. SATAKE K., YAMASHITA K., TEI Y., UMEYAMA K.: Carcinoembryonic antigen-like activity in gastric juice and plasma in patients with gastric disorders. Am. J. Surg. 1980; 139: 714-718.
82. HERRERA M.A., CHU T.M., HOLYOKE E.D.: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognosis and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. Ann. Surg. 1976; 183: 5-9.
83. HOLYOKE E.D., CHU T.M., MURPHY G.P.: CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy. Cancer 1975; 35: 830-836.
84. LIVINGSTONE A.S., HAMPSON L.G., SHUSTER J., GOLD P., HINCHEY E.J.: Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma: Current status. Arch. Surg. 1974; 109: 259-264.
85. WANEBO H.J., RAO B., PINSKY C.M., HOFFMAN R.G., STEARNS M., SCHWARTZ M.K., OETTGEN H.J.: Preoperative carcinoembryonic antigen levels as a prognostic indicator in colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 1978; 299: 448-451.

Pedido de separatas:
 J.C.M. Pessoa Monteiro
 Serviço de cirurgia III
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 3049 Coimbra Codex