

VALOR PROGNÓSTICO DOS NÍVEIS TRANSOPERATÓRIOS DE ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO EM LAVAGEM PERITONEAL DE PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO

Prognostic value of carcinoembryonic antigen levels in transoperative peritoneal lavage in patients with gastric cancer

Letícia Biscaino ALVES^{1,2}, Maria Teresa TSUKAZAN³, Ana Elisa SERAFIM³, Rolando MENDOZA³, Alexandre Vontobel PADOIN^{2,4}, Plínio Carlos BAÚ⁵, Luis Fernando MOREIRA¹

Como citar este artigo: Alves LB, Tsukazan MT, Serafim AE, Mendoza R, Padoin AV, Baú PC, Moreira LF. Valor prognóstico dos níveis transoperatórios de antígeno carcinoembriônico em lavagem peritoneal de pacientes com câncer gástrico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1358. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1358

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Centro para Obesidade e Síndrome Metabólica, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); ³Hospital São Lucas, PUCRS; ⁴Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências da Saúde, PUCRS; ⁵Faculdade de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil.

DESCRITORES - Antígeno carcinoembriônico. Lavagem peritoneal. Neoplasia gástrica. Recorrência peritoneal. Mortalidade.

Correspondência:
Letícia Biscaino Alves
E-mail: leticiabiscainoalves@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 07/12/2017
Aceito para publicação: 16/02/2018

HEADINGS - Carcinoembryonic antigen. Peritoneal lavage. Gastric cancer. Peritoneal recurrence. Mortality

RESUMO - Racional: Os níveis do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal têm sido demonstrados como possível fator prognóstico de recidiva e mortalidade em pacientes com câncer gástrico. **Objetivos:** Medir seus níveis em lavado peritoneal durante operação de ressecção de câncer gástrico e ver se eles aumentados estão relacionados com mortalidade, recorrência, recidiva e outros fatores prognósticos. **Métodos:** Foi realizado lavado peritoneal durante ressecções de câncer gástrico; os níveis do antígeno carcinoembriônico nesse lavado maiores ou iguais a 210 ng/g foram considerados aumentados ou positivos. **Resultados:** Foram estudados 30 pacientes, destes, 33,33 % apresentaram níveis aumentados, os quais foram fator de risco para mortalidade em seis meses OR: 8,5 (1,458–49,539) IC 95%, mortalidade geral RR: 2,111 (1,314–3,391) IC 95%, mortalidade devido à doença OR: 12 (1,885–76,376) IC 95%, recorrência peritoneal OR: 9 (1,325–61,138) IC 95%, e recidiva ou progressão da doença OR: 27 (2,705–269,460) IC 95%. **Conclusões:** Os níveis aumentados do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal foram fatores de risco para mortalidade, recorrência peritoneal, recidiva e progressão da doença em pacientes com câncer gástrico.

ABSTRACT – Background: The carcinoembryonic antigen level in peritoneal lavage has been showing to be a reliable prognostic factor in gastric cancer. **Aim:** To identify any association between carcinoembryonic antigen level in peritoneal lavage, in gastric cancer patients, with mortality, peritoneal recurrence, tumor relapse or other prognostic factors. **Methods:** In total, 30 patients (22 men, 8 women; median age 66 years) with resectable gastric cancer (mainly stage III and IV) were studied. Carcinoembryonic antigen level in peritoneal lavage was detected at operation by immunocytochemical method and a level over 210 ng/g of protein was considered as positive. **Results:** There were detected 10 positive cases (33.3%) of p/CEA levels. These levels were associated with mortality, RR: 2.1 (p=0.018); peritoneal recurrence, OR: 9.0 (p=0.015); and relapse or gastric cancer progression, OR: 27.0 (p=0.001). **Conclusion:** Increased levels of p/CEA fairly predicts mortality, peritoneal recurrence tumor relapse or cancer progression.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é o quarto mais comum¹³ e a segunda maior causa de mortalidade por câncer no mundo¹⁵. Embora a morbidade e a mortalidade da ressecção cirúrgica dele tenham diminuído nos últimos 40 anos, a sobrevida em cinco anos nos submetidos à ressecção curativa permanece menor que 30%, em séries ocidentais¹⁸.

A recorrência peritoneal é a forma mais frequente de recidiva^{17,23} e a causa mais comum de morte, em algumas séries^{12,8}. Quando há envolvimento da serosa, 50% desenvolvem recorrência peritoneal mesmo após ressecção curativa^{7,11}.

A citologia no lavado peritoneal é método de fácil execução e que prediz sobrevida em pacientes com carcinomas gastrointestinais, sendo fator de risco bem conhecido para recorrência peritoneal⁶.

Entretanto, a sensibilidade da citologia dele nos diferentes estudos é relativamente baixa, entre 22-30% nos casos envolvendo a serosa^{11,5,20,2,16}. Mais de 50% dos pacientes com citologia negativa desenvolverão recorrência peritoneal; contudo, mais de 20% dos que apresentam envolvimento peritoneal macroscópico apresentam citologia negativa²³.

Devido à baixa sensibilidade da citologia convencional na detecção de células neoplásicas, outras técnicas envolvendo a pesquisa de antígenos produzidos por células neoplásicas têm sido estudadas para tentar aumentar a sensibilidade do lavado peritoneal.

Os níveis do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal (CEAp) vêm sendo demonstrados como indicadores de mortalidade pós-operatória em pacientes com câncer

gástrico, mesmo naqueles sem evidência de carcinomatose peritoneal visível no momento da operação^{17,4,3,22}.

Abe et al acharam associação positiva de níveis elevados de CEALp e invasão da serosa¹. Wang et al mostraram os mesmos resultados em recorrência peritoneal¹⁹. Apenas os níveis de CEALp foram preditores de mortalidade em outro estudo. Dentre os pacientes com recorrência peritoneal, 95% mostraram positividade para os níveis de CEALp⁹.

Apesar de ser estudado através de técnicas diferentes, fica evidente que os níveis do CEALp apresentam papel importante no prognóstico dos pacientes com câncer gástrico, independente do mecanismo de sua existência no lavado peritoneal.

O presente estudo foi conduzido no intuito de avaliar os níveis do CEALp por ensaio imunológico, correlacionando-os com a citologia e estadiamento, e observando se há influência sobre a mortalidade em seis meses, recorrência e a sobrevida pós-operatória dos indivíduos com câncer gástrico.

MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital e os participantes assinaram termo de consentimento informado e realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Foram incluídos pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção cirúrgica primária do tumor e com realização do lavado peritoneal. Foram avaliados apenas os com adenocarcinoma, o qual a correspondeu a 95% dos cânceres gástricos.

Foram excluídos os pacientes operados na urgência sem que houvesse tempo de se fazer o diagnóstico ou, pelo menos, ter alta suspeita clínica para a realização do lavado peritoneal durante a operação, os com presença de neoplasia com outro sítio primário no trato digestivo comprovado, concomitantemente, com metástase gástrica de outra neoplasia, e operação de ressecção da recidiva tumoral.

No dia da operação, logo após a laparotomia, foram introduzidos 200 ml de soro fisiológico a 0,9% no espaço retrovaginal ou no espaço retovesical. Logo após a mistura manual do líquido, foram aspirados 20 ml para estudos da citologia convencional, e 20 ml para a medida dos níveis peritoneais de CEA, por ensaio imunológico, e das proteínas totais. Os níveis de CEA foram mensurados em nanograma por grama de proteína (ng/g). Níveis de CEALp ≥ 210 ng/g são considerados aumentados ou positivos.

Informações demográficas, estadiamento pré e pós-operatório, sinais e sintomas, comorbidades, tratamentos realizados, evolução da doença e resposta ao tratamento foram investigadas. Os pacientes foram acompanhados durante toda a internação hospitalar e nos retornos de ambulatório para seguimento.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram categorizadas, sendo este estudo com uso basicamente de variáveis qualitativas. As variáveis foram analisadas com o teste de qui-quadrado para ver a associação entre elas. Para as variáveis identificadas como fator de risco na análise uni-variada foi realizada análise multivariada, com regressão logística. A sobrevida foi avaliada em curva de Kaplan-Meier. Foi calculado tamanho de amostra de 60 indivíduos com câncer gástrico, considerando sobrevida média de 30% em seis meses nos indivíduos com níveis aumentados do CEALp, que é 10% menor que a sobrevida média encontrada na literatura. Foi considerado significativo intervalo de confiança de 95% e poder estatístico de 80%.

RESULTADOS

Foram avaliados 30 pacientes com adenocarcinoma

gástrico (22 homens e oito mulheres) com mediana de idade de 66 (42-97) anos. Eles tiveram tempo médio de seguimento de 17,43 (0-46) meses.

As características tumorais estão descritas na Tabela 1. Metástases à distância foram encontradas em 23,3% dos pacientes, com mortalidade de 57% antes da alta hospitalar. O CEA no lavado peritoneal apresentou níveis entre 25 ng/g até 21.200 ng/g, com mediana de 157,5 ng/g. Níveis de CEALp ≥ 210 ng/g foram encontrados em 33,33 % dos pacientes.

TABELA 1 - Características tumorais de 30 pacientes com câncer gástrico

Características	n (%)
Invasão da serosa (T3 ou T4)	25 (83,3)
Envolvimento linfonodal (N1-3)	20 (66,7)
Metástase à distância (M1)	7 (23,3)
Estadiamento Clínico IV	12 (40)
Citologia positiva	2 (6,7)
CEALp aumentado	10 (33,33)

Durante o seguimento houve recidiva em 37,6% dos pacientes, sendo que em 63,6% destes a recorrência peritoneal foi a primeira manifestação de recidiva. Houve 46,7% de recidiva ou progressão da doença. A recidiva em seis meses foi de 23,3% (Tabela 2).

TABELA 2 - Recidiva nos pacientes com câncer gástrico

Recidiva	n (%)
Recidiva em seis meses	7 (23,3)
Recidiva total	11 (36,7)
Recorrência peritoneal	7 (23,3)
Recidiva ou progressão da doença	14 (46,7)

Os fatores relacionados aos níveis de CEALp positivos foram estadiamento T4 ($p=0,015$), envolvimento linfonodal ($p=0,006$), citologia positiva ($p=0,038$) e EC IV ($p=0,002$, Tabela 3).

TABELA 3 - Fatores relacionados aos níveis de CEALp aumentados

Fatores	Significância
Citologia positiva	$p= 0,038$
Envolvimento linfonodal	$p= 0,006$
Estadiamento T4	$p= 0,015$
Estadiamento clínico IV	$p= 0,002$

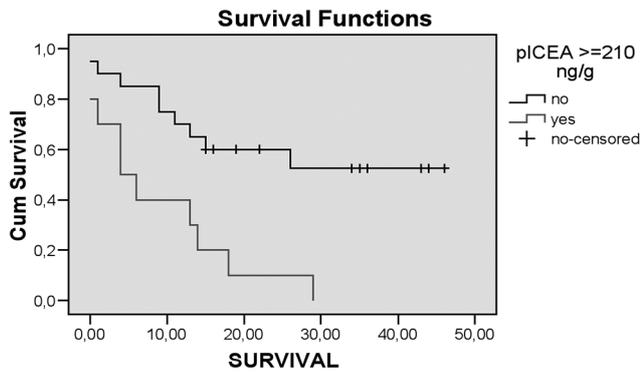
Os níveis de CEALp positivos foram os únicos fatores de risco identificado para recorrência peritoneal, OR: 9 (1,325–61,138) IC 95%, $p= 0,015$.

Níveis de CEALp positivos, envolvimento linfonodal, EC IV, estadiamento T4, metástase à distância, doença residual, não realização de linfadenectomia estendida e não realização de tratamento adjuvante foram fatores de risco para recidiva ou progressão da doença. Os níveis de CEALp ≥ 210 ng/g foram os únicos fatores de risco independente para recidiva ou progressão da doença (Tabela 4).

A mortalidade em seis meses foi de 30%. Os fatores relacionados com ela foram CEALp positivo, doença residual e não realização de tratamento adjuvante (Tabela 5).

Houve 36,7% de sobrevida geral, que foi significativamente inferior nos pacientes com CEALp positivo ($p=0,002$, Figura 1).

Os fatores relacionados à mortalidade total foram níveis de CEALp positivos, não realização de linfadenectomia estendida, metástases à distância, envolvimento linfonodal, estadiamento T4, EC IV e não realização de tratamento adjuvante (Tabela 5). Os fatores relacionados à mortalidade durante o seguimento devido à doença foram níveis de CEALp positivos OR: 12 (1,885–76,376) IC 95%, envolvimento linfonodal OR: 13,5 (1,421–128,258) IC 95%, estadiamento T4 OR: 13,714 (1,381–136,212) IC 95% e estágio clínico IV OR: 10,5 (1,885–58,359) IC 95%.



p=0,002

FIGURA 1 - Sobrevida geral

DISCUSSÃO

A relevância deste estudo é justamente pela necessidade de identificar indivíduos com fatores prognósticos desfavoráveis, para que lhes seja proporcionada modalidade terapêutica adjuvante mais adequada. Nele confirmamos resultados já encontrados em outros trabalhos, mostrando que os níveis de CEALp são fator de risco para recorrência peritoneal^{21,19} e mortalidade^{4,3,1,9}, em pacientes com câncer gástrico ressecado. Este é um dos poucos estudos ocidentais que confirma esses resultados, provavelmente por utilizar-se níveis de CEALp semelhantes.

Apesar de alguns autores não encontrarem associação entre os níveis peritoneais do CEA e recorrência peritoneal ou sobrevida, o lavado peritoneal realizado por eles foi com pelo menos 600 ml de soro fisiológico e não realizada correção pelos níveis de proteínas, o que torna difícil a comparação com o este estudo ou com os outros utilizando níveis de CEALp em nanograma por grama de proteína.^{17,4,3,1,19,9,10}

Encontrou-se níveis de CEALp positivos em porcentagem maior daquela dos estudos que utilizaram o ponto de corte semelhante^{1,19}, provavelmente por esta amostra contar com pacientes em estágio tumoral mais avançado. Isto colabora com o fato de que há outros fatores prognósticos significativos importantes para a decisão do tipo de tratamento a ser realizado,

além dos fatores já estabelecidos e aceitos, principalmente entre os pacientes com estadiamento mais avançado.

Estes resultados não foram significativos para mortalidade na análise multivariada, o que é devido ao pequeno número da amostra, provavelmente insuficiente para a diferenciação entre os grupos.

Apesar de não ter-se atingido a amostra inicialmente calculada, conseguiu-se significância estatística na mortalidade em seis meses devido à maior diferença de mortalidade entre os grupos com CEALp ≥ 210 ng/g e com < 210 ng/g, 60 % contra 15 % respectivamente.

Mesmo considerando o número da amostra, não se pode ignorar o tamanho da diferença da mortalidade entre os pacientes com níveis de CEALp positivos e os negativos, 80% comparado com 25% na mortalidade durante o seguimento devido a doença, e 90% contra 45% na mortalidade total, respectivamente. Nem se pode arbitrariamente atribuir estas diferenças ao fato de que os pacientes em estadiamento T4, com envolvimento linfonodal ou ECIV apresentarem mais níveis de CEALp positivo, pois não se tem amostra suficiente para discernir sobre os grupos.

Deve-se, entretanto, avaliar estes resultados em conjunto com outros da literatura, considerando os níveis de CEALp como fator de risco importante para recorrência peritoneal e mortalidade.

Possíveis explicações para a recorrência peritoneal seriam a existência de células cancerosas na cavidade abdominal, antes da operação, devido à invasão da parede gástrica, ou a liberação de células neoplásicas pelos vasos linfáticos seccionados na operação, ou pela disseminação iatrogênica causada pelo próprio ato cirúrgico¹⁴. A existência de células cancerosas na cavidade peritoneal, produtoras de CEA, e não detectadas pela citologia convencional, poderia explicar a associação dos níveis de CEALp com recorrência peritoneal.

A hipótese mais aceita para a existência de níveis elevados de CEA no lavado peritoneal é a da produção de CEA por células neoplásicas produtoras de CEA e em quantidade suficiente para produzir níveis detectáveis¹. Isto poderia explicar a associação dos níveis peritoneais do CEA com estadiamento T4 mas não explicaria a associação com envolvimento linfonodal.

Outro mecanismo especulado para explicar a existência de CEA na cavidade peritoneal seria a liberação através do peritônio de CEA em níveis aumentados existente no sangue, devido à produção sistêmica pelas células cancerosas¹.

TABELA 4 - Fatores relacionados à recidiva ou progressão da doença

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
CEALp	OR: 27 (2,705 – 269,460) IC 95%	OR: 38,206 (1,075 – 1358,419) IC 95%
Envolvimento linfonodal	OR: 16,714 (1,742 – 160,350) IC 95%	NS*
Estadiamento T4	OR: 11,25 (1,146 – 110,461) IC 95%	NS*
Metástases à distância	OR: 11,25 (1,146 – 110,461) IC 95%	NS*
Estadiamento clínico IV	OR: 17,5 (2,667 – 114,846) IC 95%	NS*
Doença residual	RR: 1,4 (1,005 – 1,950) IC 95%	NS*
Não realização de linfadenectomia estendida	OR: 5,4 (1,120 – 26,044) IC 95%	NS*
Não realização de tratamento adjuvante	OR: 6 (1,003 – 35,908) IC 95%	NS*

*Não significativo

TABELA 5 - Fatores relacionados à mortalidade

Fatores	Mortalidade em seis meses		Mortalidade geral	
	Análise univariada	Regressão logística	Análise univariada	Regressão logística
CEALp	OR: 8,5 (1,458 – 49,539) IC 95%	NS*	RR: 2,111 (1,314 – 3,391) IC 95%	NS*
Doença residual	RR: 1,8 (1,003 – 3,229) IC 95%	NS*	NS*	NA**
Envolvimento linfonodal	NS*	NA**	OR: 9,333 (1,637 – 53,208) IC 95%	NS*
Estadiamento T4	NS*	NA**	OR: 1,583 (1,123 – 2,232) IC 95%	NS*
Estadiamento clínico IV	NS*	NA**	RR: 2,714 (1,507 – 4,890) IC 95%	NS*
Metástase à distância	NS*	NA**	RR: 1,583 (1,123 – 2,232) IC 95%	NS*
Sem linfadenectomia estendida	NS*	NA**	OR: 6,188 (1,041 – 36,779) IC 95%	NS*
Sem tratamento adjuvante	RR: 1,818 (1,223 – 2,703) IC 95%	NS*	OR: 22,667 (3,140 – 163,629) IC 95%	NS*

*Não significativo; **Não avaliado

Para definir corretamente se a produção de CEA é por células neoplásicas dentro da cavidade peritoneal ou do tumor primário são necessários estudos específicos e de difícil visualização. No entanto, deve-se pelo menos considerar a possibilidade de os níveis do CEA serem mais sensíveis do que a citologia convencional, ou para detectar células neoplásicas, ou para determinar risco para recorrência peritoneal.

Apesar de que, neste estudo, invasão tumoral de outros órgãos e citologia positiva estarem associadas aos níveis de CEA aumentados, o que poderia demonstrar associação da invasão da parede com níveis de CEA, outros fatores associados ao CEA, como envolvimento linfonodal e ECIV, não são relacionados necessariamente com profundidade de invasão. Também não foi observada relação de estadiamento T3 com níveis aumentados de CEA. Portanto, não se tem embasamento suficiente para especular sobre os mecanismos de existência de níveis de CEA elevados na cavidade peritoneal.

A maioria dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico e que vão à operação no ocidente, estão em estágio mais avançado da doença e apresentam sobrevida pior, o que demonstra a necessidade de utilização de outros fatores prognósticos e de outras abordagens terapêuticas.

Há alguns anos, os níveis de CEA surgiram e estão se estabelecendo como indicadores de recorrência peritoneal, uma das principais formas de recidiva tumoral. Neste estudo os níveis de CEA aumentados foram o único fator prognóstico significativo para o desenvolvimento de recorrência peritoneal, assim como o único fator de risco para recidiva ou progressão da doença na análise multivariada.

O lavado peritoneal é realizado no início da operação, antes da manipulação do tumor, os resultados dos níveis de CEA podem estar disponíveis entre 1-3 h dependendo do método utilizado, o que pode facilitar a tomada de decisão sobre a abordagem terapêutica.

A evolução dos estudos provavelmente irá progredir para a utilização de terapias desenvolvidas especificamente para evitar a recorrência peritoneal (ex: quimioterapia transoperatória) naqueles pacientes mais suscetíveis a este tipo de recorrência (ex: os com níveis de CEA elevados).

Enquanto novas terapias não estão firmemente estabelecidas, os níveis de CEA podem ser utilizados na decisão em realizar ou não linfadenectomia estendida ou na realização de quimioterapia ou radioterapia no pós-operatório.

CONCLUSÕES

Níveis elevados de CEA do lavado peritoneal estão significativamente associados à mortalidade aumentada nos seis meses pós-operatórios e relacionam-se diretamente com o envolvimento linfonodal, invasão transmural e estadiamento clínico avançado. Estes níveis elevados estão também significativamente associados à mortalidade geral e mortalidade devido à doença bem como à recidiva tumoral ou progressão da doença, sendo que esta elevação do nível de CEA no lavado peritoneal o único fator significativamente associado à recorrência peritoneal. A utilização da dosagem do nível de CEA no lavado peritoneal é fidedigna como fator preditivo de pior prognóstico e deve ser utilizada para melhor definir conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y, Nakaya Y. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Apr; 181(4): 356-361.

2. Abe S, Yoshimura H, Tabata H, et al. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome. *J Surg Oncol* 1995; 59: 226-229.
3. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagomachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-47.
4. Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Yazawa Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as prognostic guide. *Cancer Lett* 1989; 47: 79-81.
5. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Miuwa K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262.
6. Bonenkamp JJ, Sogun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
7. Broll R, Duchrow M et al. Prognostic significance of free gastrointestinal tumor cells in peritoneal lavage detected by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001 Mar; 285-292.
8. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui T, Morimoto T, Kato T, Kito T. Prospective staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12th edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 476-480.
9. Li JK, Zheng M, Miao CW, Zhang JH, Ding GH, Wu WS. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7374-7377.
10. Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA 72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com câncer gástrico. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 17-21.
11. Moriguchi M, Maehara Y, Korenga D, et al. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol*. 1992; 1: 341-346.
12. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
13. Pinheiro DR, Ferreira WAS, Barros MBL, Araújo MD, Rodrigues-Antunes S, Borges BN. Perspectives on new biomarkers in gastric cancer: Diagnostic and prognostic applications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11574-11585.
14. Roviello F, Marelli D, Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119.
15. Shah MA, Kelsen DP. Gastric Cancer: A Primer on the Epidemiology and Biology of the Disease and an Overview of the Medical Management of Advanced Disease. *JNCCN* 2010; 8: 437-447.
16. Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, et al. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 103-117.
17. Tsutsumi S, Asao T, Shimura T, Mochiki E, Kato R, Kuwano H. A novel rapid colorimetric assay of carcinoembryonic antigen levels in the abdominal cavity to detect peritoneal micrometastasis during gastric cancer surgery. *Cancer Lett* 2000; 149: 1-5.
18. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
19. Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, Chen FM, Hsieh JS, Huang TJ. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005; 223: 129-135.
20. Wu CC, Chen JT, Chang MC, et al. Optimal surgical strategy for potentially curative serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 611-617.
21. Xiao Y, J. Zhang J, He X, Ji J, Wang G. Diagnostic values of carcinoembryonic antigen in predicting peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer: a meta-analysis. *Ir J Med Sci* (2014) 183:557-564. DOI 10.1007/s11845-013-1051-6
22. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, Tsutsui S, Ishida T. CEA/CA72-4 levels in peritoneal lavage fluid are predictive factors in patients with gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014. (140):607-612. DOI 10.1007/s00432-014-1601-y.
23. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-242.