

# Watch and Wait – The relation between carcinoembryonic antigen and complete pathological response in rectal cancer

## Watch and Wait? – Relação entre o antigénio carcinoembrionário e a resposta patológica completa no cancro do reto

CLARA EIRÓ, F.; SILVA, A.; ALBERGARIA, D.; CARLOS, S.; CARDOSO, R.; MONIZ PEREIRA, P.; CORTE REAL, J.

### RESUMO

**Introdução:** No tratamento do carcinoma do reto localmente avançado é recomendada quimiorradioterapia neoadjuvante (nQRT) seguido de cirurgia de ressecção. Os fatores preditivos de uma resposta patológica completa (pCR) à nQRT ainda não estão bem caracterizados. Começam a surgir publicações que sugerem uma relação entre os níveis de antigénio carcinoembrionário (CEA) basal e a pCR.

**Objetivos:** Determinar a relação entre os níveis de CEA basal e a pCR após o tratamento com nQRT e cirurgia em doentes com carcinoma do reto.

**Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2013 onde foram incluídos os doentes com carcinoma do reto em estadios II e III, submetidos a nQRT e cirurgia. Foi analisado o valor de CEA prévio à nQRT. Avaliação estatística com apoio do SPSS.

**Resultados:** A nossa população foi de 68 doentes. Destes, 32 (47%) apresentavam um CEA pré-nQRT normal e 36 (53%) um CEA pré-nQRT elevado. Da avaliação das peças cirúrgicas, 13 doentes (19.1%) apresentaram uma pCR e um valor médio de CEA pré-nQRT de 2.8, com diferença estatisticamente significativa para os doentes sem pCR (teste Welch = 3.3 ( $p < 0.05$ )).

**Conclusão:** No carcinoma do reto, o CEA pré-nQRT pode ter um valor preditivo positivo para pCR.

**Palavras chaves:** carcinoma do reto, antigénio carcinoembrionário, resposta patológica completa.

### ABSTRACT

**Introduction:** Neoadjuvant chemoradiation (nCRT) followed by surgical resection is the current standard of care for patients with locally advanced rectal cancer. The factors that predict a complete pathological response (CPR) to nCRT have not been well characterized. In the literature, several studies have investigated the relationship between pretreatment carcinoembryonic antigen (CEA) levels and the CPR.

**Purpose:** To evaluate the relationship between CEA levels and CPR after nCRT and surgery for rectal cancer.

**Material and Methods:** Patients with stage II-III rectal cancer that had undergone CRT and rectal resection between January 2011 and December 2013 were considered. Serum CEA levels were determined before CRT administration. We used SPSS for the statistical analyses.

**Results:** Among 68 patients, 32 (47%) had a normal pre-CRT CEA levels and 36 (53%) had an elevated pre-CRT CEA levels. After the evaluation of the surgical specimens, 13 patients (19.1%) achieved a CPR and a median value of pre-CRT CEA levels of 2.8, with statistical significance for the patients without CPR ( $t$  Welch = 3.3 ( $p < 0.05$ )).

**Conclusion:** In rectal cancer patients, pre-CRT CEA levels may have a positive predictive value for CPR.

**Key words:** rectal cancer, carcinoembryonic antigen, complete pathological response.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma colo-retal (CCR) é a 3ª neoplasia mais frequente e a segunda causa de morte por cancro nos Estados Unidos da América.<sup>1</sup> Em 2012, Portugal apresentou uma incidência de 7,127 novos casos de CCR com uma mortalidade de cerca de 53%.<sup>2</sup> O carcinoma do reto representa aproximadamente 25% destas neoplasias com cerca de 40,000 novos casos anualmente nos Estados Unidos da América.<sup>1</sup>

Atualmente, a quimiorradioterapia neoadjuvante (nQRT) é o tratamento padrão para o carcinoma do reto médio e inferior localmente

avançado.<sup>3</sup> Assim, nos estadios II e III, está recomendada a terapêutica neoadjuvante seguido de cirurgia de ressecção com excisão total do mesoreto 6 a 12 semanas após completar a nQRT.<sup>4</sup>

Cerca de 10-20% dos doentes apresenta uma resposta clínica completa (cCR) após terapêutica neoadjuvante<sup>5</sup> e aproximadamente 10-30% apresentam uma resposta patológica completa (pCR).<sup>6</sup>

O conceito “watch and wait” surge como alternativa ao tratamento clássico, tendo em conta a elevada morbi-mortalidade associada à ressecção cirúrgica e taxa de pCR pós nQRT.<sup>7</sup>

Os fatores preditivos de uma pCR à nQRT no

Hospital Garcia de Orta, E.PE.

Correspondência: Filipa Clara Eiró • E-mail: filipa\_eiro@yahoo.com • Morada: Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada • Tel.: +351 913 700 095

carcinoma do reto ainda não estão bem caracterizados. O conhecimento destes fatores é importante para a decisão terapêutica nestes doentes.<sup>8</sup>

O Antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína oncofetal que pode estar aumentada em certos carcinomas. O nível sérico do CEA apresenta uma boa correlação com o desenvolvimento tumoral e com o aparecimento de metástases ósseas, hepáticas ou pulmonares. Atualmente é utilizado como marcador tumoral no CCR para monitorizar a eficácia do tratamento e para a deteção da recidiva local ou progressão da doença.<sup>9</sup>

Na literatura, começam a surgir publicações que sugerem uma relação entre os níveis do CEA e a pCR.<sup>8,10,11</sup>

O objetivo deste estudo foi determinar a relação entre os níveis de CEA prétratamento e a pCR após o tratamento com nQRT em doentes com carcinoma do reto localmente avançado (estadio II e III).

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013. Foram incluídos todos os doentes com carcinoma do reto em estadio II e III, sem evidência de metastização à distância, submetidos a nQRT seguida de resseção cirúrgica. Em todos os doentes foi analisado o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica (ypT e ypN). Foram excluídos os doentes com estadio I e IV, doentes não submetidos a nQRT ou cirurgia, assim como aqueles em que não foi possível determinar o valor de CEA basal. Foram assim incluídos 68 doentes neste estudo.

O valor de CEA foi analisado pela técnica de imunoensaio de electroquimioluminescência (ECLIA) e foi considerado um valor normal se inferior a 3.5ng/mL.

Foi considerada uma pCR a avaliação anatomopatológica ypT0N0, segundo a classificação TNM.

Foi utilizado o SPSS versão 22 para avaliação estatística e considerado um valor de  $p < 0.05$  como significativo.

Não foi necessário consentimento informado uma vez que o estudo não levou a nenhum desvio da prática médica.

## RESULTADOS

A idade média da população estudada foi de 69.6 anos, com 68% do sexomascuino e 32% do sexo feminino. O valor de CEA variou entre 0.8ng/mL

e 235.6ng/mL. Trinta e dois doentes (47%) obtiveram um CEA normal e 36 (53%) um CEA elevado.

Da avaliação das peças cirúrgicas, 13 doentes (19.1%) apresentaram uma pCR.

Neste estudo verificou-se uma média de CEA de 2.8 no grupo que obteve pCR, de 27.1 no estadio II e de 12.6 no estadio III, existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste Welch = 3.3 ( $p < 0.05$ )).

Foi realizado o Teste Levene = 4.7 ( $p < 0.05$ ) e o teste Welch = 3.3 ( $p < 0.05$ ).

O Risco relativo (RR) dos doentes com CEA superior a 3.5ng/mL apresentarem uma resposta incompleta foi de 1.1 (95% CI = 0.904 – 1.458,  $p < 0.05$ ) e o *odds ratio* (OR) foi de 2.1 (95% CI = 0.599 – 7.127,  $p < 0.05$ ).

O valor preditivo positivo foi de 86% e o valor preditivo negativo de 25%.

## DISCUSSÃO

A cirurgia do reto apresenta uma elevada taxa de morbi-morbilidade sendo que 50% dos doentes apresentam disfunção genitourinária e anorectal.<sup>7</sup> Estudos recentes favorecem a preservação do órgão após nQRT. Para o sucesso da abordagem “*watch and wait*” é imperativo uma criteriosa seleção dos doentes.

Para tal, surgem na literatura vários estudos que tentam demonstrar uma causalidade entre biomarcadores, nomeadamente gene supressor tumoral p53 e p21, fatores apoptóticos Bcl-2 e Bax, entre outros, e a resposta tumoral à quimiorradioterapia e resultado oncológico.<sup>12</sup>

O CEA tem a vantagem de ser um biomarcador barato, facilmente mensurável e familiar aos clínicos. Muitos estudos têm avaliado o valor preditivo do CEA sérico para uma pCR pós nQRT.<sup>12</sup>

Restivo *et al.* concluiu que doentes com valores de CEA igual ou inferior a 5ng/mL pré-tratamento apresentam uma probabilidade 9 vezes maior de atingir uma pCR.<sup>10</sup> Das *et al.* concluiu que níveis de CEA superior a 2.5ng/mL está associado com uma menor probabilidade de pCR.<sup>8</sup> Probst *et al.* analisou 18.113 doentes com estadiamento II e III submetidos a tratamento neoadjuvante e resseção cirúrgica. 47% apresentavam CEA elevado; destes, 13% obtiveram pCR com um valor preditivo positivo de 91%.<sup>11</sup>

No nosso estudo, 53% apresentavam CEA

elevado e 19.1% obtiveram uma pCR sendo o valor preditivo positivo de 86%. Tentámos assim demonstrar uma relação entre os níveis de CEA pré-tratamento e a pCR após nQRT em doentes com cancro do reto.

Doentes com CEA basal normal têm maior probabilidade de obter uma pCR após nQRT. Estes poderão ser candidatos a uma estratégia “*watch and wait*”. O valor preditivo desta análise clínica, facilmente disponível, não deve ser subestimado.

O CEA poderá ser uma importante fonte de informação, não só sobre o prognóstico como para a decisão terapêutica.

Este estudo apresenta algumas limitações, sendo um estudo retrospectivo com uma amostra de dimensão reduzida e não avalia os *outcomes* oncológicos a longo prazo, tais como a recorrência e sobrevida global.

São necessários mais estudo prospetivos para validar a relação entre os níveis de CEA antes do tratamento neoadjuvante, com a pCR, recorrência e sobrevida global. ■

#### REFERÊNCIAS

1. DeSantis, C. E., et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *Ca-Cancer J Clin.* 2014 Jul-Aug;64:252–271
2. Jacques Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer Vol 136, Issue 5, pg E359–E386, 1 March 2015*
3. Benson, A. B., et al. Rectal Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Ne.* 2012 Dec; 10:1528–1564.
4. Kim, M. B., Hong, T. S., and Wo, J. Y. Treatment of Stage II-III Rectal Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2014. 16(1): p. 362.
5. Glynne-Jones, R. and Hughes, R. Critical appraisal of the ‘wait and see’ approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg.* 2012. 99(7): p. 897-909.
6. Martin, S. T., et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Brit J Surg.* 2012 Jul; 99:918–928.
7. Beets, G. L., et al. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol.* 2015 Dec;41(12):1562-4
8. Das, P., et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer Volume 109, Issue 9, pages 1750–1755, 1 May 2007*
9. Pagana, K. D., Pagana, T. J. (2010). *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*, 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier.
10. Restivo, A., et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):864-71
11. Probst, C. P., et al. Watch and Wait? - Elevated Pretreatment CEA Is Associated with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2016 Jan;20(1):43-52
12. Park, J. W., et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 3, pp. 810–817, 2009