



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**  
**Cirurgia Oncológica**

**IGOR FERREIRA PACHECO**

**RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA APÓS  
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE  
CÓLON LOCALMENTE AVANÇADO: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DA LITERATURA**

Rio de Janeiro  
2018

**IGOR FERREIRA PACHECO**

**RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA APÓS  
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE  
CÓLON LOCALMENTE AVANÇADO: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para conclusão da residência médica em Cancerologia Cirúrgica.

Orientadora: Me. Cibele de Aquino Barbosa

**Rio de Janeiro  
2018**

**IGOR FERREIRA PACHECO**

**RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA APÓS  
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE  
CÓLON LOCALMENTE AVANÇADO: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DA LITERATURA**

**Avaliado e Aprovado por:**

**Me. Cibele de Aquino Barbosa**

**Ass.** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Rio de Janeiro  
2018**

## RESUMO

PACHECO, Igor. **Resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante em câncer de cólon localmente avançado**: Relato de caso e revisão da literatura. Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018

A ressecção cirúrgica oncológica completa seguida de quimioterapia adjuvante permanece o tratamento padrão para pacientes com câncer de cólon localmente avançado. Porém, essa abordagem frequentemente necessita uma ressecção multivisceral extensa para atingir margens cirúrgicas livres. Além disso, ressecções cirúrgicas extensas são associadas ao aumento de morbidade e mortalidade no pós-operatório. Portanto, nos últimos anos vem se buscando uma modalidade alternativa de tratamento para pacientes com câncer de cólon localmente avançado.

Quimioterapia neoadjuvante é a opção mais efetiva nos tumores localmente avançados de esôfago, estômago e de reto. Potenciais benefícios da neoadjuvância incluem: início precoce do tratamento, mais efetividade na erradicação da doença micrometastática oculta, eleva as taxas de ressecções R0 e aumenta o índice de regressão do estadiamento tumoral.

O presente trabalho relata o caso de um paciente portador de câncer de cólon localmente avançado, clinicamente estadiado como T4bN1M0. O referido tumor foi avaliado como ressecável cirurgicamente, com necessidade de extensa ressecção multiorgânica. Porém, através de decisão multidisciplinar, foi optado pelo tratamento neoadjuvante, apresentando boa resposta, possibilitando uma cirurgia menos extensa, além de uma ressecção R0 e com margens livres, o que de fato impacta no prognóstico do paciente. O laudo histopatológico final revelou resposta patológica completa – ypT0ypN0, corroborando o papel da quimioterapia neoadjuvante tanto na regressão do estadiamento tumoral, como na redução da complexidade da ressecção cirúrgica, o que diminui significativamente a morbimortalidade do tratamento.

**Palavras-chave:** Câncer de cólon, Localmente avançado, Quimioterapia neoadjuvante

## **ABSTRACT**

PACHECO, Igor. **Complete pathological response after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: Case report and literature review.** Monography – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

Complete oncologic resection followed by adjuvant chemotherapy remains as the current standard treatment for patients with locally advanced colon cancer. However, this approach often requires an extensive en bloc multivisceral resection to achieve negative microscopic margins. Moreover, this approach, i.e., extensive resection, has been associated with an increasingly postoperative morbidity and mortality rates. Therefore, oncologists have been looking for alternative treatments for patients diagnosed with locally advanced colon cancer.

Neoadjuvant chemotherapy, on the other hand, has been the most effective treatment for locally advanced esophageal, gastric, and rectal cancers. Potential benefits from neoadjuvant therapies are: (i) earlier beginning of treatment; (ii) eradicating occult micrometastatic disease more effectively; (iii) improving R0 resection; and (iv) increasing tumor downstaging rates.

This work reports an INCA's patient case, who was diagnosed with locally advanced colon cancer staged T4bN1M0. Although the tumor was resectable, an extensive multivisceral resection would be required. Therefore, the neoadjuvant chemotherapy was chosen as an alternative treatment. The patient positively reacted to the treatment, allowing a less extensive surgery and a R0 resection, yet with negative margins, indeed the major good prognostic factor. The final histopathological report revealed a complete pathological response - ypT0ypN0, suggesting the neoadjuvant chemotherapy improves tumor downstaging and reduces surgery complexity, hence, decreasing morbidity and mortality rates throughout the treatment.

**Keywords:** Colon cancer, Locally advanced, Neoadjuvant chemotherapy

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO.....</b>	<b>06</b>
<b>2- OBJETIVO.....</b>	<b>08</b>
<b>3- MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>09</b>
<b>4- RELATO DE CASO.....</b>	<b>10</b>
<b>5- DISCUSSÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>6- CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>15</b>
<b>8- ANEXO I: Classificação TNM.....</b>	<b>17</b>
<b>9- ANEXO II: Escala de Capacidade Funcional.....</b>	<b>18</b>
<b>10- ANEXO III: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>19</b>

## INTRODUÇÃO

Dados do Instituto Nacional do Câncer-RJ (INCA) estimaram para 2016 no Brasil, 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

O câncer de cólon localmente avançado representa um desafio para seu tratamento (ZHOU *et. al.*, 2013). Esses tumores são definidos como de alto risco e subdivididos em T3, T4a ou T4b, com ou sem envolvimento linfonodal (AGBAMU *et. al.*, 2012). De acordo com o American Joint Committee on Cancer (AJCC), tumores T3 apresentam invasão maior de 5mm além da muscular própria, tumores T4a penetram a superfície do peritônio visceral e tumores T4b invadem diretamente ou estão aderidos a órgãos adjacentes ou estruturas vizinhas (vide Anexo I).

A ressecção cirúrgica oncológica completa seguida de quimioterapia adjuvante permanece o tratamento padrão para pacientes com câncer de cólon localmente avançado (ANDRÉ *et. al.*, 2009). Porém, essa abordagem frequentemente necessita uma ressecção multivisceral extensa para atingir margens cirúrgicas livres (LEHNERT *et. al.*, 2002). Apesar dessa abordagem agressiva, a taxa de ressecções R0 permanece insatisfatória, variando entre 40 a 90% (LEHNERT *et. al.*, 2002; CRONER *et. al.*, 2009). A sobrevida em 5 anos varia entre 28 a 73%, dependendo do subgrupo analisado. Além disso, ressecções cirúrgicas extensas são associadas ao aumento de morbidade e mortalidade no pós-operatório (CRONER *et. al.*, 2009). Portanto, nos últimos anos vem se buscando uma modalidade alternativa de tratamento para pacientes com câncer de cólon localmente avançado.

Quimioterapia neoadjuvante é mais efetiva que adjuvante nos tumores localmente avançados de esôfago, estômago e de reto, e atualmente é aceita como tratamento padrão nesses tipos de tumores (MRCOC Working, 2002; CUNNINGHAM *et. al.*, 2006; SEBAG-MONTEFIORE *et. al.*, 2009). Potenciais benefícios da neoadjuvância incluem: início precoce do tratamento, mais efetividade na erradicação da doença micrometastática oculta, melhora a tolerância e a intensidade da dose (versus quimioterapia adjuvante) (NELSON *et. al.*, 2001). Teoricamente, a citorredução tumoral feita na neoadjuvância pode diminuir a frequência que as células tumorais se espalham durante a cirurgia e aumentam as

taxas de ressecções R0 (NELSON *et. al.*, 2001). Em algumas séries de casos a terapia neoadjuvante também está relacionada à melhor recuperação do paciente no pós-operatório, devido a possibilidade de uma cirurgia menos extensa (GUILLOU *et. al.*, 2005).

Recentes estudos clínicos reportam significativa regressão no estadiamento tumoral com toxicidade tolerável em pacientes selecionados portadores de câncer de cólon localmente avançado tratados com quimioterapia neoadjuvante seguido de ressecção cirúrgica (AGBAMU *et. al.*, 2012; JAKOBSEN *et. al.*, 2015). Baseado nesses dados, em 2016, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) adicionou quimioterapia neoadjuvante como opção terapêutica para pacientes com tumores classificados clinicamente como T4b. Contudo, ainda faltam dados publicados a respeito de resultados a longo prazo comparando quimioterapia neoadjuvante com a adjuvante.

O presente trabalho relata o caso de um paciente portador de câncer de cólon localmente avançado, clinicamente estadiado como T4bN1M0, com acometimento parcial do duodeno e fígado. O tumor fora avaliado como ressecável cirurgicamente, porém seria necessário associar uma duodenopancreatectomia bem como ressecção hepática a fim de se conseguir margens negativas. A paciente em questão foi submetida à quimioterapia neoadjuvante, apresentando boa resposta, com boa tolerabilidade. Seguiu-se com a ressecção cirúrgica, sendo suficiente a realização da colectomia direita, alcançando uma ressecção R0 e margens cirúrgicas livres. O laudo histopatológico final revelou resposta patológica completa – ypT0ypN0, mostrando que a quimioterapia neoadjuvante é efetiva tanto na regressão do estadiamento tumoral, como na redução da complexidade da ressecção cirúrgica, o que diminui significativamente a morbimortalidade do tratamento.

## **OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de um paciente portador de câncer de cólon localmente avançado, estadiado inicialmente como T4bN1M0, submetido à quimioterapia neoadjuvante seguido de ressecção cirúrgica com laudo histopatológico final evidenciando resposta patológica completa – ypT0ypN0.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um relato de caso de paciente tratado em um centro de referência, portador de câncer de cólon localmente avançado acometendo duodeno e fígado. Na avaliação inicial fora considerado ressecável cirurgicamente por não apresentar metástases à distância. Porém, o paciente foi submetido à quimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção cirúrgica.

Na pesquisa serão abordados aspectos clínicos e específicos do tratamento oncológico, além de ser revisada a literatura referente ao tema.

Para pesquisa bibliográfica serão utilizadas bases de dados indexados nacionais e internacionais como PubMed, BVS, Scielo e UpToDate, com as seguintes palavras-chave: câncer de cólon, localmente avançado, neoadjuvância. Artigos em língua portuguesa e inglesa relacionado a esses temas serão utilizados para revisão de literatura.

Quanto às considerações éticas, será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (vide Anexo III) e a identidade do paciente será preservada. Caso o paciente apresente qualquer dano psicológico, será oferecido o suporte necessário.

## RELATO DE CASO

Paciente de 74 anos, sexo feminino, com história de dor abdominal associada à perda ponderal de 10 kg nos últimos seis meses. Negava sangramento do trato gastrointestinal ou qualquer alteração no hábito intestinal. Mantinha boa aceitação da dieta oral, sem episódios de vômitos. Paciente sem outras comorbidades.

Ao exame físico, apresentava bom estado geral, PS1 (vide Anexo II), discretamente emagrecida. À avaliação abdominal apresentava dor e massa palpável em hipocôndrio direito. Toque retal sem alterações.

A colonoscopia evidenciava lesão vegetante e infiltrativa em ângulo hepático, extensa e friável, obliterando a luz do cólon, porém permitia a passagem do aparelho. A biópsia revelava adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

A tomografia computadorizada de abdome e pelve, com contraste venoso, identifica uma lesão expansiva parietal comprometendo circunferencialmente o ângulo hepático do cólon, com densidade de partes moles e impregnação heterogênea pelo contraste, associada à densificação da gordura mesocólica adjacente e linfonomegalias satélites, sem determinar, entretanto, redução significativa da amplitude luminal. A tumoração não apresenta plano de clivagem com o duodeno, a vesícula biliar e a borda medial do lobo hepático direito. Fígado de contorno regular e dimensões normais, sem evidência de lesões parenquimatosas. Sem evidência de metástases abdominais e pélvicas.

A paciente foi estadiada inicialmente como cT4bN1M0 - estágio IIIC (vide Anexo I). Após avaliação do Grupo de tumores Colorretais e discussão multiprofissional, a paciente foi encaminhada para quimioterapia neoadjuvante, sendo submetida a oito ciclos de FOLFOX (5-Fluorocil, Leucovorim e Oxaliplatina), com boa tolerância, boa redução do volume tumoral e boa resposta química (CEA reduziu de 97,65 ng/ml na admissão para 4,55 ng/ml).

A tomografia computadorizada de abdome e pelve de controle, mostrou acentuada redução do espessamento parietal circunferencial do ângulo hepático do cólon, estando menos evidente a densificação da gordura mesocólica adjacente e as linfonomegalias satélites.

Após seis semanas do último ciclo de quimioterapia, seguiu com o tratamento cirúrgico, sendo realizada a colectomia direita. Durante o inventário da cavidade

abdominal foi observada lesão tumoral com aparente expressão serosa de cólon em flexura hepática. Também foram evidenciadas áreas de espessamento tecidual em segunda porção duodenal e fásia de Gerota do rim direito, onde foram realizadas biópsias com o laudo da congelação intra operatória revelando ausência de malignidade. Cirurgia realizada com ressecção R0 e margens cirúrgicas livres.

O laudo histopatológico da peça cirúrgica revela ausência de neoplasia residual pós quimioterapia - grau de regressão de Mandard 1. Presença de fibrose na submucosa e congestão vascular, inflamação linfocitária e macrófagos. Treze linfonodos epicólicos e três do polo vascular livres de neoplasia. Estadiamento patológico: ypT0 ypN0.

A paciente foi encaminhada para oncologia clínica, porém avaliada como ilegível para quimioterapia adjuvante. Atualmente segue em controle ambulatorial, sem evidência de recidiva tumoral.

## DISCUSSÃO

Terapias neoadjuvantes estão crescentemente sendo incorporadas ao manejo multidisciplinar para vários tipos de tumores sólidos, mas ainda é pouco estudada na abordagem do câncer de cólon localmente avançado. Diretrizes recomendam margens cirúrgicas microscópicas livres como procedimento cirúrgico padrão no tratamento dessa entidade (NELSON, *et. al.*, 2001). A remoção incompleta do tumor mesmo com ressecções multiviscerais são relatadas em 7-35% em pacientes portadores de câncer de cólon localmente avançado (LEHNERT *et. al.*, 2002; SAUER *et. al.*, 2004).

Teoricamente, a quimioterapia neoadjuvante apresenta várias vantagens em comparação com a adjuvante. A principal é o potencial de diminuir os índices de cirurgias multiviscerais e melhorar as taxas de ressecções R0 (AGBAMU *et. al.*, 2012; JAKOBSEN *et. al.*, 2015). Sendo que as ressecções R0 apresentam forte impacto no prognóstico, tanto na recorrência, quanto nas taxas de sobrevivência (NELSON, *et. al.*, 2001).

Para exemplificar o exposto acima, um relato de caso japonês publicado em 2017 apresenta um paciente de 67 anos, portador de tumor de sigmóide com invasão de bexiga considerado irressecável cirurgicamente. Após seis ciclos de FOLFOX associado a Panitumumabe, o tumor apresentou redução significativa, sendo possível uma ressecção cirúrgica R0 através de uma sigmoidectomia e uma cistectomia parcial. O resultado histopatológico da peça cirúrgica evidenciou quase que a substituição completa das células tumorais por fibrose, com apenas poucas glândulas tumorais degeneradas persistindo na submucosa (TOMIZAWA *et. al.*, 2017).

Ademais, o papel da quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de cólon ainda não está determinado, apesar de vários relatos de casos (TOMIZAWA *et. al.*, 2017; YOH *et. al.*, 2011; YOSHITOMI *et. al.*, 2014; MIZUKAMI *et. al.*, 2007) e estudos retrospectivos (CUKIER *et. al.*, 2012; BURTON *et. al.*, 2006) relatarem o seu emprego com sucesso.

O primeiro estudo randomizado sobre quimioterapia neoadjuvante em tumores ressecáveis de cólon localmente avançado foi publicado em 2012. 150 pacientes estadiados radiologicamente como T3 ou T4 em 35 centros do Reino

Unido foram aleatoriamente distribuídos para quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e para cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante. Dos pacientes submetidos à neoadjuvância, 96% completaram o tratamento, apenas 7% apresentaram toxicidade gastrointestinal grau 3-4 e todos os tumores foram ressecados. Não houve diferença significativa na morbidade pós operatória entre os grupos. Nos pacientes submetidos à neoadjuvância houve uma regressão significativa no estadiamento pós-cirúrgico (GUILLOU *et. al.*, 2005).

Em 2016, o NCCN incluiu como opção terapêutica a quimioterapia neoadjuvante para tumores de cólon clinicamente T4b. Em um estudo retrospectivo, 27.575 pacientes com tumores T3 e T4 de cólon, não metastáticos, que foram submetidos à ressecção cirúrgica, entre 2006 e 2014, foram identificados através do National Cancer Data Base. 26.654 (97%) pacientes foram tratados com cirurgia seguido de quimioterapia adjuvante e 921 (3%) foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia. Os resultados evidenciaram que pacientes com tumores T4b tratados com quimioterapia neoadjuvante apresentaram 23% menos risco de morte em 3 anos de seguimento comparados aos pacientes que receberam quimioterapia adjuvante (HR 0.77, 95% CI 0.60–0.98;  $p = 0.04$ ). Entretanto, a neoadjuvância não demonstrou benefício similar significativa para pacientes com tumores T3 e T4a. Ainda assim, estudos prospectivos são necessários (DEHAL *et. al.*, 2017).

Vários estudos estão em andamento e os resultados são aguardados. O PRODIGE 22-ECKINOXE é um estudo multicêntrico, fase II, que randomiza pacientes com tumores de cólon T3 e T4 e/ou N2 entre FOLFOX no pré operatório, seguido de cirurgia, seguido de FOLFOX no pós-operatório e outro grupo com cirurgia seguido de FOLFOX. Resultados iniciais mostram um grau maior de regressão tumoral no grupo da neoadjuvância. O estudo permanece recrutando pacientes e tem estimativa para conclusão em 2021 (KAROUI *et al.*, 2015).

O presente trabalho relata o caso de um paciente do INCA portador de câncer de cólon localmente avançado. Sendo o tumor avaliado como ressecável cirurgicamente, porém seria necessário uma extensa ressecção multivisceral. Foi optado pelo tratamento neoadjuvante com FOLFOX, apresentando boa resposta, com boa tolerabilidade. Seguiu-se com a ressecção cirúrgica menos extensa, conseqüentemente menos mórbida, ainda assim, alcançando uma ressecção R0 e margens cirúrgicas livres, o que de fato impacta no prognóstico do paciente.

## CONCLUSÃO

Quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica parece ser uma promissora opção de tratamento para pacientes com câncer de cólon localmente avançado. Porém, apenas uma pequena proporção desses pacientes são tratados dessa forma, pois a ressecção multivisceral permanece como o tratamento padrão para essa entidade. Esse relato de caso é um bom exemplo para encorajar o uso da neoadjuvância no tratamento do câncer de cólon localmente avançado. Ainda assim, estudos prospectivos são necessários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Z. Zhou, H. S. Nimeiri, and A. B. Benson, “Preoperative chemotherapy for locally advanced resectable colon cancer—a new treatment paradigm in colon cancer?,” *Ann. Transl. Med.*, vol. 1, no. 2, p. 11, 2013.
3. D. A. Agbamu *et al.*, “Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: The pilot phase of a randomised controlled trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 11, pp. 1152–1160, 2012.
4. T. André *et al.*, “Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 19, pp. 3109–16, 2009.
5. T. Lehnert, M. Methner, A. Pollok, A. Schaible, U. Hinz, and C. Herfarth, “Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients.,” *Ann. Surg.*, vol. 235, no. 2, pp. 217–25, 2002.
6. R. S. Croner, S. Merkel, T. Papadopoulos, V. Schellerer, W. Hohenberger, and J. Goehl, “Multivisceral resection for colon carcinoma,” *Dis. Colon rectum*, vol. 52, no. 8, pp. 1381–1386, 2009.
7. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party\*, “Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial.,” *Lancet*, vol. 359, no. 9319, pp. 1727–33, 2002.
8. D. Cunningham *et al.*, “Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer,” *N Engl J Med*, vol. 355, no. 1, pp. 11–20, 2006.
9. D. Sebag-Montefiore *et al.*, “Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial,” *Lancet*, vol. 373, no. 9666, pp. 811–820, 2009.
10. H. Nelson *et al.*, “Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, no. 8, pp. 583–596, 2001.
11. P. J. Guillou *et al.*, “Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 365, no. 9472, pp. 1718–1726, 2005.
12. A. Jakobsen *et al.*, “Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial.,” *Acta Oncol.*, vol. 54, no. 10, pp. 1747–1753, 2015.
13. NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer,” *Version 1.2017*, 2016.

14. H. Nelson, N. Petrelli, A. Carlin, J. Couture, J. Fleshman, J. Guillem, et al., Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery, *J. Natl. Cancer Inst.* 93 (2001) 583–596.
15. T. Lehnert, M. Methner, A. Pollok, A. Schaible, U. Hinz, C. Herfarth, Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients, *Ann. Surg.* 235 (2002) 217–225.
16. R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger, C. Rödel, C. Wittekind, R. Fietkau, et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 1731–1740.
17. K. Tomizawa et al. / *International Journal of Surgery Case Reports* 31 (2017) 128–131
18. T. Yoh, K. Yamamichi, M. Oishi, R. Iwaki, and T. Motohiro, “[A case of effective neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced sigmoid colon cancer].,” *Gan To Kagaku Ryoho.*, vol. 38, no. 6, pp. 1021–1024, 2011.
19. M. Yoshitomi, H. Hashida, A. Nomura, S. Ueda, H. Terajima, and N. Osaki, “[A case of locally advanced sigmoid colon cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy].,” *Gan To Kagaku Ryoho.*, vol. 41, no. 9, pp. 1175–1178, 2014.
20. H. Mizukami, Y. Yoshizawa, S. Sasaya, H. Nemoto, K. Maezawa, and Y. Sanada, “[A case of advanced colon cancer invading the rectum effectively treated with chemoradiation therapy before surgery].,” *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 34, no. 6, pp. 953–956, 2007.
21. M. Cukier *et al.*, “Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: A single institution experience,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 38, no. 8. pp. 677–682, 2012.
22. S. Burton *et al.*, “MRI identified prognostic features of tumors in distal sigmoid, rectosigmoid, and upper rectum: Treatment with radiotherapy and chemotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 65, no. 2, pp. 445–451, 2006.
23. Dehal, A., Graff-Baker, A.N., Vuong, B. et al. *J Gastrointest Surg* (2017).
24. M. Karoui *et al.*, “Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial—the PRODIGE 22--ECKINOXE trial.,” *BMC Cancer*, vol. 15, p. 511, 2015.

## ANEXO I – CLASSIFICAÇÃO TNM

**Table 1. Definitions for T, N, M**

**Primary Tumor (T)**

- TX Primary tumor cannot be assessed  
 T0 No evidence of primary tumor  
 Tis Carcinoma *in situ*: intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)  
 T1 Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)  
 T2 Tumor invades the muscularis propria  
 T3 Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues  
 T4 Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure  
 T4a Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)  
 T4b Tumor directly invades or is adheres to adjacent organs or structures

**Regional Lymph Nodes (N)**

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed  
 N0 No regional lymph node metastasis  
 N1 One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring  $\geq 0.2$  mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative  
 N1a One regional lymph node is positive  
 N1b Two or three regional lymph nodes are positive  
 N1c No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolonic, or perirectal/ mesorectal tissues  
 N2 Four or more regional lymph nodes are positive  
 N2a Four to six regional lymph nodes are positive  
 N2b Seven or more regional lymph nodes are positive

**Distant Metastasis (M)**

- M0 No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs  
 M1 Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified  
 M1a Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis  
 M1b Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis  
 M1c Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
IVC	Any T	Any N	M1c

**Fonte:** NCCN Guidelines Version 1.2018 Staging Colon Cancer

## ANEXO II – ESCALA DE CAPACIDADE FUNCIONAL

<b>PERFORMANCE STATUS</b>	<b>PACIENTE</b>
PS 0	Atividade normal
PS 1	Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal
PS 2	Fora do leito mais de 50% do tempo
PS 3	No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos
PS 4	Preso ao leito

**Fonte:** Controle de sintomas e cuidados paliativos de criança: condutas do INCA. Publicada na Revista Brasileira de Cancerologia 2000; v.46, n.2, p.137-45; e do Controle de sintomas do câncer avançado em adulto: normas e recomendações do INCA/MS. Publicada na Revista Brasileira de Cancerologia 2000; v.46, n.3, p.243-56, coordenada pela Doutora Claudia Burlá.

## **ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM CÂNCER DE CÓLON LOCALMENTE AVANÇADO: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição e teve diagnóstico de um tipo de câncer chamado adenocarcinoma de cólon. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

#### **PROPÓSITO DA PESQUISA**

A pesquisa tem como objetivo relatar um caso raro de resposta completa a quimioterapia realizada antes da cirurgia.

#### **BENEFÍCIOS**

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse

tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

### **TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS**

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa.

### **BASES DA PARTICIPAÇÃO**

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

### **ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES**

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você

terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para Igor Ferreira Pacheco, no telefone **(021) 3207-1161** de segunda a sexta, de 8:00 a 17:00 hs. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

## CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor e/ou meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/   / Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/   / Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/   / Data
---	---------------