

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Mestrado

Artigo de Revisão Bibliográfica

O TRATAMENTO CONSERVADOR DA FIBROMATOSE AGRESSIVA

Sílvia Alexandra Cabral Duarte

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Porto, 2015

O TRATAMENTO CONSERVADOR DA FIBROMATOSE AGRESSIVA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Sílvia Alexandra Cabral Duarte

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: *sicduarte@gmail.com*

Orientador: Dr. Pedro Filipe Ferreira Cardoso

Assistente hospitalar graduado do Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar do Porto, EPE - Hospital de Santo António

Assistente convidado de Ortofisiatria do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Afiliação: Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Agradecimentos

Uma palavra de agradecimento ao Dr. Pedro Cardoso, pela orientação, dedicação e contributo prestados para a concretização deste projeto.

Aos pais e irmã pelo apoio incondicional ao longo destes 6 anos.

Aos amigos e futuros colegas pelo companheirismo prestado em campo de batalha.

Índice

1. Resumo.....	5
2. Abstract	6
3. Introdução.....	7
4. Metodologia	9
5. Discussão do Tratamento Conservador	10
5.1. Vigilância Clínica e Imagiológica.....	10
5.2. Tratamento Médico	12
5.2.1. Fármacos citotóxicos (quimioterapia).....	12
5.2.2. Fármacos não-citotóxicos.....	14
5.2.2.1. AINEs	14
5.2.2.2. Hormonoterapia	15
5.2.2.3. Terapia dirigida a alvo: inibidores da tirosina cinase	16
5.3. Radioterapia	18
6. Conclusão	19
7. Referências Bibliográficas	22

1. Resumo

A fibromatose agressiva é um tumor benigno do tecido conjuntivo do músculo, fáscia e estruturas aponevróticas, que apresenta um crescimento lento, um comportamento localmente agressivo e recidivas frequentes após exérese cirúrgica. Apesar de não apresentar um potencial metastático e a mortalidade da doença extra-abdominal ser rara, as repercussões na morbidade podem ser notórias. Cursa habitualmente com dor e limitação física marcantes, o que é indicação para tratamento ativo.

Não existe consenso na comunidade médica quanto ao tratamento ideal. A cirurgia tem sido considerada o tratamento *standard*, opinião que recentemente tem sido abandonada pela morbidade que a ressecção cirúrgica com margens livres de doença pode implicar e perante as elevadas taxas de recidiva após ressecção. A história natural do tumor caracteriza-se pela sua imprevisibilidade, verificando-se casos de progressão apesar da otimização do tratamento locorregional e outros de doença estável em que, sob a máxima *primum non nocere*, uma atitude vigilante é suficiente. A radioterapia e várias terapias sistémicas, incluindo a quimioterapia, hormonoterapia, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e inibidores da tirosina cinase são usados no tratamento médico da fibromatose agressiva isoladamente ou como adjuvantes. No entanto, por apresentarem efeitos adversos potencialmente severos, é necessária uma ponderação prudente dos benefícios versus morbidade, especialmente pela escassez de estudos controlados capazes de comprovar os seus benefícios clínicos e compara-los entre si.

Este artigo apresenta uma revisão do estado da arte do tratamento não-cirúrgico da fibromatose agressiva, enquadrado por uma breve menção à história natural da doença e aos fatores de mau prognóstico para recidiva após cirurgia.

Palavras-chave

Fibromatose agressiva, tumor desmoide, tratamento conservador, vigilância clínica e imagiológica, tratamento cirúrgico

2. Abstract

Agressive fibromatosis is a benign tumor of the muscle's conjuntive tissue, fascia and aponevrotic structures, which present a slow growth, a local aggressive behaviour and frequent relapses after cirurgic excision. In spite of not presenting a metastatic potential and the rare mortality of extra-abdominal disease, the morbity repercussions are notorious. It usually is accompanied by pain and physical limitations, which are an indication to active treatment.

The medical comunity does not agree in which is the ideal treatment. Cirurgy has been considered has the standard treatment until very recently due to the morbidity and high recurrence rates of aggressive fibromatosis. The tumor's natural history is known by its unpredictability. There are cases of tumoral growth although the optimized locoregional treatment, and others of stable disease, in which accordingly to the philosophy *primum non nocere*, a vigilant attitude is enough. Radiation therapy and various systemic therapies including chemotherapy, hormonal therapy, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), have also been used in the treatment of extra-abdominal desmoid tumors, either isolated or as adjuvante therapy. However, all of these options have potentially serious adverse effects, and their potential benefit should be balanced against their morbidity, especially since they are being considered for a benign tumor.

This aticle presents a revision of the non cirurgical treatment of the aggressive fibromatosis, introduced by a short mention to the natural history of the disease and to its bad pragonosis factos to the post cirurgical recurrence.

Key-words

Agressive fibromatosis, desmoid tumor, conservative treatment, clinical and imagiologic follow-up, surgical treatment

3. Introdução

A fibromatose agressiva, um tumor desmoide, é uma neoplasia benigna, originária do tecido conjuntivo do músculo, fáscia e estruturas aponevróticas, caracterizada por marcada proliferação fibroblástica. Trata-se de uma neoplasia rara, representando menos de 3% de todos os tumores de tecidos moles, cuja incidência ronda os 3-4 casos/ 1,000,000 indivíduos (1). Ainda que descrito em crianças, a maioria dos casos ocorre entre os 15 e os 60 anos, com um pico de incidência dos 25 aos 35 anos, assistindo-se a uma preponderância em mulheres num ratio de 2:1 (2).

A sua classificação baseia-se na localização que assumem e dividem-se em: tumores desmoides abdominais (da parede abdominal anterior); tumores desmoides intra-abdominais (mesentéricos, intraperitoneais e retroperitoneais); e tumores desmoides extra-abdominais (localizam-se com mais frequência nos membros, cintura escapular e pélvica, pescoço e parede torácica). Contrariamente aos tumores desmoides intra-abdominais, que surgem em 10-30% dos doentes com polipose adenomatose familiar (PAF) (3), os tumores extra-abdominais e abdominais são tipicamente esporádicos, tendo sido sugeridos vários fatores de risco como cirurgia prévia, trauma e exposição a estrogénios, nomeadamente durante a gravidez (4) (5).

Apesar de não apresentar um comportamento metastático, a história natural da fibromatose agressiva é imprevisível e varia num amplo espectro. Enquanto que alguns tumores são assintomáticos e têm uma taxa de crescimento estável, outros são sintomáticos na sua apresentação (dor ou limitação funcional) e localmente agressivos. A progressão natural destes tumores é autolimitada, com estudos a demonstrarem que 89% dos casos progridem rapidamente nos dois primeiros anos de vigilância para menos do dobro do seu tamanho original (2), cessando posteriormente o seu crescimento na maioria dos doentes (6). Foram mesmo descritos casos de regressão espontânea (1) (7) (8) (9). As taxas de recidiva podem variar de 24 a 77%, independentemente da modalidade terapêutica usada (3). Esta tendência recidivante coloca o seu controlo local no cerne da discussão sobre qual a melhor abordagem terapêutica.

Ainda que não estejam descritos na literatura casos de metastização linfática ou à distância, identificaram-se casos de doença multicêntrica e de recidiva/ reativação em áreas distintas da localização primária do tumor. A doença multicêntrica define-se como a presença de doença em mais do que um local no momento do diagnóstico. Tendencialmente localizam-se na mesma região anatómica, sendo possível que muitos casos de recidiva de lesões primárias na mesma região correspondam a doença multicêntrica clinicamente não aparente no diagnóstico inicial (1).

A mortalidade é rara, tendo sido relatada em cenários de compressão ou invasão de estruturas vitais, nomeadamente em tumores da cabeça, do pescoço e intra-abdominais. A taxa de sobrevida aos 5 anos é superior a 90% (10).

A cirurgia é considerada a opção de tratamento clássica da fibromatose agressiva. Na cirurgia oncológica é fulcral garantir uma resseção completa com margens negativas (resseção R0) para diminuir o risco de recidiva. No entanto, em neoplasias benignas com elevada capacidade de invasão de estruturas adjacentes e altas taxas de recidiva, como é o caso, alcançar tal objetivo pode implicar resseções alargadas com elevada morbidade pós-cirúrgica. Foi descrito que cerca de 44% a 61% das cirurgias com intuito curativo teriam margens positivas microscópicas, ou seja, resseções R1 (11).

Alguns estudos retrospectivos demonstraram que resseções R1 eram preditivas de um aumento do risco de recidiva local (4), enquanto outros falharam na demonstração de tal significância na probabilidade de recidiva e na sobrevida (12) (13) (7). Perante a controvérsia gerada na clara determinação do valor prognóstico de uma resseção R0, surgem opções alternativas de índole conservadora que questionam a posição da cirurgia como tratamento de primeira linha. Uma atitude expectante, de vigilância, pode mesmo ser a ideal quando os danos funcionais e estéticos da intervenção suplantam os da evolução natural do próprio tumor. Destacam-se outros tratamentos conservadores como a radioterapia, a quimioterapia, os agentes não-citotóxicos, como os inibidores da COX-2 e os anti-estrogénios, e a inibidores da tirosina cinase (imatinib e sorafenib).

Atualmente a comunidade científica carece de um consenso sobre o tratamento *standard* da fibromatose agressiva, onde a escassez de doentes, os tratamentos heterogéneos e a carência de grandes estudos potenciam o desafio que este constitui para os clínicos.

Não obstante, para a seleção da abordagem terapêutica mais adequada é fundamental que se proceda à estratificação dos doentes, baseada em fatores de prognóstico de recidiva de doença. A localização e o tamanho do tumor e a presença de doença macroscópica nas margens cirúrgicas (R2) são os principais fatores preditores de sobrevida sem recidiva de doença. Não se tendo verificado uma diferença estatisticamente significativa entre margens cirúrgicas R1 *versus* R0, poder-se-ia considerar a adoção de um tratamento o menos invasivo possível (7). Esta última conclusão não é consensual (14) (15).

Mostrou-se que a idade do doente superior a 37 anos está estatisticamente associada a um maior período de sobrevida livre de doença, comparativamente a idades inferiores (7). Quanto à localização, os tumores de pior prognóstico são os dos membros, nomeadamente os mais distais, enquanto tumores da cabeça, pescoço e tronco terão o melhor prognóstico (12) (7). Acredita-se que a localização seja o preditor

de recidiva local mais importante (16). Tumores com uma dimensão superior a 7cm estão também associados a pior prognóstico (7).

A fibromatose agressiva pode surgir num contexto de polipose adenomatosa familiar, ou num contexto esporádico. A forma familiar é caracterizada por mutações germinativas inativadoras do gene APC. Já a forma esporádica está frequentemente associada a mutações somáticas ativadoras do gene CTNNB1 que levam à acumulação da β -catenina (17). Estudos recentes indicam que aproximadamente 85% dos tumores desmoides esporádicos apresentam mutações da β -catenina, concretamente três mutações distintas: T41A, S45F e S45P (18).

Lazar et al. (19) descobriram que a mutação S45F é o fator preditivo mais importante de recidiva após ressecção cirúrgica do tumor primário. Dômont et al. (20) constataram que a taxa de recidiva aos 5 anos era significativamente superior em doentes com mutações no gene CTNNB1, inferindo-se que mutações neste gene têm uma relevância prognóstica no comportamento biológico da fibromatose agressiva.

4. Metodologia

Para a realização deste artigo de revisão procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica tendo como base de dados os motores de busca PubMed (pubmed.gov), Science Direct (sciencedirect.com) e Google Scholar (scholar.google.pt). As palavras-chave usadas foram: “aggressive fibromatosis”; “desmoid tumor”; “aggressive fibromatosis conservative treatment”; “aggressive fibromatosis review”; “aggressive fibromatosis chemotherapy”; “aggressive fibromatosis radiotherapy”. A bibliografia engloba publicações datadas entre 2000 e 2015. Foram selecionados artigos de revisão e artigos científicos originais adequados ao tema proposto, tendo como base a evidência apresentada e o fator de impacto da revista da publicação. Outros artigos foram adicionados à seleção utilizando a opção “Related articles” e através das citações e referências bibliográficas dos artigos principais.

5. Discussão do Tratamento Conservador

Atualmente a abordagem da fibromatose agressiva não é consensual, no entanto a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e individualizada é uniforme na comunidade científica. Tal abordagem tem como objetivo a identificação de métodos capazes de prever o comportamento biológico do tumor individualmente. Dado o curso natural imprevisível destes tumores, a determinação de critérios clínicos e moleculares que definam o risco de recidiva local após excisão cirúrgica particularizando caso a caso, permite a seleção da melhor estratégia terapêutica, que pode passar pela simples observação à cirurgia, radioterapia ou tratamento médico.

5.1. Vigilância Clínica e Imagiológica

O tratamento cirúrgico é a melhor oportunidade para um período livre de recidiva a longo prazo, no entanto a sobrevida livre de doença observado durante o follow-up não é estatisticamente superior com a ressecção cirúrgica, comparativamente à conduta expectante. Estes resultados apurados tanto em tumores primários, como na doença em progressão, sugerem que a vigilância *versus* cirurgia não coloca os doentes numa posição de maior risco de progressão ou recidiva (21).

Uma abordagem não-invasiva pode ser adotada inicialmente para avaliação da velocidade de crescimento tumoral, evitando-se assim um tratamento excessivo. Alternativamente, pode ser adotada como opção terapêutica na tentativa de evitar a cirurgia quando esta se mostra mais prejudicial que o próprio tumor, tendo como objetivo primário a preservação da função.

É viável em casos selecionados, preferencialmente em tumores sem fatores de mau prognóstico, assintomáticos, com baixa taxa de progressão e cuja localização não comprometa a vida do doente por efeito de massa sobre estruturas adjacentes (pex.: pescoço) ou pelo risco de mutilação (pex.: adjacente a nervos ou vasos). Em tumores localmente avançados ou localizados na região poplíteia, pela elevada taxa de recidiva, e na região mesentérica, pela inoperabilidade, a cirurgia deve ser evitada, sendo a conduta expectante ou o tratamento sistémico as abordagens de primeira linha (22).

Bonvalot et al. (16) mostraram não haver uma diferença significativa na taxa de sobrevida livre de doença aos 3 anos entre estratégias não cirúrgicas (tratamento médico ou conduta expectante) e ressecções R0. Em contraste, a ressecção cirúrgica R1 ou R2 mostrou um impacto deletério na sobrevida estatisticamente significativo, comparativamente à ressecção R0 ou a estratégias não-cirúrgicas. Este

continua a ser um tema fraturante na comunidade médica, já que outros estudos reportaram não haver uma correlação clara entre o *status* das margens cirúrgicas e o potencial de recidiva tumoral, tendo sido relatadas elevadas taxas de recidiva, mesmo após resseções R0 (15) (22). Tal pode ser explicado pelo facto do próprio ato cirúrgico ser um fator de risco para a proliferação de células tumorais. Patel e Benjamin reforçam a ideia de que a cirurgia deve ser sempre ponderada tendo presente que as recidivas tendem a ser mais frequentes e agressivas após cada intervenção cirúrgica (23).

Briand et al. (24) durante o follow-up clínico e imagiológico (ressonância magnética nuclear bianual) de 55 doentes durante 10 anos a quem foi implementada uma conduta expectante, verificaram que a tendência geral foi para a estabilização espontânea do crescimento tumoral. Oitenta e cinco por cento dos tumores foram considerados não-progressivos até ao fim do período de follow-up, sendo que metade desses tinham estabilizado no primeiro ano. O crescimento após estabilização foi esporádico, tendo sido registado em dois doentes (4%). Fiore et al. (25), num estudo semelhante com uma população de 142 doentes, registaram uma taxa de sucesso da conduta expectante de 69%.

À semelhança de Braind et al., Colombo et al. (9) também observaram um tempo médio para estabilização da doença de cerca de 1 ano e Barbier et al. (22) relataram um tempo médio de 14 meses. Assim, os doentes que seguem uma estratégia conservadora com bons resultados durante mais de um ano têm elevada probabilidade de conseguir conviver com a doença de forma segura.

Conclui-se, então, que a atitude conservadora é uma abordagem válida no tratamento da fibromatose agressiva primária ou recidivante, evitando-se, assim, a morbilidade associada à cirurgia e/ou radioterapia. A tendência é para a estabilização espontânea do crescimento tumoral nos primeiros anos após o diagnóstico, o que justifica as elevadas taxas de sucesso desta conduta.

A ausência de marcadores clínicos ou biológicos capazes de predizer o comportamento tumoral dificulta a seleção da melhor estratégia inicial. A conduta expectante surge assim como uma abordagem útil ao permitir a adequação do tratamento à evolução que o tumor vai apresentando. Paralelamente á adoção desta conduta é indispensável uma vigilância clínica e imagiológica cautelosa, preferencialmente por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), para a deteção atempada de doença em progressão e para a mudança da estratégia terapêutica em conformidade.

5.2. Tratamento Médico

O tratamento médico tem sido usado com sucesso no tratamento de doentes com fibromatose agressiva inoperável ou que recidiva após a aplicação de modalidades tradicionais, como a cirurgia e a radioterapia. Existem opções citotóxicas, onde se destacam a doxorrubicina, o metrotexato, a vinblastina e a vinorelbina, e não-citotóxicas, como os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), dentro dos quais os inibidores da COX-2 têm ganho destaque progressivo, a hormonoterapia e os inibidores da tirosina cinase.

5.2.1. Fármacos citotóxicos (quimioterapia)

Teoricamente, lesões benignas de crescimento lento e sem potencial metastático não deveriam responder à quimioterapia. No entanto, apesar do seu comportamento biológico caracterizado por um *turnover* celular baixo, a fibromatose agressiva tem mostrado respostas positivas a vários esquemas de quimioterapia. Existem controvérsias quanto à combinação ideal a usar, mas dada a sua natureza benigna, é prudente a prescrição do tratamento mais eficaz com o mínimo de efeitos laterais possível.

Os agentes citotóxicos têm sido usados em tumores localmente agressivos inoperáveis ou cuja ressecção R0 não seja viável, em tumores sintomáticos, em doença residual após cirurgia e, ainda que raramente, como terapia neoadjuvante com o objetivo de facilitar a ressecção cirúrgica através do redução das dimensões do tumor. Por outro lado, caso se trate de um tumor que não comprometa estruturas vitais, assintomático, e com taxas de crescimento lentas, os agentes citotóxicos com efeitos laterais severos previsíveis devem ser evitados como tratamento inicial (26). A resposta da fibromatose agressiva à quimioterapia surge sobretudo pela estabilização do crescimento tumoral e pelo alívio sintomático, sendo a regressão da doença ocasional. Esta é particularmente útil em idade pediátrica, quando não é possível o controlo local ou como tratamento de ponte até que a maturação esquelética seja alcançada e a radioterapia seja então uma opção viável (1).

Os esquemas de quimioterapia convencionais são tipicamente administrados em doses baixas durante um longo período de tempo, sendo a duração do tratamento limitado pela toxicidade limitada. Frequentemente assiste-se a uma lenta redução das dimensões do tumor que se prolonga após a descontinuação da quimioterapia. Tal sugere que esta seja eficaz na inibição dos sinais de proliferação tumoral, justificando a regressão prolongada e contínua.

O *French Sarcoma Group* (27) publicou recentemente um estudo com a maior série de doentes tratados com esquemas citotóxicos, onde foi obtido um benefício clínico em 80% dos casos tratados, quer por doença progressiva, quer por doença recidivante. Em 45% desses doentes o benefício clínico foi duradouro, não tendo sido necessários quaisquer tratamentos adicionais num prazo de follow-up de 36 meses. A combinação de metotrexato com vinblastina foi a mais comumente usada, conseguindo-se estabilizar a doença em cerca de 2/3 dos doentes. Os regimes que incluíram antraciclinas obtiveram, comparativamente, uma taxa de resposta superior, no entanto não se observaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao tempo de progressão livre de doença, e a toxicidade, nomeadamente cardíaca, foi mais marcada. Na série de Camargo et al. (28) também os esquemas baseados em antraciclinas mostraram ser os mais eficazes. Constantinidou et al (29) testaram a doxorubicina lipossomal peguilada como alternativa à doxorubicina, tendo obtido resultados promissores. Esta apresentou um perfil de eficácia semelhante, mas com menor toxicidade associada. van der Hul et al. (30) apontaram como principais complicações eritema e mucosite, facilmente geridas conservadoramente. Por estas razões a doxorubicina lipossomal peguilada é considerada por muitos o agente citotóxico de escolha.

Montgomery et al. (31) demonstraram a eficácia da combinação metotrexato com vinblastina em doentes pediátricos e adultos, com 14 de 16 doentes a apresentarem uma resposta clínica positiva. No entanto, verificou-se que a resposta radiográfica não foi tão robusta como a resposta clínica, ou seja, a eficácia na resolução de sintomas clínicos, por vezes incapacitantes, é superior à capacidade de *downsizing* do tumor. A neurotoxicidade associada à vinblastina foi o efeito lateral mais comum, tendo sido registado em 5 doentes. A troca de vinblastina por vinorelbina permitiu a reversão da neurotoxicidade, sem interferir com a eficácia do esquema terapêutico. Perante o observado, torna-se lógica a hipótese de optar pela vinorelbina para esquemas de 1ª linha.

Recentemente Yoon et al (32) avaliaram a eficácia de um esquema de metotrexato *per os* em monoterapia, tipicamente utilizado na artrite reumatoide, no tratamento da fibromatose agressiva em doentes pós-cirúrgicos com ressecções R1. Foram documentadas taxas de eficácia, considerada como ausência de recidiva local, de 83.4%. Os principais efeitos laterais registados foram sintomas gastrointestinais e hepatotoxicidade, não comprometendo a continuidade do tratamento. Apesar de ser sugerido que o metotrexato oral é uma opção eficaz, de administração cómoda e não invasiva e com baixo perfil de toxicidade, trata-se de um estudo com uma amostra reduzida (11 doentes) e com um período de follow-up demasiado curto para se retirarem elações definitivas.

A perfusão isolada de membro veio obviar a toxicidade sistémica da quimioterapia para o tratamento de uma doença localizada, como a fibromatose agressiva. Ela é usada no tratamento

neoadjuvante de tumores das extremidades, em doentes sintomáticos e com indicação para tratamento cirúrgico. Tal cenário ocorre em casos de doença localmente avançada, cuja ameaça a estruturas vitais do membro, como vasos e nervos, obrigaria a cirurgia mutilante ou mesmo a amputação. Ainda que anteriormente aparentemente ineficaz, este método adquiriu eficácia no tratamento da fibromatose agressiva quando foi adicionado, ao esquema citostático base, fator de necrose tumoral α (TNF- α) (33). Atualmente, o tratamento *limb-saving standard* recomendado na Europa baseia-se em esquemas combinados de TNF- α e melfalano, capazes de evitar a amputação em 89% dos doentes em risco (34).

5.2.2. Fármacos não-citotóxicos

5.2.2.1. AINEs

A introdução dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) no tratamento da fibromatose agressiva ocorreu após a observação inesperada da regressão total de um tumor desmóide do esterno num doente a fazer indometacina para a pericardite secundária à radioterapia a que se encontrava sujeito (18). Desde então, uma variedade de AINEs têm sido testados no tratamento da fibromatose agressiva, nomeadamente a indometacina, o sulindac e os inibidores da COX-2, como o meloxicam. Ao contrário da quimioterapia, os AINEs são bem tolerados, acessíveis e com uma toxicidade desprezível, pelo que são considerados como tratamento de primeira linha na fibromatose agressiva localmente avançada, irressecável e assintomática (18).

A COX-2 pertence à família das enzimas ciclooxygenases, responsáveis pela regulação da conversão de ácido araquidónico em prostaglandinas (17). A COX-2 encontra-se expressa em vários tecidos tumorais. Poo et al. (35) mostraram que a COX-2 é expressa na maioria dos tumores desmóides e Kundu et al. (36) comprovaram que a sua atividade contribui para a tumorigénese pela inibição da apoptose, estimulação da angiogénese e pela modulação da proliferação celular através do aumento da expressão de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Estas considerações tornam a COX-2 num atrativo alvo terapêutico na fibromatose agressiva.

A nível biológico, também é notório o papel desempenhado pela COX-2 na patogénese dos tumores desmóides, justificado pela redução do seu tamanho *in vivo*. Comparativamente, com os inibidores não seletivos da COX apenas foi alcançada inibição da proliferação de células desmóides *in vitro*. Esta realidade torna os inibidores da COX-2 uma terapêutica mais promissora que os AINEs não seletivos (37). Adicionalmente a inibição seletiva oferece um perfil de menor toxicidade gastrointestinal (26).

Nishida et al. (37), a partir de uma amostra de 20 doentes com fibromatose agressiva extra-abdominal tratados com meloxicam, observaram que 95% dos casos apresentaram estabilização da doença ou resposta parcial ou total, segundo a avaliação RECIST, sem necessidade de cirurgia adicional. Apesar da pequena amostra, estes resultados são consistentes com o descrito noutras pequenas séries e casos clínicos. (35) (26)

Sabe-se que os casos de fibromatose agressiva esporádica frequentemente estão associados a mutações somáticas da β -catenina da via de sinalização Wnt, que se crê ser responsável pela desregulação da capacidade invasiva dos fibroblastos (38). A atividade do TGF β (transforming growth factor - β) ao estimular a transcrição de genes mutados da β -catenina, associa-se à proliferação patológica de miofibroblastos, acreditando-se que seja uma peça fundamental no mecanismo de gênese tumoral da fibromatose agressiva. (39)

Mignemi et al. (39) avaliaram a presença de algumas moléculas sinalizadoras da família do TGF β em 27 casos de fibromatose agressiva, comparando-os com tecido cicatricial (uma proliferação miofibroblástica reativa) e com tecido fibroso não proliferativo. O estudo tinha como intuito a identificação de marcadores úteis na distinção entre proliferação miofibroblástica reativa, como o que ocorre no tecido cicatricial, e proliferação neoplásica, que caracteriza a fibromatose agressiva. Distinção particularmente útil na avaliação das margens da ressecção cirúrgica de tumores recidivantes. Concluiu-se que a forma ativada do recetor kinase 1 do TGF β estava presente em todos os tumores desmoides, em menos de 1/3 das amostras de tecido cicatricial em formação e em nenhum tecido fibrótico quiescente. Níveis elevados de COX-2 foram igualmente observados mais frequentemente em tumores desmoides, compatível com estudos anteriores (37) (17). Foi também estabelecida uma correlação direta entre a atividade do TGF β e o aumento da expressão da COX-2 na fibromatose agressiva, tornando-os marcadores auxiliares no diagnóstico de fibromatose agressiva (39). É através de um melhor entendimento das vias de sinalização ativas na fibromatose agressiva que se alcança uma completa compreensão do potencial, não só diagnóstico, mas terapêutico do tratamento médico dirigido a alvos.

5.2.2.2. *Hormonoterapia*

A base para a terapia anti-hormonal partiu de observações clínicas da história natural da doença, sugestivas da estimulação do crescimento tumoral pelos estrogénios. São exemplos a constatação de incidências mais elevadas de tumores desmoides em mulheres, nomeadamente durante a gravidez e a regressão tumoral espontânea após a menopausa.

Quanto à expressão de recetores hormonais, os recetores α de estrogénio e os recetores de progesterona não estão presentes, ao contrário dos recetores β de estrogénio que são ubiqüitários em tecidos fibrosos e miofibroblásticos, e portanto, estão virtualmente expressos em todos os tumores desmoides, ainda que apenas um grupo restrito de doentes responda a terapias anti-hormonais (39) (40). Não foi observada nenhuma associação entre a expressão dos recetores e o género ou idade do doente (41).

Um dos anti-androgénios mais comumente usado é o tamoxifeno (18). Segundo Hansmann et al. (42) a taxa de regressão tumoral com tamoxifeno ronda os 15%-20%, com cerca de 25%-30% dos doentes a atingirem resolução sintomatológica com a estabilização da doença. Foi sugerido que altas doses de tamoxifeno (120-200 mg/dia) combinadas com AINES seriam mais eficazes que baixas doses de 10-40 mg/dia isoladamente, no entanto não existem estudos randomizados que suportem tal suposição.

A expressão de recetores da COX-2 e de recetores β de estrogénio foram documentados em múltiplos casos de fibromatose agressiva (43) (41), no entanto as taxas de resposta a terapias anti-estrogénicas e AINES são limitadas e imprevisíveis (39). A co-expressão dessas proteínas alvo pode justificar a resposta ao tratamento combinado com AINES e anti-estrogénios. As interações entre as vias de sinalização celular são complexas e, por vezes, redundantes, o que proporciona que distúrbios numa via sejam compensados por regulação positiva de outra via. Este facto pode não só explicar a menor eficácia das terapias quando usadas isoladamente, como também sugere que outras vias possam representar alvos adicionais para terapêuticas inibitórias na fibromatose agressiva (38).

5.2.2.3. Terapia dirigida a alvo: inibidores da tirosina cinase

O imatinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase que possui, para além da ação antagonista contra o oncogene bcr-abl, uma atividade inibitória dirigida a outras três classes de recetores da tirosina cinase: c-KIT, PDGFR- α e PDGFR- β . Em neoplasias em que o PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) e/ou o c-KIT são essenciais para a oncogénese é expectável uma resposta significativa ao inibidores da tirosina cinase. Por outro lado, em neoplasias em que estes recetores facilitam, mas não são essenciais para o crescimento tumoral, o imatinib isoladamente poderá ser parcialmente benéfico, podendo apresentar efeitos sinérgicos com outros agentes farmacológicos.

Contrariamente a outros tumores responsivos ao imatinib, como a leucemia mielóide crónica ou o GIST (gastrointestinal stromal tumour), na fibromatose agressiva a resposta observada é incerta (41).

Chugh et al. (44) num estudo com 51 doentes não candidatos a cirurgia foi alcançada uma resposta parcial ou completa em 6% dos doentes. A taxa de sobrevida livre de progressão aos 2 meses foi de 94%, aos 4 meses de 88% e após o primeiro ano de 66%. Os casos em estudo foram analisados para a expressão de mutações do c-KIT, PDGFR- α , PDGFR- β , AKT, APC e da β -catenina, não se tendo mostrado fatores preditores de resultados.

O *French Sarcoma Group* (45) obteve resultados sobreponíveis, apresentando uma taxa de resposta completa ao imatinib (400mg/dia) de 3%, uma taxa da resposta parcial de 9% e uma taxa de estabilização da doença em 83%, num total de 40 doentes com fibromatose agressiva irressecável, sintomática e localmente progressiva. A taxa de sobrevida livre de progressão aos 3 e 6 meses foi de 90% e 80%, respetivamente, descendo para os 55% ao fim de 2 anos. Estes resultados, embora inicialmente promissores, demonstraram o papel limitado do imatinib a longo prazo. A taxa de sobrevida geral foi de 95% e o tempo médio de progressão foi de 25 meses.

A identificação das tirosinas cinases sensíveis ao imatinib representa um passo crucial para o estudo de novas abordagens terapêuticas. A análise imunohistoquímica e por *west blot* de 7 casos, conduzida por Heinrich et al. (46), mostrou que todos os casos apresentavam uma forte expressão de PDGFR- β e ausência de expressão de c-KIT e PDGFR- α , não tendo sido encontradas mutações ativadoras no c-KIT, PDGFR- α ou PDGFR- β . Foi também reportada uma correlação direta entre o tempo médio de progressão e o nível plasmático de PDGFR- β . Tais descobertas sugerem que a sobre-expressão de PDGFR- β sem mutações ativadoras poderá ser o alvo envolvido na resposta da fibromatose agressiva ao imatinib e que o nível plasmático de PDGFR- β poderá ser usado como um marcador de eficácia de tratamento.

Dado o seu elevado custo, falta de informação sobre a toxicidade a longo prazo e ausência de estudos randomizados de avaliação do perfil risco/ benefício e de comparação com outros agentes farmacológicos, o imatinib não deve ser considerado um tratamento *standard*, mas uma opção de última linha reservada para o tratamento de doença recidivante ou refratária (18) (3) (47).

Gounder et al. (48) avaliaram a resposta de 26 doentes com fibromatose agressiva ao sorafenib, um inibidor multi-cinase com atividade contra a Raf cinase e vários recetores da tirosina cinase. Foi obtida uma taxa de resposta parcial em 25% dos casos, uma taxa de estabilização da doença em 70% e um caso de doença progressiva e morte (num doente com síndrome de Gardner). Em cerca de 70% dos doentes verificaram-se melhorias sintomáticas, nomeadamente redução da dor e ganho de mobilidade. Destacou-se a rapidez de instalação dos benefícios clínicos, tendo sido notórios dentro de duas semanas, rapidez essa não observada com o imatinib. Os autores reforçaram a necessidade de um estudo prospetivo randomizado para comparação do sorafenib com outros agentes no controlo da fibromatose agressiva.

5.3. Radioterapia

Tendo presente como objetivo primário a preservação da função, e perante a elevada taxa de recidiva após exérese cirúrgica, rondando os 40-80% (5), a radioterapia ganha destaque no controlo local da fibromatose agressiva em doentes com fatores de mau prognóstico para recidiva local. Kriz et al. (5) relatou uma taxa de controlo local de 79% durante um período médio de follow-up de 44 meses, concluindo que o papel da radioterapia se desenrola particularmente em dois cenários: radioterapia isolada em tumores inoperáveis; radioterapia pós-operatória em resseções R1 ou R2. Foi reportada uma taxa de sobrevida livre de doença aos 5 anos de 81%.

Nuyttens et al. (49) mostraram que doentes com tumores primários ou recidivantes apresentavam um controlo local da doença superior com cirurgia e radioterapia adjuvante ou radioterapia isolada, comparativamente com cirurgia isolada. Não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre o controlo local obtido com cirurgia e radioterapia adjuvante e o obtido com radioterapia isoladamente.

Keus et al. (50) num estudo prospetivo de 44 doentes com tumores desmoides inoperáveis reportaram uma taxa de controlo local aos 3 anos de 81,5% quando tratados com radioterapia numa dose de 56Gy. Durante os 3 anos de follow-up foi observada uma resposta completa, uma resposta parcial e estabilização da doença em 13,6%, 36,4% e 40,9%, respetivamente. A resposta à radioterapia foi lenta, verificando-se continuação da regressão mesmo após 3 anos. A resposta da fibromatose agressiva mostrou-se portanto lenta, mas satisfatória.

As *guidelines* da NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (51) sugerem que nas resseções com margens R1 uma vigilância cuidadosa seja a atitude mais indicada, visto que vários estudos defendem não haver uma diferença clara entre margens R0 ou R1 no desfecho da fibromatose agressiva (7) (52). O uso adjuvante de radioterapia ficaria reservado para casos em que se preveja que uma recidiva subsequente condicione um aumento significativo da morbilidade. Nos casos de margens R2, uma segunda tentativa de exérese do tumor é uma opção muitas vezes inviável pelo elevado potencial de morbilidade, pelo que devem ser abordados com doença irrisecável seguindo estratégias não-invasivas.

Eastley et al. (53) investigaram a abordagem atualmente adotada por 14 cirurgiões e 23 oncologistas membros do *British Sarcoma Group*, constatando que a radioterapia foi o tratamento de

escolha nos casos em progressão com envolvimento neurovascular (47%) e nos casos de recidiva após uma ressecção R0 (34%).

Relativamente às doses de radioterapia ideais, Kriz et al. (5) recomendam doses de 50-60 Gy para radioterapia adjuvante e doses de 55-65 Gy para tumores inoperáveis ou recidivantes, não se observando benefícios adicionais com doses superiores. Os efeitos secundários mais comumente observados são limitados à pele e ao tecido celular subcutâneo, nomeadamente fibrose, edema, ulceração e celulite, no entanto com o uso de doses superiores a 60 Gy, foram descritas parestesias, parestias, fraturas patológicas e transformação maligna secundária (1) (50).

6. Conclusão

A fibromatose agressiva é uma doença rara e heterogénea no seu comportamento clínico. Para o controlo local da doença é crucial uma abordagem multidisciplinar altamente individualizada, só assim é possível o seu alcance com o mínimo de morbilidade, assegurando a preservação da qualidade de vida do doente.

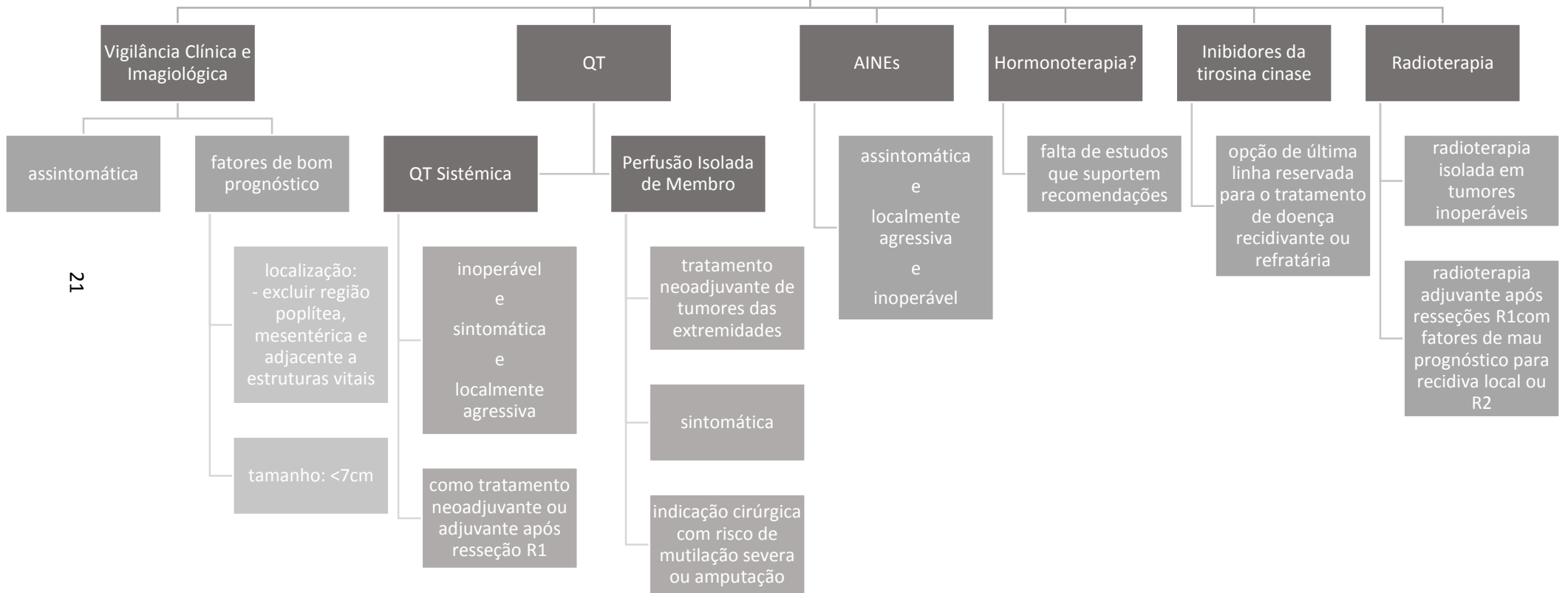
Apesar da estratégia de tratamento rumar em direção a uma abordagem conservadora de primeira linha, a cirurgia subsiste como o tratamento *standard* sempre que se prevê ser possível uma ressecção R0, com um resultado funcional e estético aceitável. Quando a cirurgia é inexequível ou resulta em ressecções com margens cirúrgicas positivas, várias questões se exurgem relativamente à melhor opção terapêutica a adotar. Tanto a radioterapia adjuvante, como a radioterapia isolada, se têm mostrado eficazes no controlo local doença, no entanto os efeitos secundários não são desprezíveis. Quanto ao tratamento sistémico, a combinação de hormonoterapia, como o tamoxifeno, e AINEs, nomeadamente os inibidores da COX-2, parece em alguns casos ser eficaz na estabilização da doença com uma toxicidade bem tolerada, ainda que as respostas sejam limitadas e imprevisíveis. Em casos de fibromatose agressiva inoperável que manifeste um crescimento localmente agressivo com repercussões sintomáticas ou que ponha em risco estruturas vitais, a quimioterapia poderá estar indicada. Atualmente defende-se que os esquemas mais eficazes incluem antraciclina, nomeadamente a doxorrubicina lipossomal peguilada pelo seu perfil de menor cardiotoxicidade quando comparado com a doxorrubicina. A combinação de metrotexato com vinorelbina (que veio substituir a vinblastina pela neurotoxicidade associada) é também um esquema popular com uma ação comprovadamente eficaz. Em doentes com tumores das extremidades incapacitantes, para quem a ressecção cirúrgica implicaria amputação do membro ou limitação funcional major, a perfusão isolada do membro usando esquemas combinados de TNF- α e melfalano é a opção de tratamento mais adequada. A terapia dirigida a alvo é um grupo farmacológico

ainda em desenvolvimento e, apesar de promissora, é considerada uma opção de segunda linha, também pelo seu elevado custo. Considerando a morbidade significativa da cirurgia e da radioterapia e a história natural da fibromatose agressiva, muitas vezes caracterizada por períodos prolongados de estabilidade ou mesmo regressão, é consensual a recomendação de uma conduta expectante em tumores assintomáticos, de crescimento indolente e fatores de bom prognóstico no que concerne ao local e à dimensão. Independentemente da opção tomada há que ter sempre presente que o resultado final ideal é aquele que oferece melhor qualidade de vida ao doente.

Dada a natureza benigna da fibromatose agressiva e a falta de clareza da relação risco-benefício das várias opções de tratamento, compete ao clínico munir os doentes de informação fidedigna sobre os riscos e benefícios de cada opção para as suas preferências sejam tidas em consideração na tomada da decisão final.

Concluindo, e tendo por base a súmula das indicações obtidas com a presente revisão bibliográfica, propõe-se de seguida um fluxograma aplicável no tratamento conservador da fibromatose agressiva.

Tratamento da Fibromatose Agressiva



7. Referências Bibliográficas

1. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Papaparaskeva KT, Galanis EC, Soucacos PN. Current trends in the management of extra-abdominal desmoid. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006 Abril; 4(21).
2. Molloy AP, Hutchinson B, O'Toole GC. *Extra-Abdominal Desmoid Tumours: A Review of the Literature*. Sarcoma - Hindawi Publishing Corporation. 2012.
3. Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Annals of Oncology*. 2012 Março; 23(3): p. 562–569.
4. Kuçuk L, Kecebi B, Sabah D, Yuceturk G. Aggressive fibromatosis: evaluation of prognostic factors and outcomes of surgical treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014; 48(1): p. 55-60.
5. Kriz J, Eich HT, Haverkamp U, Seegenschmiedt MH, Heide J, Bruns F, et al. Radiotherapy Is Effective for Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis) – Long-Term Results of a German Multicenter Study. *Oncol Res Treat*. 2014: p. 255–260.
6. Nakayama T, Tsuboyama T, Toguchida J, Hosaka T, Nakamura T. Natural course of desmoid-type fibromatosis. *J Orthop Sci*. 2008; 13: p. 51-55.
7. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay J, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic Factors Influencing Progression-Free Survival Determined From a Series of Sporadic Desmoid Tumors: A Wait-and-See Policy According to Tumor Presentation. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(26): p. 3553–3558.
8. Gronchi A, Colombo C, Le Péchoux C, Dei Tos AP, Le Cesne A, Marrari A, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm – a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014: p. 578–583.
9. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, Palassini E, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: Surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *European Journal of Cancer*. 2015: p. 186-192.
10. Hosalkar HS, Fox EJ, Delaney T, Torbert JT, Ogilvie CM, Lackman RD. Desmoid Tumors and Current Status of Management. *Orthop Clin N Am*. 2006; 37: p. 53 – 63.
11. Mehrotra AK, Sheikh S, Aaron AD, Montgomery E, Goldblum JR. Fibromatoses of the extremities: clinicopathologic study of 36 cases. *J Surg Oncol*. 2000: p. 291-296.
12. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, Binh MB, Kantor G, Kind M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: A review. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2009; 35: p. 129–134.

13. Shido Y, Nishida Y, Nakashima H, Katagiri H, Sugiura H, Yamada Y, et al. Surgical treatment for local control of extremity and trunk desmoid tumors. *Arch. Orthop.* 2009; 126: p. 929–933.
14. Bertani E, Testori A, Chiappa A, Misitano P, Biffi R, Viale G, et al. Recurrence and prognostic factors in patients with aggressive fibromatosis. The role of radical surgery and its limitations. *World Journal of Surgical Oncology.* 2012: p. 184-191.
15. Gronchi PG, Casali L, Mariani S, Lo Vullo M, Colecchia L, Lozza R. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol.* 2003: p. 1390-7.
16. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, Rimareix F, Missenard G, Oberlin O, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *EJSO.* 2008: p. 462-468.
17. Signoroni S, Frattini M, Negri T, Pastore E, Tamborini E, Casieri P, et al. Cyclooxygenase-2 and Platelet-Derived Growth Factor Receptors as Potential Targets in Treating Aggressive Fibromatosis. *Clin Cancer Res.* 2007 Setembro: p. 5034-5040.
18. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid Tumors: Clinical Features and Treatment Options for Advanced Disease. *The Oncologist.* 2011; 16: p. 682– 693.
19. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, al. e. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol.* 2008: p. 1518 –1527.
20. Dômont J, Salas S, Lacroix L, al. e. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: A potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer.* 2010: p. 1032–1036.
21. Honeymana JN, Theilen TM, Knowles MA, McGlynn MN, Hameedb M, Meyers P, et al. Desmoid fibromatosis in children and adolescents: A conservative approach to management. *Journal of Pediatric Surgery.* 2013: p. 62-66.
22. Barbier O, Anract P, Pluot E, Larousserie F, Sailhan F, Babinet A, et al. Primary or recurring extra-abdominal desmoid fibromatosis: Assessment of treatment by observation only. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery Research.* 2010 Julho: p. 884-889.
23. Patel S, Benjamin R. Desmoid Tumors Respond to Chemotherapy: Defying the Dogma in Oncology. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.* 2006 Janeiro 1: p. 11-12.
24. Briand S, Barbier O, Biau D, Bertrand-Vasseur A, Larousserie F, Anract P, et al. Wait-and-See Policy as a First-Line Management for Extra-Abdominal Desmoid Tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 2014: p. 631-8.

25. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le P'echoux C, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009 Setembro: p. 2587-93.
26. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Urakawa H, Arai E, Ishiguro N. Transition of Treatment for Patients with Extra-Abdominal Desmoid Tumors: Nagoya University Modality. *Cancers*. 2012 Fevereiro: p. 88-99.
27. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, Chevreau C, Marec-Berard P, Blay JY, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Annals of Oncology*. 2012: p. 182–186.
28. De Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010: p. 2258 –2265.
29. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2009: p. 2930–2934.
30. van der Hul RL, Seynaeve C, van Geel BN, Verweij J. Low Dose methotrexate and vinblastine, given weekly to patients With desmoid tumours, is associated with major toxicity. *Sarcoma*. 2003: p. 153-7.
31. Montgomery C, Emory C, Adams S, Cohen J, Pitcher JD, Potter BK, et al. Treatment of Extra - Abdominal Desmoid Tumors with Chemotherapy. *Cancers*. 2011: p. 3394-3404.
32. Yoon GW, Kim JD, Chung SH. The Analysis of Treatment of Aggressive Fibromatosis Using Oral Methotrexate Chemotherapy. *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2014: p. 439-442.
33. van Broekhoven DLM, Deroose JP, Bonvalot S, Gronchi A, Grünhagen DJ, Eggermont AMM, et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor α and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *BJS*. 2014 Outubro: p. 1674–1680.
34. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN, Burger JW, den Bakker MA, deWilt JH, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2011: p. 4036–4044.
35. Poon R, Smits R, Li C, Jagmohan-Changur S, Kong M, Cheon S, et al. Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*. 2001: p. 451-460.
36. Kundu JK, Choi KY, Surh YJ. B-Catenin-mediated signaling: a novel molecular target for chemoprevention with anti-inflammatory substances. *Biochim Biophys Acta*. 2006: p. 14-24.
37. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Yamada Y, Wasa J, Ishiguro N. Successful Treatment With Meloxicam, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, of Patients With Extra-Abdominal Desmoid Tumors: A Pilot Study. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2010 Fevereiro: p. 107-109.

38. Tejpar S, Michils G, Denys H, al. e. Analysis of Wnt/Beta catenin signalling in desmoid tumors. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005: p. 5-9.
39. Mignemi NA, Itani DM, Fasig JH, Keedy VL, Hande KR, al. e. Signal Transduction Pathway Analysis in Desmoid-type Fibromatosis: TGF β , COX2 and Sex Steroid Receptors. *Cancer Sci.* 2012 Dezembro: p. 2173–2180.
40. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor-beta expression in extraabdominal fibromatosis: An analysis of 40 cases. *Cancer.* 2006: p. 208–213.
41. Leithner A, Gapp M, Radl R, al e. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol.* 2005: p. 1152–6.
42. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, al. e. High-dose tamoxifen and sulindac as firstline treatment for desmoid tumors. *Cancer.* 2014: p. 612–620.
43. Kotiligam D, Lazar AJ, Pollock RE, Lev D. Desmoid tumor: a disease opportune for molecular insights. *Histol Histopathol.* 2008: p. 17-26.
44. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, al. e. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res.* 2010: p. 4884–4891.
45. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): An FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol.* 2010: p. 452-457.
46. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, al. e. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res.* 2008: p. 2717–2725.
47. Mace J, Biermann JS, Sondack V, McGinn C, Hayes C, Baker L. Response of Extraabdominal Desmoid Tumors to Therapy with Imatinib Mesylate. *CANCER.* 2002 Dezembro: p. 2373-2379.
48. Gounder M, Lefkowitz R, Hameed M, al. e. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis (DT/DF). *Clin Cancer Res.* 2011: p. 4082-4090.
49. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CRJ, Turrisi AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer.* 2000: p. 1517–1523.
50. Keus , R.B. , Nout RA, Blay JY, al. e. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis-an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol.* 2013: p. 2672-2676.

51. (NCCN) NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2015 Soft Tissue Sarcoma. [Online].; 2011. Available from: www.nccn.org.
52. Crago AM, Denton D, Salas S, al. e. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg.* 2013: p. 347-353.
53. Eastley NC, Hennig IM, Esler CP, Ashford RU. Nationwide Trends in the Current Management of Desmoid (Aggressive) Fibromatosis. *Clinical Oncology.* 2015 Fevereiro.
54. Ozger H, Eralp L, Toker B, Agaoglu F, Dizdar Y. Evaluation of prognostic factors affecting recurrences and disease-free survival in extra-abdominal desmoid tumors. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2007; 41(4): p. 291-294.