

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Ana Catarina Ribeiro Freitas

Tumores desmóides na Polipose Adenomatosa Familiar
Perfil genético, fatores de risco e abordagem terapêutica

Desmoid tumors in Familial Adenomatous Polyposis
Genetic profile, risk factors and therapeutic approach

março, 2017

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Catarina Ribeiro Freitas

Tumores desmóides na Polipose Adenomatosa Familiar
Perfil genético, fatores de risco e abordagem terapêutica

Desmoid tumors in Familial Adenomatous Polyposis
Genetic profile, risk factors and therapeutic approach

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Journal of Coloproctology

março, 2017

FMUP

Eu, Ama Catarina Ribeiro Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 201107391, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/3/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ama Catarina Ribeiro Freitas

NOME

Ana Catarina Ribeiro Freitas

NÚMERO DE ESTUDANTE

201107391

E-MAIL

ana_eat_f@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Tumores desmóides na Pielose Adenomatosa Familiar
Perfil genético, fatores de risco e abordagem terapêutica.

ORIENTADOR

Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA OBRA APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA OBRA (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA OBRA.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/3/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Catarina Ribeiro Freitas

Tumores desmóides na Polipose Adenomatosa Familiar

Perfil genético, fatores de risco e abordagem terapêutica

Desmoid tumors in Familial Adenomatous Polyposis

Genetic profile, risk factors and therapeutic approach

- Ana Catarina Ribeiro Freitas

Medical student at Faculty of Medicine of University of Porto, Porto, Portugal

Rua Mestre Guilherme Camarinha, Nº 9, 2.2

4200-537, Porto, Portugal

ana_cat_f@hotmail.com

- Master of Science Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

Service of General Surgery, Centro Hospitalar de São João (CHSJ), Porto, Portugal

Tumores Desmóides na Polipose Adenomatosa Familiar

Perfil genético, fatores de risco e abordagem terapêutica

Resumo

INTRODUÇÃO: Os tumores desmóides são a principal manifestação extraintestinal da PAF, apresentando elevada morbimortalidade. É uma neoplasia sem capacidade de metastização, mas com crescimento infiltrativo e com alta taxa de recorrência. Nas formas familiares associa-se a uma mutação germinativa no gene APC, havendo uma correlação genótipo-fenótipo influenciada por outros fatores de risco.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foi efetuada uma revisão de artigos publicados desde o ano 2000, em português, inglês ou espanhol, acerca de tumores desmóides em doentes com PAF.

RESULTADOS: O local da mutação no gene APC relaciona-se com a gravidade da PAF e frequência de tumor desmóide. Mutações localizadas distalmente ao codão 1309 associam-se a uma polipose mais atenuada mas a maior frequência de tumor desmóide. Clinicamente podem ser ou não sintomáticos, dependendo do seu tamanho e localização. No seu tratamento deve ser dada prioridade à terapêutica médica, sobretudo nos tumores intra-abdominais, colocando a cirurgia como última opção, se não houver complicações.

CONCLUSÃO: Estes tumores associam-se a determinados fatores de risco: genéticos (local da mutação), hormonais (ambiente estrogénico) e físicos (trauma cirúrgico). Nas mulheres jovens sugere-se a realização de colectomia profilática mais tardiamente. Além disso, a abordagem laparoscópica para a cirurgia profilática parece ser uma opção que diminui o trauma cirúrgico e conseqüentemente o aparecimento de tumores

desmóides. A abordagem médica em step-up mostrou ser válida no tratamento de tumores desmóides intra-abdominais, devendo o tratamento médico ser a primeira opção terapêutica.

Palavras-chave: fibromatose agressiva; tumor desmóide hereditário; gene Adenomatous Polyposis Coli; fatores de risco e tratamentos.

Abstract

INTRODUCTION: Desmoid tumors are the main extraintestinal manifestation of FAP, with high morbidity and mortality. It is a cancer without metastasis capacity, but with infiltrative growth and high recurrence rate. In familial forms is associated with a germline mutation in the APC gene, with a genotype-phenotype correlation influenced by other risk factors.

MATERIAL AND METHODS: It was carried out a review of articles published since 2000, in portuguese, english or spanish, about desmoid tumors in patients with FAP.

RESULTS: The site of mutation in the APC gene is associated with FAP severity and frequency of desmoid tumor. Mutations beyond codon 1309 are associated with a more attenuated polyposis but higher frequency of desmoid tumor. Clinically, these tumors may be symptomatic or non-symptomatic, depending on their size and location. In its treatment should be given priority to medical therapy, particularly in intra-abdominal tumors, placing surgery as a last option, if there are no complications.

CONCLUSION: These tumors are associated with some risk factors: genetic (mutation site), hormonal (estrogenic environment) and physical (surgical trauma). In young women it is suggested conducting prophylactic surgery later. Moreover, prophylactic surgery by laparoscopy seems to be an option that reduces the surgical trauma and consequently the appearance of desmoid tumors. Medical step-up approach proved to

be valid in the treatment of intra-abdominal desmoid tumors and medical treatment should be a first line therapy.

Keywords: fibromatosis, aggressive; desmoid disease, hereditary; Adenomatous Polyposis Coli; risk factors and therapeutics.

Introdução

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma patologia hereditária que resulta da transmissão autossómica dominante de uma mutação germinativa no gene supressor tumoral adenomatous poliposis coli (APC), localizado no braço longo do cromossoma 5.

Fenotipicamente caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto, com subsequente risco de aparecimento de carcinoma colo-retal (CCR) caso não seja realizada proctocolectomia profilática.¹

No entanto, mesmo após a proctocolectomia, os pacientes com PAF apresentam uma mortalidade superior à da população em geral, devido às manifestações extra-cólicas desta doença: tumores desmóides, adenomas do trato gastrointestinal superior, osteomas, cistos epidermóides assim como neoplasias da tireoide, glândula supra-renal e sistema nervoso central.² Destas manifestações, os tumores desmóides são a causa de morte mais frequente na PAF.³

Os tumores desmóides desenvolvem-se a partir do tecido conjuntivo, fâscias e aponevroses^{4,5}, correspondendo a uma proliferação monoclonal de fibroblastos bem diferenciados.^{6,7} Do ponto de vista histológico é considerada uma neoplasia benigna, uma vez que não apresenta capacidade de metastização, porém, biologicamente é um tumor com grande agressividade local, dado o crescimento infiltrativo e invasão de estruturas adjacentes⁸, bem como a alta taxa de recorrência local mesmo após ressecção: 25 a 65%.^{2,5}

Esta neoplasia pode ocorrer no contexto de PAF ou de forma esporádica, resultando neste caso de mutações somáticas no gene APC ou no gene da beta-

catenina.⁹ Os tumores desmóides esporádicos são relativamente raros, afetando cerca de 2-4 indivíduos por milhão na população em geral.^{10,11}

Quanto às formas familiares, o desenvolvimento de tumores desmóides está relacionado com a mutação germinativa no gene APC e a sua frequência é bastante superior. De facto, estima-se que entre 10 a 25 por cento dos pacientes com PAF irão desenvolver pelo menos um tumor desmóide ao longo da sua vida^{12,13}, havendo um risco 850 vezes superior à população em geral.⁵

Relativamente aos fatores de risco para o desenvolvimento de tumores desmóides num contexto de PAF, estudos apontam para várias possibilidades como: história familiar, cirurgia abdominal prévia, género, bem como o local da mutação no gene APC^{10,14,15}, que também se relaciona com a gravidade destes tumores.¹⁶

Desta forma, uma vez que os tumores desmóides constituem uma das mais importantes manifestações da PAF, com elevada morbimortalidade associada e dada a dificuldade de tratamento, a realização desta monografia tem como objetivo fazer uma revisão acerca dos vários fatores, nomeadamente genéticos, que podem influenciar a incidência e gravidade dos tumores desmóides e sobretudo averiguar as várias possibilidades terapêuticas, bem como enunciar as limitações existentes na literatura sobre o tema.

Materiais e Métodos

Foi efetuada uma pesquisa da literatura através da base de dados MEDLINE via PubMed, com restrição a artigos em português, inglês e espanhol a partir do ano 2000.

Com o objetivo de identificar estudos acerca de tumores desmóides em doentes com PAF, foi realizada uma pesquisa utilizando diferentes combinações dos termos: *desmoid disease, hereditary; familial adenomatous polipose; fibromatosis, familial infiltrative; Adenomatous Polyposis Coli; Risk factors and therapeutics.*

A seleção das referências foi feita tendo em conta a sua correspondência aos objetivos pretendidos nesta revisão. Adicionalmente outros artigos foram identificados por referências cruzadas de artigos obtidos na pesquisa inicial e incluídos os considerados com pertinência para o trabalho. No total, foram incluídos neste trabalho 49 publicações.

Resultados

O desenvolvimento de tumores desmóides nos doentes com PAF é descrito em vários estudos como associado a fatores de risco, nomeadamente história familiar positiva, cirurgia abdominal prévia e mais recentemente o local da mutação no gene APC.¹⁷

De facto, a relação genótipo-fenótipo tem vindo a ser analisada em vários estudos, sendo as suas conclusões concordantes: mutações localizadas distalmente ao codão 1309 e sobretudo na extremidade 3' associam-se a um grande risco de desenvolvimento de tumores desmóides e particularmente de uma forma severa.^{10,18,19}

Segundo o estudo de Bertario et al, os doentes com PAF apresentam um risco de tumor desmóide 12 vezes superior quando a mutação se localiza para além do codão 1444 (“região desmóide”) em comparação com os doentes cujas mutações se encontram mais proximalmente.¹²

Para além disso, foi ainda demonstrado que a gravidade da doença e do tumor desmóide pode estar dependente do local da mutação. Jean Couture et al²⁰ mostraram que mutações no codão 1309 estão associadas a uma forma severa de PAF, com desenvolvimento de pólipos e CCR numa idade mais precoce, em comparação com mutações entre os codões 1445-1578 que se associam a uma polipose mais atenuada mas a maior frequência de tumor desmóide.²⁰

No entanto, atualmente a função do gene APC é apenas parcialmente conhecida, não se podendo afirmar que quanto mais distal for a mutação maior o risco de desenvolver tumor desmóide. Até há data foram descritas mais de 400 mutações

germinativas neste gene supressor tumoral sendo que a maioria resulta numa proteína truncada.

Informação experimental demonstrou que as mutações no gene APC têm como potencial tumoral o facto de levarem à perda da regulação das vias de transdução de sinal mediadas pela beta-catenina.¹²

O segmento do gene APC entre os codões 1265 e 2035 contém os nucleotídeos que codificam a zona de ligação da proteína APC à beta-catenina, cuja ligação desencadeia a degradação desta última (que funciona como fator de transcrição). Desta forma, a integridade da proteína APC é essencial, verificando-se que a presença de zonas de ligação alteradas, por mutações no segmento referido, compromete a degradação do fator de transcrição beta-catenina, afetando a diferenciação, proliferação e apoptose das células, o que contribui para as manifestações da PAF.^{10,21}

Dependendo do seu tamanho e localização, os tumores desmóides podem ser clinicamente assintomáticos ou apresentarem manifestações, normalmente por sintomas compressivos. Os tumores intra-abdominais são muitas vezes assintomáticos, surgindo como achados acidentais no exame físico ou imagiológico. Quando atingem maiores dimensões podem provocar obstrução intestinal, isquemia mesentérica, hidronefrose, fistulização e sépsis, entre outros.^{22, 23}

Quer a Tomografia Computorizada (TC) quer a Ressonância Magnética (RM) podem ser usadas para deteção de tumores desmóides.⁸ No entanto, o diagnóstico de confirmação é histológico e por imunohistoquímica.^{24,25} A TC tem sido o método imagiológico goldstandard para avaliar a resposta ao tratamento. Para tumores de dimensões reduzidas (<2cm) ou seguimento de doentes jovens com interesse em evitar

o efeito radico, a RM pode substituir a TC como metodo de follow-up, podendo tambem ser usada para melhor traduzir a agressividade do tumor ao demonstrar o grau de celularidade e vascularização.²³

O tratamento destes tumores não se encontra ainda protocolado, devido  sua prevalência e ao pouco conhecimento da sua etiologia e biologia.^{22,26} A maioria dos tumores desmoides apresenta um crescimento lento, no entanto existem situaoes em que crescem rapidamente sendo refratários a qualquer tratamento.²⁷ Além disso, apesar de não metastizarem, o seu potencial maligno advm principalmente do poder infiltrativo e do carácter recidivante que apresentam.

Apesar da cirurgia ter vindo a ser a principal opo terapêutica com potencial curativo, a sua utilização  controversa pois representa um dos fatores de risco para o aparecimento e recidiva destes tumores, sendo a taxa de recorrência muito elevada mesmo até nas resseoes com margens livres.¹⁰ Assim, dado não existir um tratamento ideal, a decisão terapêutica torna-se um verdadeiro desafio clínico, obrigando muitas vezes  multidisciplinaridade.

Atualmente as terapêuticas propostas podem ser divididas em 4 diferentes grupos: tratamento farmacológico, radioterapia, quimioterapia e cirurgia.²³

Uma das possibilidades do tratamento médico  a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tendo sido demonstrado em vários estudos uma taxa de eficácia próxima dos 50% na redução dos tumores desmoides.^{1,8} O sulindac e o celecoxib são atualmente os fármacos mais utilizados. Estudos sugerem que a primeira escolha do tratamento médico deverá passar pelos AINEs e em caso de insucesso uma combinação de AINEs com tratamento hormonal.^{1,8,28}

De facto, os agentes hormonais são outra terapêutica proposta para estes tumores, uma vez que a maior incidência no sexo feminino, a associação ao consumo de anticoncepcionais orais e ainda o maior crescimento dos tumores com a gravidez, parecem apoiar o papel dos estrogénios no seu aparecimento e crescimento.²⁹⁻³² Para além disso a confirmar esta relação está o facto deste tipo de fibromatose ser mais comum na idade fértil, regredindo com a menopausa ou após ooforectomia.^{30,32}

Os agentes antiestrogénicos que têm sido mais utilizados são o tamoxifeno e o toremifeno.^{1,28,30} Segundo Bocale e seus colaboradores³⁰, os tumores desmóides respondem frequentemente à terapia endócrina e o facto de não haver resposta com um agente não implica que não resulte com outros. De acordo com os dados disponíveis, a eficácia do tamoxifeno é a mesma do toremifeno, todavia este último parece ser eficaz, por vezes, como segunda linha após resistência ao tratamento com tamoxifeno. O estudo mostra ainda que a terapia anti-estrogénica resulta quer em tumores associados à PAF quer em esporádicos, assim como sendo eles primários ou recorrentes.³⁰

Clinicamente esta terapêutica hormonal parece não apresentar efeitos secundários relevantes, inclusivamente nos homens, podendo por isso ser utilizada. Nas mulheres com tratamento de longa duração é frequente a presença de alterações do ciclo menstrual e recomenda-se a realização de ecografia endovaginal.³⁰

Este e outros estudos salientam ainda o facto do tamoxifeno e outros agentes anti-estrogénicos produzirem resposta mesmo em tumores desmóides sem recetores de estrogénio.^{30,31,33}

Desta forma propõe-se que em tumores desmóides recorrentes, a terapia com tamoxifeno deve ser preferida à radioterapia ou reexploração cirúrgica. Sobretudo em mulheres jovens o tamoxifeno deverá ser considerado como escolha inicial, por contribuir com maior possibilidade de preservar a fertilidade.³¹

O tratamento médico engloba assim a utilização de AINEs isoladamente ou em combinação com agentes hormonais, assim como a utilização destes últimos de forma isolada.

Alguns estudos compararam tratamentos de tumores desmóides (associados a PAF ou esporádicos) e mostraram uma percentagem de remissão total ou parcial significativamente maior com o uso exclusivo de agentes hormonais do que na sua associação a AINEs. A combinação AINEs + anti-estrogénicos pareceu não acrescentar qualquer vantagem ao tratamento, apesar de terem sido relatados noutros estudos casos de sucesso com o uso de AINEs como agente único.³⁰ Isto permite concluir que ainda existem incertezas quanto ao comportamento biológico e terapêutico destes tumores.

Atualmente a terapêutica combinada é utilizada sobretudo em casos de tumores inoperáveis e também em situações de recorrências pós-cirúrgicas e ainda período peri-operatório.³⁴ No entanto esta pode ser uma opção válida para tumores intra-abdominais, permitindo evitar o trauma cirúrgico.

Outra terapêutica alternativa à cirurgia é a radioterapia. O estudo feito por Nuyttens et al, envolvendo casos tratados apenas com cirurgia, cirurgia associada a radioterapia e radioterapia isolada, demonstrou uma taxa de controlo de 61%, 78% e 75% respetivamente.³⁵

Adicionalmente o estudo de Turina et al³⁶ sugere um bom controlo de grandes tumores desmóides irressecáveis com radioterapia/braquiterapia. A braquiterapia é uma outra opção proposta, devendo os tumores apresentar um tamanho adequado de modo a ficarem corretamente expostos aos aplicadores.³⁶

Ainda que exista alguma controvérsia, há sinais de que a radioterapia consegue modelar a fibrose, havendo evidência crescente sobre a diminuição da taxa de recorrência local com o uso desta quer antes, quer após a cirurgia.^{1,25}

Estudos confirmam também o importante papel que a radioterapia pode desempenhar no tratamento de tumores irressecáveis com localização extra-abdominal e na parede abdominal, bem como tratamento pós cirúrgico nos casos de margens positivas.⁸ Os tumores intra-abdominais parecem no entanto ser menos radiosensíveis o que faz com que a radioterapia raramente seja usada em tumores com esta localização salientando-se ainda o risco de enterite de radiação.¹

Uma outra opção terapêutica é a quimioterapia. Baixas doses de doxorrubicina associada a dacarbazina, assim como a combinação metotrexato e vinblastina também em baixas doses, demonstram eficácia no tratamento de tumores com crescimento progressivo e sem resposta a terapêuticas médicas.^{8,28,37}

Um dos exemplos está descrito no estudo de Toiyama et al³⁸ que mostra a eficácia de um regime de combinação de baixa dose de metotrexato e vinblastina numa doente de 26 anos com tumor desmóide mesentérico. A paciente foi tratada com o esquema terapêutico referido, 2 vezes por semana, durante 12 meses, tendo-se verificado a diminuição do tamanho do tumor e posterior regressão, sem efeitos secundários significativos.³⁸

A quimioterapia pode assim ser vista como uma opção de tratamento em tumores que apresentam progressão após outras terapias. Relativamente aos possíveis esquemas terapêuticos, as combinações doxorrubicina + dacarbazina e metotrexato + vinblastina têm vindo a ser mais utilizadas, no entanto estão também descritas outras combinações eficazes, nomeadamente ciclofosfamida + doxorrubicina ou até a associação de doxorrubicina com o anticorpo monoclonal imatinib.³⁶ Este último parece também poder desempenhar um importante papel no tratamento destes tumores.³⁹

Por fim, quanto á cirurgia, apesar de até agora ter sido o padrão de tratamento mais comum, grande parte da literatura não a recomenda como primeira linha de tratamento, sobretudo em tumores intra-abdominais.^{2,5} Para tumores com esta localização o baixo índice de ressecção completa e conseqüentemente, a elevada taxa de recorrências e morbilidade fazem da cirurgia uma opção cada vez mais posta no fim da linha de tratamento. Dada a possível morbimortalidade como hemorragias, síndrome do intestino curto ou até morte pós-operatória estudos defendem que a cirurgia deve ser considerada apenas em tumores desmóides resistentes ao tratamento médico ou em situações paliativas para controlo de sintomas causados pela progressão do tumor tais como oclusão intestinal, isquemia e fistulização entérica, hidronefrose, entre outras.^{22,40} Já nos tumores da parede abdominal ou extra-abdominais, a cirurgia pode ser adequada para o seu tratamento.⁴¹

Desta forma, os tumores desmóides intra-abdominais devem ser abordados segundo uma estratégia de step-up, isto é, progressão da agressividade do tratamento em função da evolução da doença.²³ Segundo o estudo de Latchford et al¹ o tratamento dos tumores intra-abdominais deverá ser iniciado com sulindac (150 mg) e caso não seja

eficaz, deve associar-se um agente anti-hormonal: toremifeno (180 mg) ou tamoxifeno (120 mg). Verificando-se manutenção da progressão tumoral deve então passar-se para a quimioterapia (baixa dose de vinblastina + metotrexato). A cirurgia deverá ficar assim reservada para complicações severas.¹

Discussão

Os tumores desmóides podem surgir de forma esporádica ou como manifestação extra intestinal da PAF. Nos casos esporádicos existem mutações somáticas no gene beta-catenina, havendo uma sobre-expressão desta nos núcleos, nos casos de PAF está presente uma mutação germinativa na região desmóide do gene APC.⁴²

Estes são um grupo de tumores heterogêneos, desde pequenas placas mesentéricas até tumores desmóides que ocupam toda a cavidade abdominal, podendo ainda apresentar um caráter pouco agressivo ou, pelo contrário, grande agressividade local e com rápido crescimento infiltrativo.

Histologicamente o tumor é composto principalmente por fibroblastos de núcleo alongado, altamente diferenciados, motivo pelo qual raramente metastizam.³⁴ Nos doentes com PAF, este tipo de tumores tende a surgir sobretudo no mesentério do intestino delgado, seguindo-se por ordem de prevalência a parede abdominal e por fim as extremidades e o tronco, sendo estas últimas raras localizações num contexto de PAF.¹⁰

Clinicamente estes tumores representam a manifestação extra-cólica mais relevante da PAF, dada a morbimortalidade associada (segunda causa de morte, a seguir ao CCR). Etiologicamente não há ainda uma teoria que explique a origem destes tumores, no entanto foi já demonstrado que as mutações no gene APC predisõem o desenvolvimento da fibromatose (fator genético), assim como fatores hormonais e físicos.⁴³ Relativamente a este último, verifica-se que após intervenção cirúrgica há uma resposta inflamatória desproporcional ao trauma, surgindo assim acumulação de fibroblastos.³⁴ Existe evidência que o trauma cirúrgico é um dos fatores que pode levar

ao desenvolvimento deste tipo de tumores, não havendo correspondência com um tipo de cirurgia. A frequência de tumores desmóides nos pacientes submetidos a proctocolectomia é similar aos que realizaram colectomia parcial ou colectomia com anastomose ileo-retal.¹²

De facto, em pacientes com PAF submetidos a colectomia profilática, a mortalidade advém principalmente dos tumores desmóides. Durante os primeiros 5 anos após a cirurgia, um em cada seis doentes desenvolve um tumor desmóide, normalmente intra-abdominal.

Neste sentido foi investigado por Vitellaro et al⁴⁴ se a cirurgia laparoscópica se associava a um menor risco de tumor quando comparada com a cirurgia aberta. Apresentando os dois grupos características similares previamente à cirurgia, foi encontrada, num período de follow-up de 5 anos, uma menor incidência de tumor desmóide no grupo submetido a cirurgia laparoscópica. No entanto, dado ser uma série reduzida e período de follow-up limitado, este estudo aponta apenas para a possibilidade da cirurgia laparoscópica diminuir o risco de tumor desmóide após colectomia profilática em doentes com PAF.⁴⁴

Outro estudo mostra ainda que em casos de cirurgia profilática com anastomose ileo-retal a via laparoscópica possibilita menos complicações e uma recuperação mais rápida.⁴⁵

Desta forma, conclui-se que a cirurgia laparoscópica pode reduzir o risco de aparecimento destes tumores, sendo no entanto necessários mais estudos para que possa ser o tipo de cirurgia recomendada.

Relativamente ao fator genético, foi já demonstrado que as mutações no gene APC são aparentemente o fator de risco individual mais determinante no aparecimento do tumor desmóide em doentes com PAF.¹² Segundo o estudo de Speake et al⁴⁶, 85% das mutações no gene APC encontram-se localizadas entre os codões 1250 e 1464, tendo sido encontrada uma correspondência entre o local da mutação e a gravidade da PAF e frequência do tumor desmóide, concordante com outros estudos. Nas situações de PAF atenuada, associada sobretudo a mutações na extremidade 3', existe uma maior tendência para tumores desmóides. Dada esta relação inversa o estudo conclui que em pacientes com mutações nesta localização a cirurgia abdominal representa um grande risco para desenvolver tumor desmóide, propondo que em casos de PAF atenuada a melhor estratégia profilática seria a vigilância endoscópica dos pólipos. Nos casos de pacientes com esta mutação mas que apresentem sinais de progressão dos pólipos mesmo após tentativa de controlo endoscópico ou presença de carcinoma, a cirurgia torna-se essencial.⁴⁶ Recomenda-se no entanto que deve ser adotada uma quimioprofilaxia (com sulindac ou tamoxifeno) para tentar controlar o risco de aparecimento de tumor desmóide, melhorando assim o prognóstico pós-cirúrgico.⁴⁷

Apesar dos avanços no conhecimento genético e técnicas cirúrgicas, o tipo e momento para a realização da cirurgia profilática permanece incerto. Por um lado, quanto mais cedo for realizada a cirurgia maiores as hipóteses de prevenção do CCR, por outro lado tem vindo a ser sugerido que em mulheres jovens deve ser considerada a colectomia profilática mais tardiamente, dado terem um risco aumentado de desenvolver tumores desmóides caso o façam numa idade mais precoce.^{44,48,49}

Para além disso, foi demonstrado que, em comparação com o sexo masculino, o sexo feminino apresenta um maior risco de desenvolver tumor desmóide após a cirurgia o que prova que o trauma cirúrgico num ambiente estrogénico é um fator predisponente para o aparecimento destes tumores no sexo feminino.^{10,12} De facto, verifica-se que os pacientes masculinos desenvolvem mais frequentemente tumor desmóide antes da cirurgia, sugerindo assim que no sexo masculino o local da mutação no gene APC é o fator com maior influência no aparecimento do tumor, havendo menor correlação com o trauma cirúrgico.¹² O estudo mostra ainda que o grupo feminino com PAF desenvolve mais frequentemente tumor desmóide mas os pacientes masculinos quando afetados tendem a apresentar tumores com características mais agressivas, com maiores dimensões e com localização na parede abdominal mais frequente do que o grupo feminino.¹²

Existem assim diferenças de género significativas na manifestação do tumor desmóide. O sexo feminino apresenta um maior risco de ocorrência de tumor independentemente do local da mutação, enquanto no sexo masculino o local da mutação parece exercer maior influência. As razões para estas diferenças poderão ser explicadas pelo diferente impacto dos fatores de risco: trauma cirúrgico, influência hormonal e localização da mutação.

Por tudo isto, apesar da incerteza prognóstica e desconhecimento do tratamento mais eficaz, é possível propor uma abordagem terapêutica para os tumores desmóides (Fluxograma). Segundo a literatura esta deve ser progressiva no caso dos tumores intra-abdominais, preferindo-se como abordagem inicial o tratamento médico. Desta forma, deve começar-se com a administração de sulindac e caso não seja suficiente, associa-se

um agente anti-hormonal (tamoxifeno ou toremifeno). Nas situações em que ainda se verifique progressão tumoral, a quimioterapia deve ser iniciada, colocando assim a cirurgia como última opção.

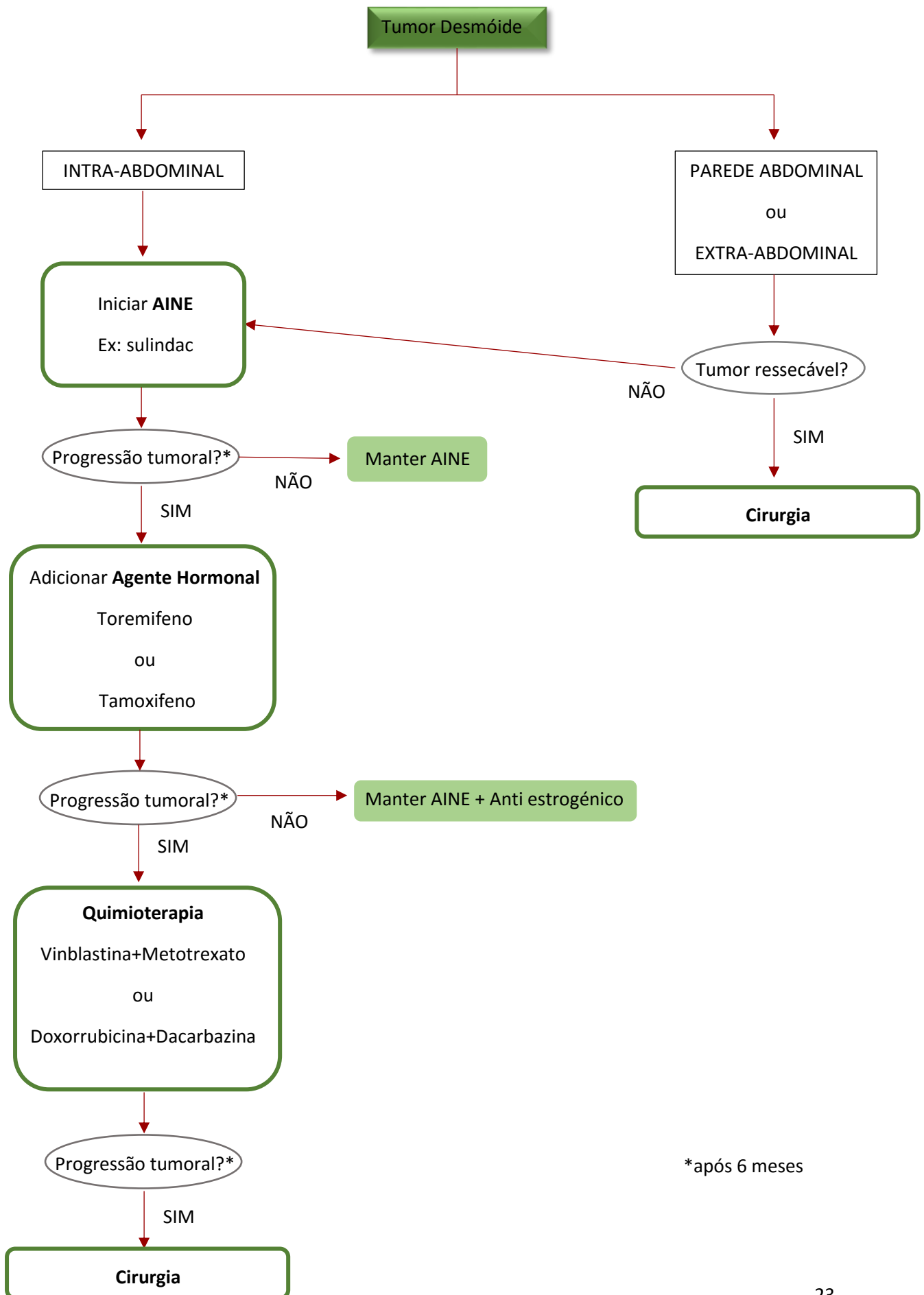
Conclusão

Os tumores desmóides associados à PAF surgem posteriormente à colectomia profilática e afetam principalmente o sexo feminino. No entanto, quando surgem no sexo masculino tendem a ser mais graves, não apresentando relação direta com a intervenção cirúrgica.

Mutações na extremidade 3' do gene APC e sobretudo para além do codão 1444 correlacionam-se fenotipicamente com menor polipose (PAF atenuada) mas maior risco de tumores desmóides. Uma vez que a agressão cirúrgica inerente à colectomia profilática é um fator de risco importante para o desenvolvimento deste tipo de tumores, questiona-se se a vigilância endoscópica dos pólipos é adequada como estratégia profilática do carcinoma cólico. Nos casos em que isso não for possível, a abordagem laparoscópica parece apresentar melhores resultados preventivos.

A inexistência de estudos prospetivos randomizados e dado o pequeno tamanho das series, não possibilita estabelecer uma terapêutica protocolada e universal para os tumores desmóides, mas é possível propor uma abordagem médica em step-up que demonstrou ser válida no tratamento de tumores desmóides intra-abdominais associados a PAF. O tratamento médico deve ser a primeira linha de abordagem, reservando-se a cirurgia para situações de falência de terapêutica médica ou complicações.

Fluxograma – Abordagem Terapêutica



Referências

1. Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, Rogers PA, Phillips RK. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006;93(10):1258-64.
2. Righetti AE, Jacomini C, Parra RS, Almeida AL, Rocha JJ, Feres O. Familial adenomatous polyposis and desmoid tumors. *Clinics*. 2011;66(10):1839-42.
3. Seow-Choen F. The management of desmoids in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Acta Chir Iugosl*. 2008;55(3):83-7.
4. Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Hiro J, Kawamoto A, Inoue Y, et al. Cytoreductive strategy for multiple intra-abdominal and abdominal wall desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: report of three cases. *Clin J Gastroenterol*. 2012;5(5):361-6.
5. Ferenc T, Sygut J, Kopczyński J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, et al. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol*. 2006;57(1):5-15.
6. Colombo C, Foo WC, Whiting D, Young ED, Lusby K, Pollock RE, et al. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center. *Histol Histopathol*. 2012;27(5):641-9.
7. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Pe ´choux C, et al. Desmoid-Type Fibromatosis: A Front-Line Conservative Approach to Select Patients for Surgical Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2587-93.
8. Pikaar A, Nortier JW, Griffioen G, Vasen HF. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146(29):1355-9.

9. Leal RF, Silva PV, Ayrizono Mde L, Fagundes JJ, Amstalden EM, Coy CS. Desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(4):373-8.
10. Schiessling S, Kihm M, Ganschow P, Kadmon G, Buchler MW, Kadmon M. Desmoid tumour biology in patients with familial adenomatous polyposis coli. *Br J Surg.* 2013;100(5):694-703.
11. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors - a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer* 2006; 5(2): 191-4.
12. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'Amico F, et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer.* 2001;95(2): 102-7.
13. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut.* 2001;48(4):515-21.
14. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2011;13(11):1222-9.
15. Lefevre JH, Parc Y, Kerneis S, Goasguen N, Benis M, Parc R, et al. Risk factors for development of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2008;95(9):1136-9.
16. Church J, Xhaja X, LaGuardia L, O'Malley M, Burke C, Kalady M. Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(4):444-8.
17. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bulow S, Jarvinen H, Bertario L, Kerneis S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial

- adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(10):1229-34.
18. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, Philp CR, Neale KF, Tomlinson IP, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut*. 2004;53(12):1832-6.
 19. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):721-33.
 20. Couture J, Mitri A, Lagace R, Smits R, Berk T, Bouchard HL, et al. A germline mutation at the extreme 3' end of the APC gene results in a severe desmoid phenotype and is associated with overexpression of beta-catenin in the desmoid tumor. *Clin Genet*. 2000;57(3):205-12.
 21. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2439-50.
 22. Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Hiro J, Kawamoto A, Inoue Y, et al. Cytoreductive strategy for multiple intra-abdominal and abdominal wall desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: report of three cases. *Clin J Gastroenterol*. 2012;5(5):361-6.
 23. Martins S, Leite J, Oliveira A, Sá A, Castro-Sousa F. Tratamento dos tumores desmoides Intra-abdominais associados à Polipose Adenomatosa Familiar. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2015;32:17-25.
 24. Vida Perez L, Martinez Rivas F. Intraabdominal desmoid tumors. *Med Clin*. 2013;141(7):314-9.
 25. Palacios-Zertuche JT, Cardona-Huerta S, Juarez-Garcia ML, Valdes-Flores E, Munoz-Maldonado GE. Case report: Rapidly growing abdominal wall giant desmoid tumour during pregnancy. *Cir Cir*. 2016.

26. Wong SL. Diagnosis and management of desmoid tumors and fibrosarcoma. *J Surg Oncol.* 2008;97(6):554-8.
27. Sakorafas GH, Nissotakis C, Peros G. Abdominal desmoid tumors. *Surg Oncol.* 2007;16(2):131-42.
28. Basdanis G, Papadopoulos VN, Panidis S, Tzeveleki I, Karamanlis E, Mekras A, et al. Desmoid tumor of mesentery in familial adenomatous polyposis: a case report. *Tech Coloproctol.* 2010;14:S61-2.
29. Church J, Lynch C, Neary P, LAGuardia L, Elayi E. A desmoid tumor staging system separates patients with intraabdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(6):897-901.
30. Bocale D, Rotelli MT, Cavallini A, Altomare DF. Anti-oestrogen therapy in the treatment of desmoid tumours: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2011;13(12):e388-95.
31. Ohashi T, Shigematsu N, Kameyama K, Kubo A. Tamoxifen for recurrent desmoid tumor of the chest Wall. *Int J Clin Oncol.* 2006;11(2):150-2.
32. Jenayah AA, Bettaieb H, Saoudi S, Gharsa A, Sfar E, Boudaya F, et al. Desmoid tumors: clinical features and treatment options: a case report and a review of literature. *Pan Afr Med J.* 2015;21:93.
33. Chao AS, Lai CH, Hsueh S, Chen CS, Yang YC, Soong YK. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumour with tamoxifen: case report. *Hum Reprod.* 2000;15(2):311-3.
34. Nagano S, Passos R, Santana M, Guedes V. Tumor desmoide – Uma revisão de literatura. *Rev Pat Tocantins.* 2015;2:2-7.

35. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Turrisi AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. *Cancer*. 2000;88(7):1517-23.
36. Turina M, Pavlik CM, Heinimann K, Behrensmeier F, Simmen HP. Recurrent desmoids determine outcome in patients with Gardner syndrome: a cohort study of three generations of an APC mutation-positive family across 30 years. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(6):865-72.
37. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):1134-5.
38. Toiyama Y, Konishi N, Inoue Y, Yoshiyama S, Araki T, Miki C, et al. Successful treatment of ileal pouch desmoids using multimodal chemotherapy with low-dose vinblastine and methotrexate in a patient with familial adenomatous polyposis. *Clin J Gastroenterol*. 2009;2(3):170-4.
39. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, Schuetze SM, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884-91.
40. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2011;104(1):37-42.
41. Jung WB, Kim CW, Kim JC. Clinical Characteristics and Adequate Treatment of Familial Adenomatous Polyposis Combined with Desmoid Tumors. *Cancer Res Treat*. 2014;46(4):366-373.
42. Fisher C, Thway K. Aggressive fibromatosis. *Pathology*. 2014;46(2):135-40.

43. Okuno S. The enigma of desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(6):438-43.
44. Vitellaro M, Sala P, Signoroni S, Radice P, Fortuzzi S, Civelli EM, et al. Risk of desmoid tumours after open and laparoscopic colectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2014;101(5):558-65.
45. McNicol FJ, Kennedy RH, Phillips RK, Clark SK. Laparoscopic total colectomy and ileorectal anastomosis (IRA), supported by an enhanced recovery programme in cases of familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2012;14(4):458-62.
46. Speake D, Evans DG, Laloo F, Scott NA, Hill J. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg*. 2007;94(8):1009-13.
47. Sturt NJ, Phillips RK, Clark SK. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004;101(3):652.
48. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Morris CG, Hochwald SN, Scarborough MT. Aggressive fibromatosis. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(2):211-5.
49. Durno C, Monga N, Bapat B, Berk T, Cohen Z, Gallinger S. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1190-4.

Agradecimentos

À Mestre Elisabete Barbosa o meu sincero agradecimento pelo apoio prestado, disponibilidade e tempo dedicado à elaboração desta monografia, bem como toda a orientação e conhecimentos transmitidos. Agradeço ainda aos meus pais pelo suporte dado durante a realização deste trabalho e ao longo de todo o meu percurso académico.

Anexos



TABLE OF CONTENTS

●	Description	p.1
●	Abstracting and Indexing	p.1
●	Editorial Board	p.1
●	Guide for Authors	p.3



ISSN: 2237-9363

DESCRIPTION

The *Journal of Coloproctology* (JCOL) is an official publication of the Brazilian Society of Coloproctology (SBCP) in partnership with Elsevier Editora Ltda. and is dedicated to the medical community in Brazil and Latin America. *Journal of Coloproctology* is listed in Web of Science and SciELO databases. JCOL is affiliated to the International Committee of Medical Journal Editors.

ABSTRACTING AND INDEXING

SciELO - Scientific Electronic Library Online
Web of Science

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Henrique Sarubbi Fillmann, Porto Alegre, Brazil

Coeditors

Claudio Saddy Rodrigues Coy, Campinas, Brazil

Francisco Sergio Pinheiro Regadas, Fortaleza, Brazil

João de Aguiar Pupo Neto, Rio de Janeiro, Brazil

Jorge Hequera, Buenos Aires, Argentina

Paulo Gustavo Kotze, Curitiba, Brazil

Rodrigo Oliva Perez, São Paulo, Brazil

Editorial Board

André da Luz Moreira, Rio de Janeiro, Brazil

Angelit Habr-Gama, São Paulo, Brazil

Armando Geraldo Franchini Melani, Barretos, Brazil

Antonio Lacerda Filho, Belo Horizonte, Brazil

Boris Barone, São Paulo, Brazil

Caio Sergio Rizkallah Nahas, São Paulo, Brazil

Carlos Walter Sobrado, São Paulo, Brazil

Carmen Ruth Manzione Nadal, São Paulo, Brazil

Chuan-Gang Fu, Shanghai, China

Doryane Maria dos Reis Lima, Cascavel, Brazil

Eduardo de Paula Vieira, Rio de Janeiro, Brazil

Ezio Ganio, Ivrea, Italy

Fábio Guilherme Campos, São Paulo, Brazil
Fang Chia Bin, São Paulo, Brazil
Fernanda Bellotti Formiga, São Paulo, Brazil
Fernando Zaroni Sewaybricker, Rio de Janeiro, Brazil
Feza Remzi, Cleveland, USA
Fidel Ruiz Healy, Ciudad del Mexico, Mexico
Flávio Ferreira Diniz, Porto Alegre, Brazil
Francisco Lopes Paulo, Rio de Janeiro, Brazil
Geraldo Magela Gomes da Cruz, Belo Horizonte, Brazil
Giulio Santoro, Treviso, Italy
Guillermo Rosato, Buenos Aires, Argentina
Hélio Moreira, Goiânia, Brazil
Helio Moreira Junior, Goiânia, Brazil
João Batista de Sousa, Brasília, Brazil
João Gomes Netinho, São José do Rio Preto, Brazil
Joaquim José Ferreira, Rio de Janeiro, Brazil
Joaquim Manuel Costa Pereira, Penafiel, Portugal
José Alfredo dos Reis Junior, Campinas, Brazil
José Alfredo Reis Neto, Campinas, Brazil
Jose G. Guillem, New York, USA
José Reinan Ramos, Rio de Janeiro, Brazil
José Ribamar Baldez, São Luís, Brazil
Júlio Cesar M. dos Santos Junior, Guaratinguetá, Brazil
Julio Garcia-Aguilar, New York, USA
Karen Delacoste Pires Mallmann, Porto Alegre, Brazil
Luca Stocchi, Cleveland, USA
Lucia Camara de Castro Oliveira, Rio de Janeiro, Brazil
Luiz Felipe de Campos Lobato, Brasília, Brazil
Lusmar Veras Rodrigues, Fortaleza, Brazil
Maria Cristina Sartor, Curitiba, Brazil
Mário Trompetto, Ivrea, Italy
Marvin Corman, Stony Brook, USA
Mauro de Souza Leite Pinho, Joinville, Brazil
Michael R. B. Keighley, Birmingham, UK
Olival de Oliveira Junior, Curitiba, Brazil
Paulo Gonçalves de Oliveira, Brasília, Brazil
Paulo Roberto Arruda Alves, São Paulo, Brazil
Peter Marcello, Burlington, USA
Raul Cutait, São Paulo, Brazil
Ravi P. Kiran, New York, USA
Renato Araújo Bonardi, Curitiba, Brazil
Robert William de Azevedo Bringel, Fortaleza, Brazil
Roberto Misici, Fortaleza, Brazil
Rogério Saad Hossne, Botucatu, Brazil
Rosalvo José Ribeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Rubens Valarini, Curitiba, Brazil
Saul Sokol, Dallas, USA
Sergio Carlos Nahas, São Paulo, Brazil
Sidney Nadal, São Paulo, Brazil
Sinara Monica de Oliveira Leite, Belo Horizonte, Brazil
Sthela Maria Murad Regadas, Fortaleza, Brazil
Steven D. Wexner, Weston, USA

GUIDE FOR AUTHORS

The Journal of Coloproctology (JCOL) publish articles that contribute to the improvement and the development of the practice, research, and training in Coloproctology and related specialties. Also published in English version, starting in vol. 31, issue 3, 2011. The guidelines are based on the format proposed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and published in the article: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, which was updated in April 2010 and is available on the Website (<http://www.icmje.org>).

Manuscript categories

Editorial The text should have up to 900 words and 5 references.

Original article

The text should have up to 3000 words, not including references and tables. It should have up to 5 tables and/or figures. The number of references should not exceed 30. Their structure should contain the following:

Introduction: it should be brief, defining the studied problem and highlighting its importance and gaps in knowledge.

Methods: the methods employed, the population studied, sources of data and selection criteria should be described in an objective and detailed manner. Insert the protocol number of approval of the Research Ethics Committee and inform that the study was conducted according to the ethical standards required.

Results: they should be clearly and objectively presented, describing the obtained data only, without interpretations or comments, and, for a better understanding, they may have tables, charts and figures. The text should complement and not repeat what is described in the illustrations.

Discussion: it should be limited to the obtained data and results, emphasizing the new and important aspects observed in the study and discussing the agreements and disagreements with previously published studies.

Conclusion: it should correspond to the study objectives or assumptions, based on the results and discussion, aligned with the title, proposition and method.

Clinical information

Clinical case reports, presentation of technical notes, methods and devices. They should address questions of interest to Coloproctology and related specialties. Their structure should contain the following:

Introduction: it should be brief and show the theme relevance.

Presentation of clinical case, or technique, or method, or device: it should be described with clarity and objectiveness. It should present significant data for Coloproctology and related specialties, and have up to five figures, including tables.

Discussion: it should be based on the literature. The text not exceed 1500 words, not including references and figures.

Patients' initials and dates should be avoided, showing only relevant laboratorial exams for diagnosis and discussion. The total number of illustrations and/or tables should not exceed 3 and the limit of references is 20. When the number of presented cases exceed 3, the manuscript will be classified as a Case Series, and the rules for original articles should be applicable. .

Review articles

Systematic review: broad research method, conducted through a rigorous synthesis of results from original studies, either quantitative or qualitative, with the purpose of clearly answering a specific question of relevance to Coloproctology and related specialties. It should include the search strategy of original studies, the selection criteria for studies included in the review and the procedures used in the synthesis of results obtained from reviewed studies, which may or may not include meta-analysis.

Integrative review: research method that presents the synthesis of multiple published studies and enables general conclusions regarding a specific area of study, contributing to enhanced knowledge of the investigated theme. It should follow standards of methodological rigor, clarity of result presentation, enabling the reader to identify the real characteristics of studies included in the review.

Integrative review phases: elaboration of a guiding question, search strategy, data collection, critical analysis of included studies, integrative review presentation and result discussion. The text should not exceed 5000 words, not including references and tables. The total number of illustrations and tables should not exceed 8. The number of references should be limited to 60.

Special articles

They should have up to 2000 words and 30 references. In all categories, in-text citation of authors should be numerical and sequential, using superscript Arabic numerals in parentheses, avoiding the indication of authors' names. In-text citations and references mentioned in legends of tables and figures should be consecutively numbered in the order of their appearance in the text, with Arabic numerals (index numbers). Only the reference number should be included, without further information.

Page charges

This journal has no page charges.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- Relevant declarations of interest have been made
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

Checklist (www.jcol.org.br)

For improved process and enhanced publication quality, we offer a checklist for your self-evaluation.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [CrossCheck](#).

Authorship criteria

All authors should have made substantial contributions to all of the following:

(1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Data collection and indexing are not authorship criteria. Likewise, authors are not technical assistants that perform routine tasks, physicians that refer patients or interpret routine exams and heads of services or departments not directly involved in the study. Special acknowledgments can be made to these people.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Records of clinical essays

The **Journal of Coloproctology** supports the guideline for clinical essay recording issued by the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Articles on clinical essays will be accepted for publication only if an identification (ID) number has been assigned by one of the Clinical Essay Record validated according to the criteria established by the WHO and ICMJE, whose addresses are at (<http://www.icmje.org>). The ID number should be displayed at the end of the abstract.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' to assign to the society the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information on author rights please see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://www.elsevier.com/elsevier/jrnl/JCOL>.

PREPARATION

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

The identification page

It should contain:

a) The article title, in Portuguese and English, which should be concise and informative; it should express the manuscript content with precision. In addition, the title is important for physicians and investigators to find an article in the bibliographical databases after it is published. Please, be sure the title:

- Is not a question.
- Does not have colon or any punctuation that separates it in two parts.
- Does not reaffirm the article type. Ex.: Case Report, Review.
- Does not indicate the type of statistical analysis. Ex.: Multivariate Analysis.
- Does not include the institution name.

Full name of each author and institutional affiliation. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo).

Name of the department and institution to which the paper should be attributed.

Name, address, e-mail of the corresponding author in charge.

Sources of support to study development.

For studies presented in scientific meetings, indicate the meeting name, place, date, type of presentation.

Abstract

The second page should have the abstract, in Portuguese and English, with no more than 250 words. For original and review articles, the abstract structure should highlight the study objectives, methods, main results with significant data and conclusions. For clinical information special articles, the abstract does not need to be structured as mentioned above, but it should contain important information for

the study value recognition, as described in details in the publications: Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardiner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76
Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987;106:598-604.

Keywords

After the abstract, specify three to six terms in Portuguese and in English the subject of the study should be included as well as the corresponding. Keywords in must be based on the Health and Science Keywords (DeCS), published by Bireme and available at (<http://decs.bvs.br>), and Medical Subject Headings (MeSH) is the Nation Library Medicine controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed at (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Abbreviations should be indicated when they first appear in the text. After that, the full name should not be repeated.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Statistical analysis

The authors should demonstrate that the statistical procedures used in the study were not only appropriate to test the study hypotheses, but also correctly interpreted. The levels of statistical significance (ex. $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) should be mentioned.

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Figures

The illustrations (pictures, charts, drawings, etc.) should be submitted individually. They should be consecutively numbered, with Arabic numerals, in the order of their appearance in the text, and they should be clear enough to enable their reproduction. Photocopies will not be accepted.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference style

They should be consecutively numbered in the order of their appearance in the text and identified with Arabic numerals. They should be presented according to the style presented by the List of Journal Indexed Medicus, of the National Library of Medicine, which can be accessed at <http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html>. The authors should be sure that in-text citations of references are included in the list of references with exact dates and correctly spelled names of authors. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal notes, unprecedented studies or studies in progress may be cited when really required, but should not be included in the list of references; only cited in the text or footnotes. Cite up to six authors for each reference. If any reference has more than six authors, cite the six first names, followed by "et al.". We request texts with lean writing style. Shorter texts involve shorter revision and formatting times, and have higher chances of quick publication.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).