

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE TUMOR  
DESMOIDE NO BRASIL: ESTUDO BRASILEIRO**

**CASSIA DA SILVA**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção  
do título de Doutor em Ciências.**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello**

**São Paulo**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

S586a Silva, Cassia  
**Avaliação clínica e epidemiológica de tumor desmoide no Brasil: estudo brasileiro.** / Cassia da Silva – São Paulo, 2023.  
39p.  
Tese (Doutorado) - Fundação Antônio Prudente  
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.  
Orientador: Celso Abdon Lopes de Mello

Descritores: 1. Fibromatose/ Fibromatosis. 2. Tumor desmoide/Desmoid tumor. 3. Epidemiologia/Epidemiology

\*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

**Nome:** Cassia da Silva

**Título:** Avaliação clínica e epidemiológica de tumor desmoide no Brasil: estudo brasileiro.

Aprovado em: 22/05/2023

Banca Examinadora

**Orientador:** Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: Dr. Wilson Toshihiko Nakagawa - Membro titular

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga - Membro titular

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: Dr. Ulisses Ribaldo Nicolau - Membro titular

Instituição: Hospital Amaral Carvalho

Membro da Banca: Dr. Vinícius de Lima Vazquez - Membro titular

Instituição: Hospital de Amor de Barretos

Membro da Banca: Dr. Dan Carai Maia Viola - Membro suplente

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, à minha família e, em especial, aos indivíduos que foram fundamentais durante toda minha trajetória: minha amada mãe, Olímpia Serafim; minha querida irmã, Janice da Silva; meu amado esposo, Artur de Araújo Schinagl Oliveira; e meu precioso filho, Gabriel Schinagl Oliveira. Com seu apoio incondicional, eles testemunharam e compartilharam de perto todas as minhas batalhas.

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, doutor Celso Abdon Lopes de Mello, por seu inestimável apoio desde o início deste trabalho. Sua orientação eficiente e paciência foram fundamentais para tornar possível a conclusão deste projeto.

Também gostaria de estender meus agradecimentos à Barbara, estatística do A.C.Camargo Cancer Center, pelo excelente trabalho realizado. Sua contribuição foi de grande importância para os resultados alcançados.

Não posso deixar de mencionar a solicitude das funcionárias da Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, que desempenharam um papel crucial ao disponibilizar recursos essenciais para minha pesquisa.

Agradeço de coração a todos os funcionários da Pós-Graduação pelo comprometimento e trabalho árduo, que são fundamentais para o bom funcionamento do programa.

Gostaria de estender meu agradecimento à doutora Cecília, ao doutor Fábio, aos Profs. Drs. Gustavo, Stênio e Walter, à doutora Suely e ao doutor Wilson por seu incentivo constante e apoio valioso ao longo desta jornada.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao Prof. Dr. Ademar, cujo seu exemplo foi entusiasmante. Seu vasto conhecimento e dedicação foram verdadeiramente inspiradores ao longo da minha jornada acadêmica.

Além disso, desejo agradecer de maneira especial ao meu professor Marcelo pelo carinho e apoio inestimáveis durante toda a minha trajetória. Seu exemplo e incentivo constante foram essenciais para minha motivação e crescimento acadêmico.

Por fim, minha profunda gratidão se estende às minhas queridas amigas Denise, Fernanda, Marília, Narimã, Regiane, Sandra, Suely e Susi, cujo apoio incondicional e encorajamento

foram verdadeiramente essenciais para enfrentar os desafios e superar os obstáculos ao longo do caminho.

A todos os mencionados, meu mais sincero agradecimento por suas contribuições significativas e pelo impacto positivo que tiveram em minha trajetória pessoal, profissional e acadêmica nesta intensa jornada.

## RESUMO

Silva C. **Avaliação clínica e epidemiológica de tumor desmoide no Brasil: estudo brasileiro.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

**Introdução:** Os Tumores Desmoides (TD) são neoplasias raras com maior incidência em mulheres jovens. A vigilância ativa substituiu a cirurgia na maioria dos casos devido às taxas de recidivas locais e por ser uma estratégia segura. Dados do mundo real são importantes para identificar as barreiras na prestação do melhor atendimento para pacientes com tumores raros. O objetivo do presente estudo é caracterizar os aspectos clínicos e epidemiológicos do TD e avaliar a taxa de recaída. **Métodos:** Análise retrospectiva de um único centro de pacientes com TD. As principais variáveis analisadas foram idade, sexo, biópsia, polipose adenomatosa familiar (PAF) e história de trauma, sistema de saúde, sintomas, tamanho e localização do tumor, tratamento e recorrência. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada com o método de Kaplan-Meier. **Resultados:** foram avaliados 242 pacientes, idade média de 34 anos, 70,7% mulheres; 74% tinham plano de saúde, 59,9% das pacientes tiveram como sinais e sintomas de massa/aumento de volume, 37,6% originado no abdômen e 34,3% tinham tamanho > 5 cm. A cirurgia foi realizada em 70,2%, 31% com margem livres e apenas 57% com biópsia prévia. A taxa de recorrência foi de 38% e a SLD em 1,2,5 anos foi de 75,3%, 64,2%, 57,8%, respectivamente. Tamanho ( $p = 0,022$ ) e localização do tumor na lombar ( $p = 0,001$ ), extremidades ( $p = 0,003$ ) e pelve ( $p = 0,003$ ) foram variáveis independentes relacionadas à diminuição do SLD no modelo de regressão de Cox. **Conclusão:** Nossos dados reforçam a necessidade de coletar dados da prática do mundo real e a importância da conscientização do TD e da educação médica sobre o comportamento do TD e a necessidade de uma melhor abordagem devido às altas taxas de cirurgia e ao elevado número de pacientes tratados sem biópsia.

**Descritores:** Fibromatose, Tumor desmoide, Epidemiologia.

## ABSTRACT

Silva C. [**Clinical and epidemiological evaluation of desmoid tumor in Brazil: a Brazilian study**]. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

Introduction: Desmoid Tumors (DT) are rare neoplasms with higher incidence in women. Active surveillance has replaced surgery in most of the cases due to rates of local relapses. Real world data are important to identify the barriers in the delivery of the best care for patients with rare tumors. The aim of the present study is to characterize the clinical and epidemiological aspects of DT and to evaluate the relapse rate. Methods: Retrospective, single-center analysis of patients with DT. Variables were age, sex, biopsy, familial adenomatous polyposis (FAP) and trauma history, health care system, symptoms, tumor size and site, treatment and recurrence. The disease-free survival (DFS) was calculated with the Kaplan-Meier method. Results: 242 patients were evaluated, mean age was 34 years, 70,7% women, 74% had health insurance, 59.9% with symptom of growing lump, 37,6% originated in the abdomen and 34,3% had size > 5cm. Surgery was performed in 70,2%, 31% with negative margin and only 57% with previous biopsy. Recurrence rate was 38% in 1,2,5-year DFS was 75,3%, 64,2%, 57,8%, respectively. Size ( $p = 0.022$ ) and tumor location in the dorsum ( $p = 0.001$ ), extremities ( $p = 0.003$ ) and pelvis ( $p = 0.003$ ) were independent variable related to decrease in DFS in the cox regression model. Conclusion: our data reinforces the need to gather data from real world practice and the importance of awareness of DT and medical education about DT behavior and best approach due to the high rates of surgery and elevated number of patients treated without biopsy.

**Keywords:** Fibromatosis, Desmoid tumor, Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Histograma da distribuição dos 242 pacientes segundo a faixa etária. São Paulo, 2023.....	15
<b>Figura 2</b>	Gráfico da proporção da primeira abordagem dos pacientes (n= 242). São Paulo, 2023.....	16
<b>Figura 3</b>	Distribuição dos procedimentos cirúrgicos para tratamento do tumor desmoide ao longo dos anos (1992-2022) dos 170 pacientes. São Paulo, 2023.....	17
<b>Figura 4</b>	Gráfico da proporção da segunda abordagem dos 242 participantes desta pesquisa. São Paulo, 2023.....	18
<b>Figura 5</b>	Gráfico da proporção dos 170 pacientes segundo a recidiva. São Paulo, 2023.....	20
<b>Figura 6</b>	Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados com localização do tumor (n=170). Curvas de Kaplan-Meier, teste log-rank. São Paulo, 2023.....	24
<b>Figura 7</b>	Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados de acordo com tamanho do tumor (n=170). Curvas de Kaplan-Meier, teste log-rank. São Paulo, 2023.....	25
<b>Figura 8</b>	Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados com cirurgia (n=170). Curvas de Kaplan-Meier. São Paulo, 2023.....	26

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características clínicas e demográficas dos pacientes (n= 242). São Paulo, 2023 .....	14
<b>Tabela 2</b>	Distribuição dos 242 pacientes segundo a situação à admissão na instituição - Status da Doença. São Paulo, 2023 .....	15
<b>Tabela 3</b>	Distribuição dos 242 pacientes de acordo com a primeira abordagem. São Paulo, 2023 .....	16
<b>Tabela 4</b>	Distribuição dos 242 pacientes de acordo biópsia. São Paulo, 2023 .....	16
<b>Tabela 5</b>	Distribuição dos 242 pacientes de acordo com a segunda abordagem. São Paulo, 2023 .....	18
<b>Tabela 6</b>	Distribuição dos 170 pacientes de acordo com margens cirúrgicas. São Paulo, 2023 .....	19
<b>Tabela 7</b>	Distribuição dos 242 pacientes de acordo com o tratamento complementar pós primeira abordagem. São Paulo, 2023.....	19
<b>Tabela 8</b>	Distribuição dos 170 pacientes de acordo com a recidiva dos mesmos. São Paulo, 2023 .....	19
<b>Tabela 9</b>	Correlação das variáveis clínicas com a recidiva tumoral dos pacientes tratados cirurgicamente (n = 170). São Paulo, 2023 .....	21
<b>Tabela 10</b>	Distribuição dos pacientes segundo o local das recidivas. São Paulo, 2023 .	22

<b>Tabela 11</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento para as recidivas. São Paulo, 2023 .....	23
<b>Tabela 12</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com o mediana das recidivas. São Paulo, 2023 .....	25
<b>Tabela 13</b>	Sobrevida livre de recidiva dos 65 pacientes em meses. São Paulo, 2023 ...	26
<b>Tabela 14</b>	Distribuição dos 242 pacientes em relação ao segundo tumor primário. São Paulo, 2023 .....	26
<b>Tabela 15</b>	Correlação de idade, sexo, localização e tamanho do tumor com sobrevida livre de doença. Regressão de Cox modelo. São Paulo, 2023 .....	27

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	Etiologia .....	1
1.2	Diagnóstico .....	2
1.3	Tratamento .....	3
1.3.1	Terapia sistêmica .....	4
1.3.2	Cirurgia.....	7
1.3.3	Radioterapia.....	8
1.3.4	Vigilância ativa .....	8
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
3.1	Tipo de estudo .....	10
3.2	Campo de estudo.....	10
3.3	Participantes do estudo.....	10
3.3.1	Critérios de inclusão .....	10
3.3.2	Critérios de exclusão.....	11
3.4	Coleta de dados .....	11
3.5	Amostragem .....	11
3.6	Análises dos dados.....	12
3.7	Aspectos Éticos .....	12
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>32</b>

<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>
----------	-------------------------	-----------

### **ANEXO**

**Anexo 1** Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

### **APÊNDICES**

**Apêndice 1** Ficha de avaliação clínica

**Apêndice 2** *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* -TCLE

# 1 INTRODUÇÃO

Tumor desmoide, também conhecido como fibromatose agressiva ou profunda ou fibromatose musculoaponeurótica, é uma neoplasia rara de fibroblastos maduros dentro da extensa matriz de colágeno. Os tumores desmoides (TD) são caracterizados por sua capacidade de infiltração local e não têm potencial metastático. Os TD geralmente aparecem no abdome ou na parede abdominal, mas podem surgir também em qualquer parte do corpo. O tratamento dos tumores desmoides ainda é um desafio devido ao comportamento imprevisível desta doença (Desmoid Tumor Working Group, 2020).

## 1.1 ETIOLOGIA

O tumor desmoide foi descrito inicialmente na parede abdominal de mulheres, após a gravidez delas, mas hoje se sabe que ele pode acometer qualquer parte do corpo. Frequentemente, o tumor desmoide é visto em membros superiores, inferiores, parede abdominal e retroperitônio/mesentério (Berri et al. 2011).

Os tumores desmoides são caracterizados pela falta de potencial metastático e um comportamento local característico, incluindo invasão persistente e recorrência, mesmo após excisão com margens livres. Embora sua etiologia precisa não seja bem compreendida, especula-se que uma combinação de fatores físicos, hormonais e, mais recentemente verificados, genéticos, têm demonstrado desempenhar um papel no seu desenvolvimento (Berri et al. 2011). Dentre esses fatores, a história prévia de trauma no local do tumor, geralmente cirúrgico, pode desencadear um tumor desmoide. Entre a população com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), existe uma forte associação entre a proctocolectomia profilática e o subsequente desenvolvimento de tumores desmoides. Pacientes portadores da polipose adenomatosa familiar (PAF) apresentam maior risco de desenvolvimento de tumor desmoide, sendo o risco para parentes de primeiro grau é 2,5 vezes maior do que a população geral (Shields et al. 2001).

O curso clínico dos tumores desmoides pode ser imprevisível, caracterizado não apenas pelo crescimento tumoral, proliferação e progressão da doença, mas também pela

estabilidade e até remissão espontânea. Existem diferentes fatores associados ao desenvolvimento de tumores desmoides, um dos quais pode ser um fator hormonal, que se confirma após altas incidências durante e após a gravidez, após exposição a anticoncepcionais orais; há também relatos de regressão espontânea do tumor durante a menopausa, destacando a possível influência da natureza hormonal sexual das mulheres. Estudo mais recente não demonstrou clara relação com o crescimento do tumor desmoide e a gravidez (Debaudringhien et al. 2022).

De acordo com Shields et al. (2001), a estreita associação desta neoplasia com a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e a síndrome de Gardner, e a percepção da importância da história familiar, podem sugerir um fator genético intrínseco no desenvolvimento de tumores desmoides. Algumas mutações no gene Polipose Adenomatose Coli (APC) localizada no braço longo do cromossomo 5, que é responsável pelo desenvolvimento da PAF, foram caracterizadas em indivíduos com PAF e tumor desmoide.

A maioria dos estudos que descrevem tumor desmoide associado à polipose adenomatosa familiar (PAF) relata pequenos números devido à raridade dessa condição. No entanto, pode-se especular que outros fatores de risco modificáveis, como tabagismo e outros agentes cancerígenos, como obesidade e consumo de álcool, todos implicados em uma variedade de cânceres, incluindo os do trato gastrointestinal; podem contribuir para o risco de desmoides. Mais estudos examinando os efeitos de tais fatores de risco modificáveis para a doença desmoide são, porém, necessários (Sinha et al. 2011).

## **1.2 DIAGNÓSTICO**

O tumor desmoide é um tumor localmente agressivo, que foi descrito pela primeira vez em 1832, recebendo, posteriormente, o nome de “desmoide” para indicar sua aparência macroscópica (do grego "desmos", significa tendão ou ligamento) (Schlemmer 2005).

Os métodos de imagem mais utilizados para identificar possíveis tumores desmoides ou fibromatose profunda são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Às vezes, um ultrassom pode ser usado para um exame preliminar. A aparência de um tumor desmoide na tomografia computadorizada é de tecido mole inespecífico caracterizado por alta atenuação, muitas vezes com uma margem mal definida com realce pós-contraste. As ressonâncias magnéticas do tumor desmoide geralmente mostram baixa intensidade de sinal

em relação ao músculo nas imagens ponderadas em T1 e intensidade aumentada nas imagens ponderadas em T2, com realce nas imagens ponderadas em T1 após contraste. A ressonância magnética também pode fornecer informações sobre o comportamento do tumor, com alto sinal, indicando maior teor de água associado ao rápido crescimento (Berri et al. 2011).

A biópsia é fundamental para o diagnóstico inicial de tumor desmoide e, se necessário, para avaliação subsequente de recorrência. Uma variedade de opções está disponível para biópsia de um desmoide suspeito. A biópsia por agulha, por exemplo, é uma delas, sendo o método diagnóstico mais comumente utilizado. A biópsia aberta, por sua vez, não é mais usada como antigamente. A positividade imuno-histoquímica para  $\beta$ -catenina com a detecção do acúmulo de  $\beta$ -catenina nuclear mostrou-se recentemente útil na distinção entre desmoide e cicatriz cirúrgica. Marcadores imuno-histoquímicos adicionais podem ser úteis para excluir outros diagnósticos diferenciais, como os sarcomas (Berri et al. 2011).

Enfim, o diagnóstico de tumor desmoide requer a confirmação por um patologista especializado em tecidos moles. É importante destacar que as mutações de CTNNB1 e APC são mutuamente exclusivas nesse tipo de tumor, portanto, a detecção de uma mutação somática de CTNNB1 pode auxiliar na exclusão de uma condição síndrômica. Por outro lado, a presença de CTNNB1 tipo selvagem em um tumor desmoide, especialmente se localizado no abdômen, deve levantar suspeitas de polipose adenomatosa familiar (PAF) e requerer investigação clínica mais extensa, como colonoscopia ou testes germinativos. Portanto, os especialistas e pesquisadores em saúde recomendam fortemente a realização de análise mutacional em amostras de biópsia de tumor desmoide para confirmar o diagnóstico e orientar a investigação adequada, quando necessário (Desmoid Tumor Working Group 2020).

### **1.3 TRATAMENTO**

O objetivo do tratamento, de acordo com Berri et al. (2011), é o controle local com a mínima morbidade possível. Idealmente, o tratamento adequado dos tumores desmoides deve ser realizado de forma individualizada que deve levar em consideração sua localização anatômica, características do paciente e biologia tumoral. As modalidades de tratamento empregadas são: cirurgia, radioterapia neoadjuvante/adjuvante, reoperação, terapia sistêmica e terapias ablativas.

### 1.3.1 Terapia sistêmica

O tratamento sistêmico envolve o emprego de quimioterapia citotóxica, hormonioterapia e a mais recentemente, os inibidores de tirosina quinase. Nos últimos anos, houve mais interesse no estudo de novos agentes para os pacientes com tumores desmoides utilizando os agentes clássicos, mas também foram desenvolvidas novas drogas especificamente testadas em pacientes com TD. Abaixo serão elencados os principais agentes.

#### Quimioterapia

A quimioterapia sistêmica foi avaliada por diversos estudos. Porém, todos esses estudos pautaram-se em braço único sem um comparador. Tal prática dificulta a conclusão sobre a real eficácia da quimioterapia para os tumores desmoides, pois uma parcela desses tumores apresentam regressão espontânea durante um período de acompanhamento. Dentre os agentes mais frequentemente utilizados estão a doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal e a combinação de metotrexato e vinblastina (Constantinidou et al. 2011).

As evidências da eficácia da quimioterapia citotóxica no tumor desmoide vêm de estudos retrospectivos e prospectivos não randomizados. Normalmente, metotrexato de baixa dose mais vinblastina ou vinorelbina, ou, alternativamente, um regime convencional contendo antraciclina, está associado a taxas de controle da doença (DCRs) de 64% a 100% (Tsukamoto et al. 2022).

Em um outro estudo, diferentemente dos citados, o uso de esquemas quimioterápicos (mais comumente metotrexato mais vinblastina) em 62 crianças e adultos com tumor desmoide recorrente ou em progressão resultou em uma taxa de resposta completa de 1,6%, uma taxa de resposta parcial de 19,4% e uma taxa de doença estável de 59,6%, de acordo com os *Crítérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos* (RECIST). A taxa de resposta global foi maior para regimes baseados em antraciclina do que para regimes sem antraciclina (54% vs. 12%;  $p = 0,0011$ ), e a toxicidade foi principalmente hematológica, como um dos eventos adversos mais comuns (Garbay et al. 2012).

Vários estudos retrospectivos recentes de agente único oral de vinorelbina relataram uma resposta moderada e taxas de benefício clínico em pacientes com tumor desmoide (Gennatas et al. 2020).

Entre 90 adultos que tiveram tumor desmoide tratados com vinorelbina oral com ou sem terapia antiestrogênica, as melhores respostas foram 29% taxa de resposta parcial, 57% taxa de doença estável e 14% progressão de doença (Mir et al. 2020).

### **Antiestrogênios e anti-inflamatórios não esteroides**

Assim como a vigilância ativa substituiu a cirurgia como abordagem primária para tumor desmoide, o tratamento médico evoluiu para fornecer opções terapêuticas mais novas e baseadas em evidências. Há muito se suspeita que o estrogênio modula o tumor desmoide (Riedel e Agulnik 2022).

A terapia antiestrogênica concomitante foi associada a um tempo significativamente mais longo para falha do tratamento em mulheres ( $p = 0,03$ ); além disso, o tempo até a falha do tratamento foi significativamente maior em pacientes que tinham mutações S45P ou S45F do gene CTNNB1 em relação àqueles que tinham a mutação T41A ou tipo selvagem (mediana não alcançada vs. 24,0 meses;  $p=0,04$ ). Entre os pacientes avaliados quanto à dor, 74% apresentaram melhora sintomática após 3 meses. Os eventos adversos de grau  $\geq 2$  mais comum foi náusea (39%) (Riedel e Agulnik 2022).

As evidências incluem a expressão do receptor de estrogênio em tumor desmoide e o risco aumentado de tumor desmoide durante e logo após a gravidez e entre mulheres que tomam contraceptivos orais contendo estrogênio (Bocale et al. 2011; Constantinidou et al. 2012).

Mulheres em idade reprodutiva parecem ter maiores taxas de crescimento de tumor desmoide do que homens ou mulheres na pós-menopausa; e a menopausa, assim como o tamoxifeno, já foi associada à regressão de tumor desmoide. A evidência da eficácia terapêutica antiestrogênica no tumor desmoide é limitada e baseia-se nas séries de casos e ensaios de braço único. Uma revisão sistemática identificou uma taxa de resposta geral (ORR), de acordo com os critérios do RECIST de 48% a 51% para terapia antiestrogênica, embora a falta de um comparador de vigilância ativa torne esse achado difícil de interpretar, tendo em vista que há uma taxa expressiva de regressão espontânea da doença. Portanto, as diretrizes de tratamento não recomendam mais terapias hormonais rotineiramente (Bocale et al. 2011; Kasper et al. 2017a; Desmoid Tumor Working Group 2020; National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2021).

A justificativa para o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em pacientes com tumor desmoide começou com a observação de que a COX-2 é superexpressa nesses tumores (Mignemi et al. 2012). AINEs que inibem tanto COX-1 quanto COX-2, como sulindaco e indometacina e o inibidor seletivo de COX-2, celecoxibe, foram investigados, muitas vezes em combinação com terapia hormonal (Eastley et al. 2015).

Uma ampla gama de taxas de resposta foi relatada, assim como a tolerabilidade favorável. Até o momento, no entanto, nenhum estudo prospectivo randomizado de AINEs em tumor desmoide foi relatado, e os AINEs não são atualmente considerados agentes modificadores da doença. As diretrizes atuais recomendam seu uso apenas para controle da dor (Skapek et al. 2013; Quast et al. 2016; Kasper et al. 2020; NCCN 2021).

### **Inibidores de Tirosina Quinase (TKIs)**

Embora o mecanismo exato pelo qual os inibidores de tirosina quinase agem no tumor desmoide não tenham sido totalmente elucidados, a superexpressão do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas  $\beta$  (PDGFR $\beta$ ), que é inibido pelo imatinibe, tem sido postulada como responsável pela proliferação celular e o crescimento do tumor desmoide (Napolitano et al. 2020; Sparber-Sauer et al. 2021).

Mace et al. (2002), em seus relatos de casos iniciais, sugeriram que o imatinibe teve eficácia em pacientes com tumor desmoide. Posteriormente, vários estudos prospectivos avaliaram a segurança e a eficácia dos TKIs em pacientes com tumor desmoide. Dignos de nota, ao contrário da quimioterapia citotóxica, na qual os ciclos de tratamento são limitados, os TKIs geralmente são usados continuamente até que a intolerância se desenvolva ou a doença progrida (Kasper et al. 2017b; Gounder et al. 2018b; Toulmonde et al. 2019; Miano et al. 2019).

Nesse sentido, há 2 grandes estudos importantes que foram desenhados para avaliar a eficácia de sorafenibe e pazopanibe para pacientes com diagnóstico de tumor desmoide irressecável e sintomático. O primeiro foi, inclusive, o primeiro estudo prospectivo, randomizado e de fase 3 que comparou sorafenibe com placebo e mostrou uma taxa de resposta de aproximadamente 40% para os pacientes tratados com sorafenibe; esse estudo foi realizado por Gounder et al. (2011). O outro estudo (DESMOPAZ) foi um estudo de fase 2, prospectivo e randomizado em que o pazopanibe foi comparado com metotrexate e

vimblastina. Os pacientes tratados com pazopanibe tiveram maior taxa de resposta objetiva e maior e mais duradouro controle de doença. O perfil de toxicidade destes dois agentes foi favorável e, embora houvesse efeitos adversos, eles foram bem manejados (Toulmonde et al. 2019).

### 1.3.2 Cirurgia

A natureza invasiva e recorrente dos tumores desmoides pode tornar a ressecção desafiadora se a função e a cosmese aceitáveis forem mantidas. Portanto, o manejo de desmoides muitas vezes envolve uma abordagem multidisciplinar que combina o conhecimento de vários especialistas cirúrgicos, por exemplo, cirurgiões plásticos e cirurgiões oncologistas, bem como oncologistas clínicos e de radio-oncologistas (Bauernhofer et al. 1996; Goldblum e Fletcher 2002; Goldblum et al. 2014; Berri et al. 2011).

No passado, o tratamento do tumor desmoide era semelhante ao do sarcoma de partes moles, sendo a cirurgia considerada a pedra angular do tratamento, conforme explicam Faulkner et al. (1995). No entanto, as taxas de recorrência local pós-cirúrgica em 5 a 10 anos foram relatadas na faixa de 30% a 77%. Além disso, é controverso se as margens negativas se correlacionam com uma menor probabilidade de recorrência. Ressecções com margem negativa microscópica não foram alcançadas na maioria das cirurgias, e não houve consenso na literatura se uma ressecção com margem positiva se correlacionou com o risco de recorrência (Fiore et al. 2016).

As taxas de recidiva pós-cirúrgica foram maiores para tumor desmoide extra-abdominais do que para tumor desmoide abdominais e entre pacientes jovens *versus* pacientes adultos; e nomogramas que incorporaram o tamanho do tumor para prever a recorrência pós-cirúrgica foram posteriormente desenvolvidos (Crago et al. 2013).

Em resumo, a cirurgia pode ser uma forma de tratamento desde que resulte em baixa morbidade. O tipo de cirurgia ideal é a ressecção completa com margens negativas. Porém, em casos em que houver risco de perda funcional significativa, uma ressecção marginal é aceitável, e, nestes casos, outra alternativa de tratamento é preferível à cirurgia (por exemplo terapia ablativa) (Kasper et al. 2020).

### 1.3.3 Radioterapia

A radioterapia foi empregada em dois contextos para o controle de tumor desmoide: 1) após ressecção cirúrgica e, 2) para tratamento da doença irresssecável. Um estudo conduzido pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, realizado por Keus et al. (2013), avaliou o uso da radioterapia na dose de 56 Gy isolada em pacientes com doença irresssecável e com progressão; em tal estudo, foi demonstrado uma taxa de controle local de 81% sendo 13% resposta completa. Os efeitos a longo prazo foram toxicidade cutânea e linfedema. Desta forma, conclui-se que a radioterapia pode ser uma alternativa para controle local para a maioria dos pacientes que apresentam progressão da doença e para os quais a cirurgia não é uma opção – e nem a doença pode ser controlada com terapia medicamentosa (Desmoid Tumor Working Group 2020).

### 1.3.4 Vigilância ativa

Os consensus mais atuais recomendam um período de observação e acompanhamento dos pacientes recém-diagnosticados com tumor desmoide, conforme o Desmoid Tumor Working Group (Desmoid Tumor Working Group 2020). Os resultados decepcionantes do tratamento atual e a capacidade dos tumores desmoides extra-abdominais de se estabilizarem espontaneamente atraíram um interesse crescente. A recomendação é a de que os pacientes entrem em um programa de observação com avaliação clínica e radiológica periódicas. Idealmente, deve-se empregar a ressonância magnética a cada 3 meses. O controle de sintomas de dor, nesses períodos, dever ser feito com analgésicos. Estudos observam que durante esses períodos aproximadamente 50% dos tumores desmoides não apresentam crescimento significativo e que até 20% apresentarão regressão espontânea sem tratamento específico na estratégia de vigilância ativa (Penel et al. 2017; Gounder et al. 2018b).

Devido à escassez de estudos brasileiros destinados à incidência, prevalência e tipos de tratamento em pacientes com tumor desmoide no Brasil, o presente estudo busca a obtenção de dados clínicos e epidemiológicos que podem nortear melhores práticas para o tratamento e diagnóstico dos tumores desmoides.

## 2 OBJETIVOS

- ✓ Avaliar clínica e epidemiológica de pacientes com diagnóstico de tumor desmoide em um Centro de Oncologia brasileiro;
- ✓ Identificar as características demográficas e clínicas de pacientes com diagnóstico de tumor desmoide tratados;
- ✓ Identificar o padrão de tratamento (cirurgia, radioterapia, clínico);
- ✓ Analisar a taxa de recidiva após cirurgia e a sobrevida livre de recidiva;
- ✓ Identificar fatores relacionados com chance de recidiva.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico.

#### **3.2 CAMPO DE ESTUDO**

A pesquisa foi desenvolvida nos ambulatórios do A.C.Camargo Cancer Center, localizado na cidade de São Paulo - SP, Brasil. Período do estudo: entre dezembro de 2019 e abril de 2023.

#### **3.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO**

No período de dezembro de 2019 e abril de 2023, foram identificados 290 pacientes elegíveis para esta pesquisa, cujos diagnósticos variaram entre novembro de 1986 e fevereiro de 2022. No entanto, 48 pacientes foram excluídos devido à falta de dados, resultando em um total de 242 pacientes incluídos no estudo. Dentre esses pacientes, 170 realizaram cirurgia, enquanto 65 apresentaram recidivas. Portanto, a população deste estudo consistiu em 242 pacientes diagnosticados com tumor desmoide.

##### **3.3.1 Critérios de inclusão**

- Diagnóstico de tumor desmoide através de exame histopatológico.
- Tratamento ou seguimento por um período na Instituição.
- Assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice 2) (exceto nos casos específicos em que a aplicação do TCLE foi dispensada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center.

### **3.3.2 Critérios de exclusão**

- Portadores de outras neoplasias avançadas.
- Dados clínicos incompletos ou não acessíveis.

## **3.4 COLETA DE DADOS**

A coleta de dados foi feita através da análise do prontuário médico e as informações foram arquivadas em fichas catalográficas e armazenadas em arquivo RedCap. A ficha clínica e epidemiológica está no Apêndice 1.

### **3.4.1 Ficha de avaliação clínica**

A ficha contempla os seguintes itens: raça, sexo, idade, data de admissão no hospital, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, história familiar de neoplasia, história familiar de PAF, sinais/sintomas, trauma prévio, tratamento pré-operatório prévio, situação à admissão, localização do tumor primário, tamanho, número de cirurgias prévias, tipo de tratamento, data, biópsia prévia, situação das margens cirúrgicas, tratamento complementar – quimioterapia (tipo/ciclos), radioterapia (dose/tipo), local da recidiva, tratamento da recidiva, quimioterapia da recidiva (tipo/ciclos), radioterapia da recidiva (dose/tipo), tratamento cirúrgico da recidiva local, segundo tumor primário, situação clínica no último seguimento.

Os resultados deste questionário foram descritivos e expressos em números com as percentagens correspondentes.

## **3.5 AMOSTRAGEM**

Devido à raridade de pacientes com diagnóstico de tumor desmoide, foi utilizada uma amostragem através da busca ativa em bancos hospitalares. A amostragem foi por conveniência. No A.C. Camargo Cancer Center, foram coletados dados de todos os pacientes com diagnóstico de tumor desmoide no nosso banco hospitalar que tinham informações nos respectivos prontuários.

### **3.6 ANÁLISES DOS DADOS**

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva das variáveis em que foram apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis qualitativas, e as principais medidas resumo, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Para comparar a distribuição de variáveis quantitativas com relação a variáveis de grupo, o teste t para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado.

A recidiva foi definida a partir da constatação de recidiva por método de imagem ou anátomo-patológico. A sobrevida livre de recidiva foi calculada pelo método de Kaplan Meier e a comparação entre as curvas de sobrevida foi feita pelo teste de log rank. A sobrevida livre de recidiva foi calculada desde a data da ressecção cirúrgica completa até a data da recidiva.

O modelo de Regressão de Cox foi utilizado para avaliação de Hazard ratio (HR) para sobrevida livre de recidiva. As suposições de riscos proporcionais foram verificadas através dos resíduos de Schoenfeld.

O nível de significância adotado foi o de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 25.

### **3.7 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi baseado na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde; nela, são norteadas as práticas em pesquisas com seres humanos (Resolução CNS nº 466/12, item II.23). Com efeito, este estudo foi aprovado em 28/11/18 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, e somente após esta data os pacientes foram abordados e convidados a participar do estudo. (Anexo 1).

## 4 RESULTADOS

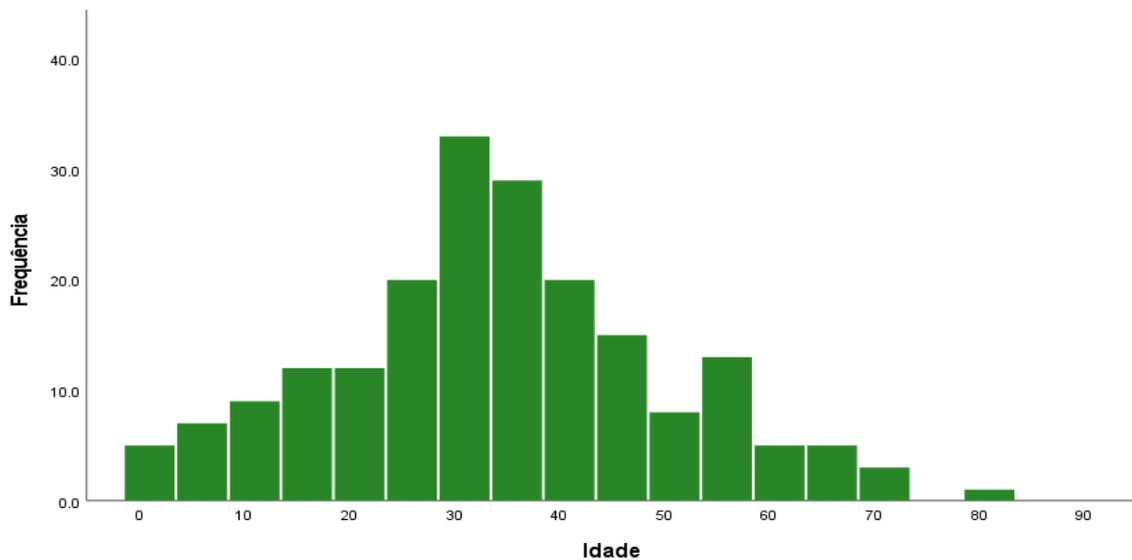
Entre dezembro de 2019 e abril de 2023, foram identificados 290 pacientes elegíveis para este estudo, cujos diagnósticos diferiram entre novembro de 1986 e fevereiro de 2022. No entanto, 48 de seus pacientes foram excluídos por falta de dados, resultando em um total de 242 pacientes incluídos no estudo. Desses pacientes, 170 foram operados e 65 recidivaram. Desse modo, a população deste estudo foi composta de 242 pacientes diagnosticados com tumor desmoide.

A média de idade dos pacientes que participaram deste estudo foi de 34 anos, com desvio padrão de 16 e mediana de 34. A idade mínima foi de 1 ano e a idade máxima de 82 anos.

Avaliando as características sociodemográficas dos pacientes na Tabela 1, verificamos que 54,1 % deles eram raça branca; 70,7% do sexo feminino; 74,0% dos pacientes possuíam convênio médico; 39,7% se encontravam na faixa etária de 20 a 39 anos. Em conjectura com os resultados apresentados na Figura 1, observa-se que 5,8% dos pacientes tinham polipose adenomatosa familiar; 52,1% dos participantes desta pesquisa tinham antecedentes familiares de neoplasia – a maioria deles teve massa e aumento de volume (59,9%) como primeiros sinais e sintomas; 83,1% dos pacientes não tiveram trauma prévio – o que pode ser percebido na Tabela 1, onde se apreende que a maioria dos participantes deste trabalho teve a localização do primeiro tumor no abdômen (37,6%), e confirmamos que a maioria dos tumores primários (34,3%) era menor que 5 cm.

**Tabela 1** – Características clínicas e demográficas dos pacientes (n= 242). São Paulo, 2023.

<b>Variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>N (242)</b>	<b>(%)</b>
<b>Gênero</b>	Feminino	171	70,7
	Masculino	71	29,3
<b>Idade</b>	< 19 anos	35	14,5
	Entre 20 e 39	96	39,7
	Entre 40 e 59	53	21,9
	>60	13	5,4
	Ignorado	45	18,5
<b>Grupos étnicos</b>	Branco	131	54,1
	Negros	3	1,2
	Pardos	26	10,7
	Amarelos	2	0,8
	Indígenas	1	0,4
	Ignorados	79	32,6
<b>História familiar</b>	Não	66	27,3
	Sim	126	52,1
	Ignorado	50	20,6
<b>Síndrome FAP</b>	Não	228	94,2
	Sim	14	5,8
<b>Sinais e sintomas</b>	Assintomático/incidentaloma	12	4,9
	Massa/Aumento de volume	145	59,9
	Dor	69	28,5
	Restrição funcional	3	1,2
	Outros	39	16,1
	Ignorado	31	12,8
<b>Trauma</b>	Não	201	83,1
	Sim	13	5,4
	Ignorado	28	11,5
<b>Plano de saúde</b>	SUS	46	19,0
	Convênio	179	74,0
	Particular	17	7,0
<b>Localização</b>	Abdômen	91	37,6
	Cabeça e pescoço	23	9,5
	Lombar	12	5,0
	Extremidades	62	25,6
	Pélvis	22	9,1
	Tórax	32	13,2
<b>Tamanho do tumor primário</b>	< 5 cm	83	34,3
	5-10 cm	74	30,6
	>10 cm	43	17,8
	Ignorado	42	17,3



**Figura 1** – Histograma da distribuição dos 242 pacientes segundo a faixa etária. São Paulo, 2023.

Conforme os dados expostos na Tabela 2, 73,6% dos participantes chegaram na instituição com doença loco-regional não operada, seguidos por 16,9% com recidiva loco-regional após cirurgia prévia em outro serviço e, por fim, 9,5% como sendo ignorado.

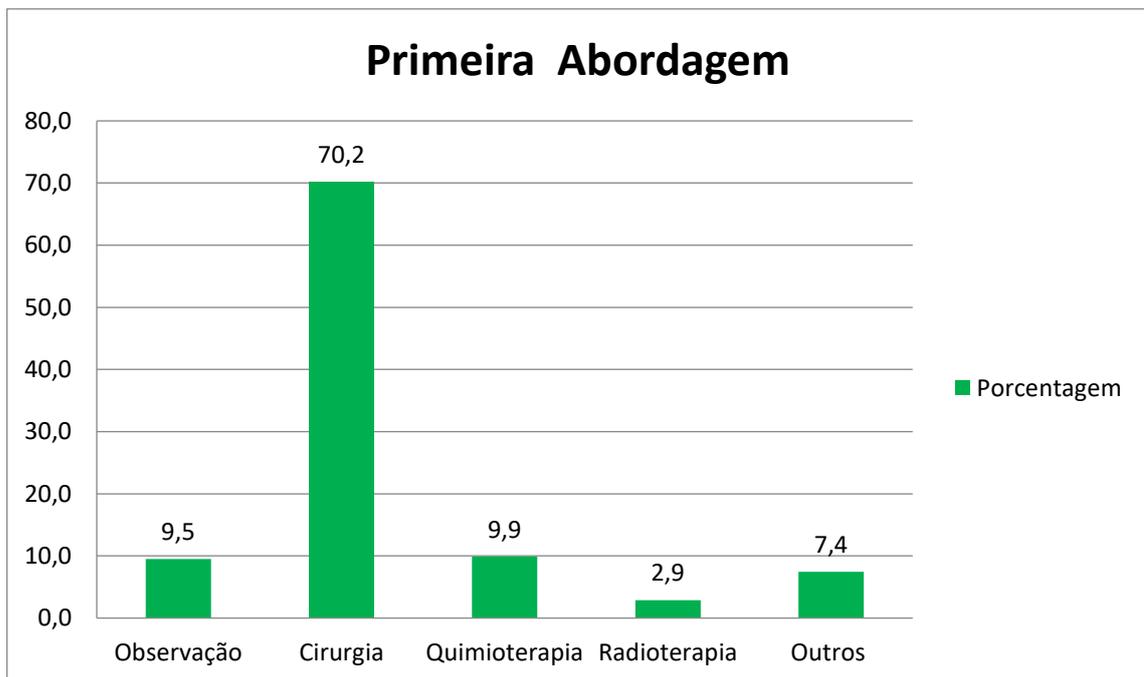
**Tabela 2** - Distribuição dos 242 pacientes segundo a situação à admissão na instituição - Status da Doença. São Paulo, 2023.

Situação à admissão	N (242)	(%)
Tumor primário não operado	178	73,6
Tumor recidivado	41	16,9
Ignorado	23	9,5

Na conjectura entre os dados da Tabela 3 e os da Figura 2, é possível observar que 170 pacientes (70,2%) tiveram a cirurgia como primeira abordagem; 9,9% fizeram quimioterapia; 9,5% tiveram observação na primeira abordagem; 2,9% radioterapia; 7,4% tiveram outros tratamentos.

**Tabela 3** – Distribuição dos 242 pacientes de acordo com a primeira abordagem. São Paulo, 2023.

Primeira Abordagem	N(242)	(%)
Observação	23	9,5
Cirurgia	170	70,2
Quimioterapia	24	9,9
Radioterapia	7	2,9
Outros	18	7,4



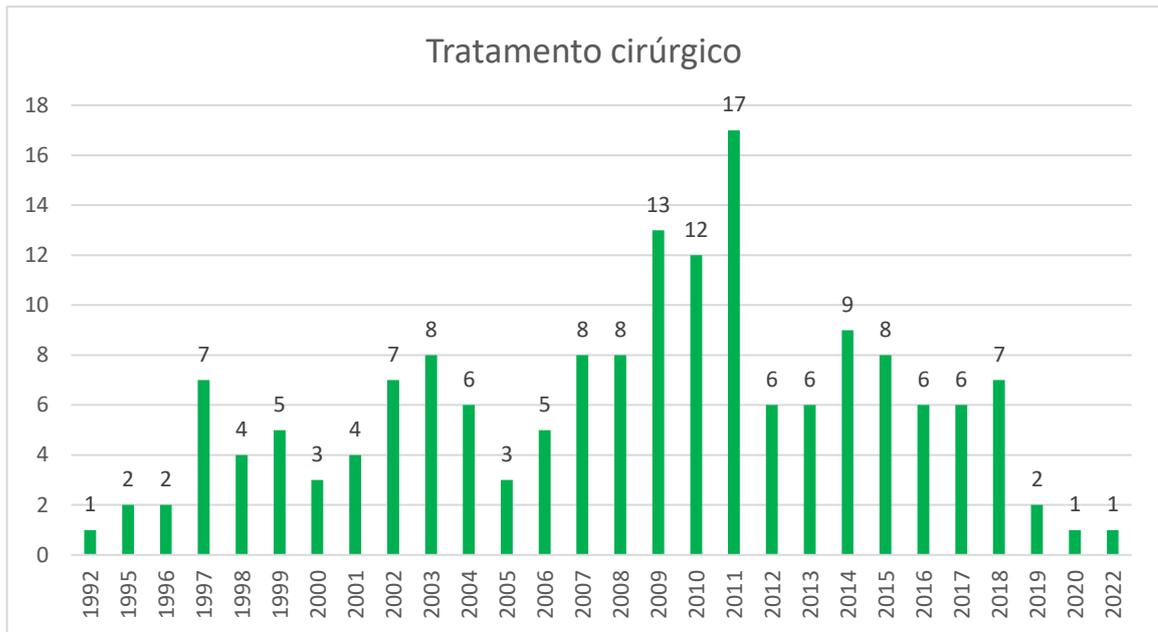
**Figura 2** - Gráfico da proporção da primeira abordagem dos pacientes (n= 242). São Paulo, 2023.

Evidenciamos na Tabela 4 que a maioria dos pacientes (57,0%) teve uma biópsia; 25,2 % não fizeram biópsia e, por fim, 17,8% foram ignoradas.

**Tabela 4** – Distribuição dos 242 pacientes de acordo biópsia. São Paulo, 2023.

Biópsia	N (242)	(%)
Não	61	25,2
Sim	138	57,0
Ignorado	43	17,8

Ao longo do tempo, verificamos a mudança de tratamento com a distribuição das cirurgias realizadas como primeira abordagem. Observamos, assim, uma diminuição recente da cirurgia nos últimos 4 anos, conforme descrito na Figura 3. A cirurgia foi mais empregada entre os períodos de 1992-2011 e diminuiu nos últimos 4 anos (2019-2022).

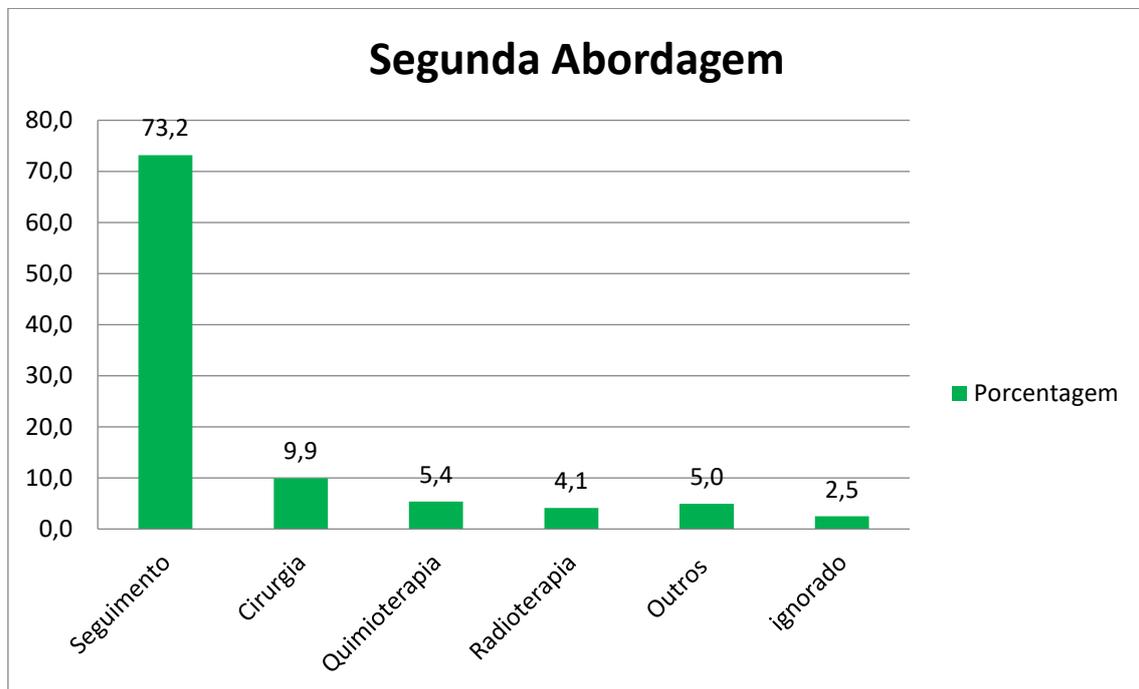


**Figura 3** - Distribuição dos procedimentos cirúrgicos para tratamento do tumor desmoide ao longo dos anos (1992-2022) dos 170 pacientes. São Paulo, 2023.

Verificamos na relação dos dados apresentados na Tabela 5 e na Figura 4 que 73,2% dos pacientes tiveram observação na segunda abordagem; 9,9 % fizeram cirurgia; 5,4% fizeram quimioterapia; 5,0% outros e, por fim, 2,5% eram ignorados em relação ao segundo tratamento.

**Tabela 5** – Distribuição dos 242 pacientes de acordo com a segunda abordagem. São Paulo, 2023

Segunda abordagem	N (242)	%
Observação	177	73,2
Cirurgia	24	9,9
Quimioterapia	13	5,4
Radioterapia	10	4,1
Outros	12	5,0
Ignorado	6	2,5



**Figura 4** - Gráfico da proporção da segunda abordagem dos 242 participantes desta pesquisa. São Paulo, 2023.

O *status* das margens cirúrgicas em 170/242 pacientes tratados com cirurgia teve margens livres em 40,0%; comprometidas em 32,9%, e ignorado em 25,9%, conforme pode ser apreendido na Tabela 6.

**Tabela 6** – Distribuição dos 170 pacientes de acordo com margens cirúrgicas. São Paulo, 2023.

Variável	Categoria	N (170)	(%)
Margem cirúrgica	Não se aplica	02	1,2
	Livres	68	40,0
	Comprometidas	56	32,9
	Ignorado	44	25,9

Pelos dados apresentados na Tabela 7, pudemos analisar que a maioria dos pacientes, 4,1% dos participantes, fez radioterapia como tratamento complementar.

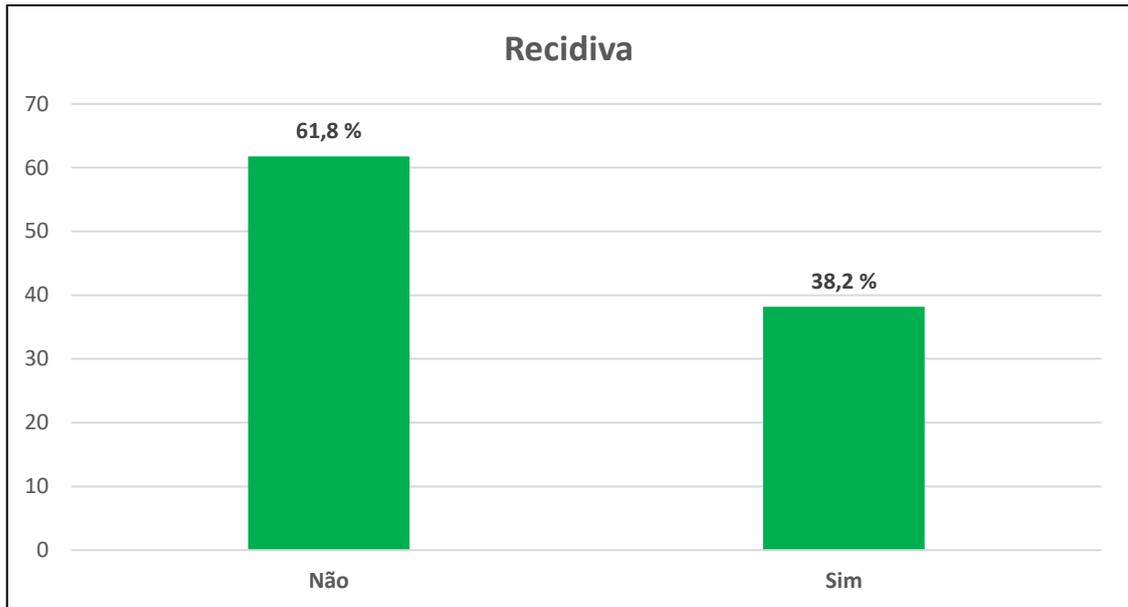
**Tabela 7** – Distribuição dos 242 pacientes de acordo com o tratamento complementar pós primeira abordagem. São Paulo, 2023.

Variável	Categoria	N (242)	(%)
Tratamento complementar	Quimioterapia	3	1,2
	Radioterapia	10	4,1
	Outros	16	6,6
	Não realizado	213	88,0

A partir dos dados apresentados na Tabela 8 e na Figura 5, verifica-se que a maioria dos pacientes (61,8%) não teve recidiva, e 38,2% dos participantes tiveram recidiva do tumor desmoide.

**Tabela 8** – Distribuição dos 170 pacientes de acordo com a recidiva dos mesmos. São Paulo, 2023.

Variável	Categoria	N (170)	(%)
Recidiva	Não	105	61,8
	Sim	65	38,2



**Figura 5** - Gráfico da proporção dos 170 pacientes segundo a recidiva. São Paulo, 2023.

Observamos na Tabela 9 que o plano de saúde (  $p = 0,001$ ) e o tamanho do tumor (  $p = 0,024$ ) e a localização (  $p = 0,001$ ) correlacionaram-se com a recidiva.

**Tabela 9** - Correlação das variáveis clínicas com a recidiva tumoral dos pacientes tratados cirurgicamente (n = 170). São Paulo, 2023.

Variável	Recidência			p
	Não	Sim	Total	
<b>Idade*</b>				
<19	15 (17,6)	12 (25,0)	27 (20,3)	0,324
20-39	40 (47,1)	26 (54,2)	66 (49,6)	
40-59	24 (28,2)	9 (18,8)	33 (24,8)	
>60	6 (7,1)	1 (2,1)	7 (5,3)	
Total	85 (100,0)	48 (100,0)	133 (100,0)	
<b>Sexo**</b>				
Masculino	33 (30,8)	21 (33,3)	54 (31,8)	0,868
Feminino	74 (69,2)	42 (66,7)	116 (68,2)	
Total	107 (100,0)	63 (100,0)	170 (100,0)	
<b>Sistema de Saúde ***</b>				
Sus	25 (23,4)	6 (9,5)	31 (18,2)	0,001
Convênio	80 (74,8)	47 (74,6)	127 (74,7)	
Particular	2 (1,9)	10 (15,9)	12 (7,1)	
Total	107 (100,0)	63 (100,0)	170 (100,0)	
<b>Sinais e sintomas**</b>				
Sem dor	75 (70,1)	48 (76,2)	123 (72,4)	0,496
Dor	32 (29,9)	15 (23,8)	47 (27,6)	
Total	107 (100,0)	63 (100,0)	170 (100,0)	
<b>Trauma anterior****</b>				
Não	89 (95,7)	49 (94,2)	138 (95,2)	0,701
Sim	4 (4,3)	3 (5,8)	7 (4,8)	
Total	93 (100,0)	52 (100,0)	145 (100,0)	
<b>Localização***</b>				
Abdômen	48 (44,9)	16 (25,4)	64 (37,6)	0,001
Cabeça e pescoço	12 (11,2)	6 (9,5)	18 (10,6)	
Lombar	3 (2,8)	7 (11,1)	10 (5,9)	
Extremidades	21 (19,6)	20 (31,7)	41 (24,1)	
Pélvis	5 (4,7)	10 (15,9)	15 (8,8)	
Tórax	18 (16,8)	4 (6,3)	22 (12,9)	
Total	107 (100,0)	63 (100,0)	170 (100,0)	
<b>Tamanho***</b>				
< 5 cm	44 (46,8)	11 (32,4)	55 (43,0)	0,024
5 - 10 cm	37 (39,4)	11 (32,4)	48 (37,5)	
> 10 cm	13 (13,8)	12 (35,3)	25 (19,5)	
Total	94 (100,0)	34 (100,0)	128 (100,0)	
<b>Biópsia**</b>				
Não	42 (44,2)	13 (38,2)	55 (42,6)	0,687
Sim	53 (55,8)	21 (61,8)	74 (57,4)	
Total	95 (100,0)	34 (100,0)	129 (100,0)	

Teste exato de Fisher-Freeman-Halton ;\*\*Correção de Continuidade<sup>b</sup>; \*\*\*Teste Qui-quadrado de Pearson; \*\*\*\*Teste Exato de Fisher

Conforme os dados da Tabela 10, 29,2% dos pacientes tiveram a primeira recidiva nas extremidades; 40% dos pacientes tiveram a segunda recidiva em extremidades; 46,7% dos pacientes tiveram a terceira recidiva nas extremidades e, por fim, na quarta recidiva 71,4% dos participantes tiveram o tumor desmoide localizado na região das extremidades.

**Tabela 10** – Distribuição dos pacientes segundo o local das recidivas. São Paulo, 2023.

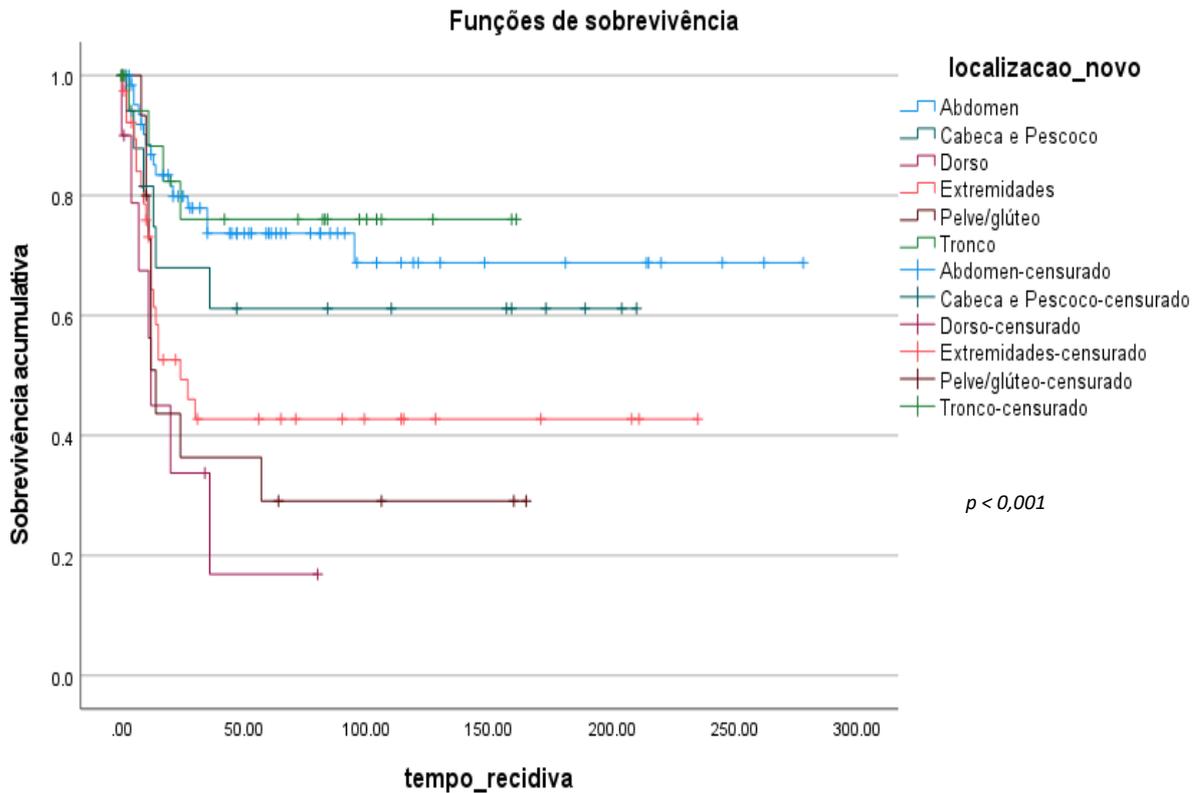
	Categoria	Frequência	Porcentagem
Primeira recidiva	Abdômen	15	23,1
	Cabeça e pescoço	06	9,2
	Tórax	12	18,4
	Extremidades	19	29,2
	Pélvis	13	20,0
	Total	65	100,0
Segunda recidiva	Abdômen	3	10,0
	Cabeça e pescoço	3	10,0
	Tórax	7	23,3
	Extremidades	12	40,0
	Pélvis	5	16,7
	Total	30	100,0
Terceira recidiva	Abdômen	3	20,0
	Cabeça e pescoço	1	6,7
	Tórax	2	13,3
	Extremidades	7	46,7
	Pélvis	2	13,3
	Total	15	100,0
Quarta recidiva	Abdômen	1	14,3
	Extremidades	5	71,4
	Pélvis	1	14,3
	Total	7	100,0

Averiguamos na Tabela 11 que dos 65 pacientes que apresentaram primeira recidiva, 55,3% fizeram cirurgia; notamos que 52,8% dos pacientes que tiveram segunda recidiva fizeram cirurgia; 41,2% dos pacientes trataram a terceira recidiva com cirurgia e, por fim, 41,7% dos pacientes que tiveram a quarta recidiva tratou com Tamoxifeno.

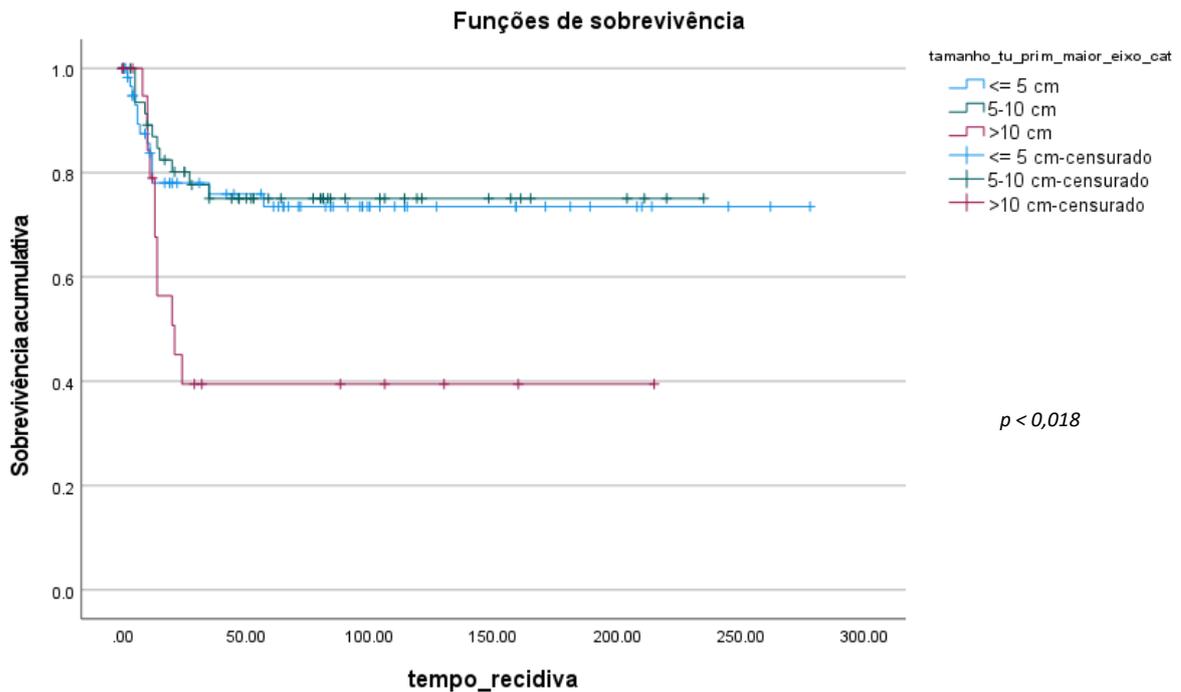
**Tabela 11** – Distribuição dos pacientes de acordo com o tratamento para as recidivas. São Paulo, 2023.

	Categoria	N	(%)
Primeira recidiva	Cirurgia	42	55,3
	Radioterapia	8	10,5
	Quimioterapia	12	15,8
	Tamoxifeno	10	13,1
	Observação	4	5,3
	Total	76	100,0
Segunda recidiva	Cirurgia	19	52,8
	Radioterapia	5	13,9
	Quimioterapia	3	8,3
	Antiinflamatório	3	8,3
	Tamoxifeno	5	13,9
	Observação	1	2,8
	Total	36	100,0
Terceira recidiva	Cirurgia	7	41,2
	Radioterapia	2	11,8
	Quimioterapia	1	5,9
	Tamoxifeno	5	29,4
	Observação	2	11,7
	Total	17	100,0
Quarta recidiva	Cirurgia	2	16,7
	Radioterapia	2	16,7
	Quimioterapia	2	16,7
	Tamoxifeno	5	41,7
	Corticoide	1	8,2
	Total	12	100,0

Na conjectura entre os dados da Figura 6, Figura 7 e Tabela 12, verificamos que os pacientes com tumor localizado nas extremidades, pelve e dorsal, apresentaram sobrevida livre de recidiva inferior em relação ao tórax, abdômen, cabeça e pescoço (24, 14, 12 meses *versus* NR,  $p = 0,001$ ). A mediana do sobrevida livre de recidiva para pacientes com tumores maiores (> 10 cm) foi de 21 meses *versus* NR para pacientes com tumores < 10 cm ( $p = 0,018$ ).



**Figura 6** - Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados com localização do tumor (n=170). Curvas de Kaplan-Meier, teste log-rank. São Paulo, 2023.

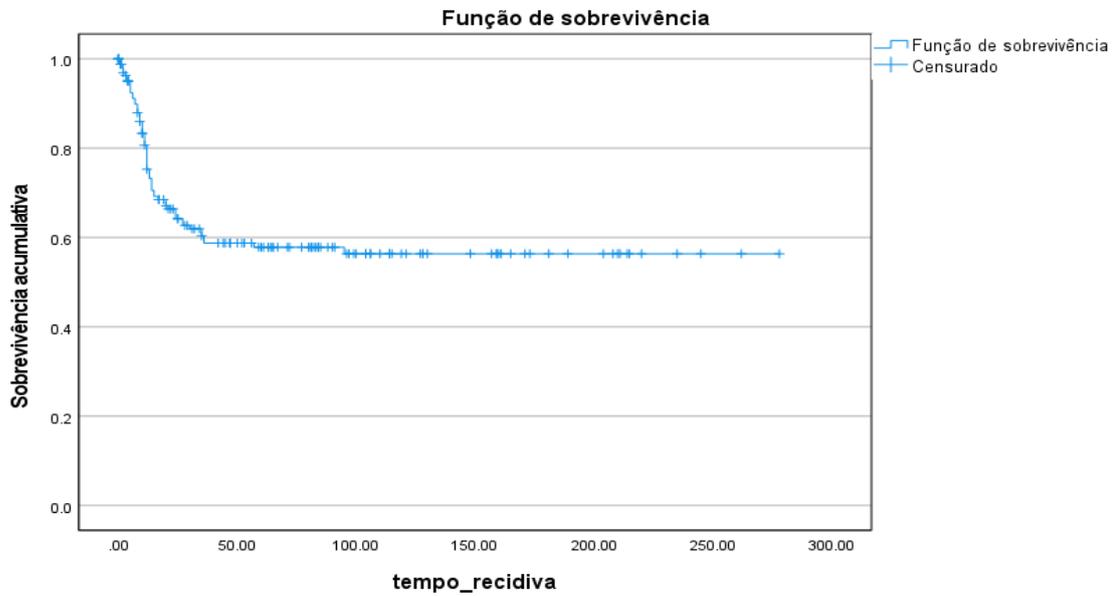


**Figura 7** - Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados de acordo com tamanho do tumor (n=170). Curvas de Kaplan-Meier, teste log-rank. São Paulo, 2023.

**Tabela 12** – Distribuição dos pacientes de acordo com o mediana das recidivas. São Paulo, 2023.

Variável	Estimativa de sobrevivência sem recidiva		p
		mediana ( meses )	
<b>Localização</b>	Abdômen	NR	<0,001
	Cabeça e pescoço	NR	
	Lombar	12.000	
	Extremidades	24.000	
	Pélvis	14.000	
	Tórax	NR	
<b>Tamanho</b>	< 5 cm	NR	0,018
	5 - 10 cm	NR	
	> 10 cm	21.000	

A taxa de sobrevida livre de recidiva foi determinada para 170 pacientes, conforme pode ser apreendido na Figura 8 e na Tabela 13. A mediana não foi atingida, mas foi encontrada uma SLR de 75,3% em 1 ano; de 64,2% em 2 anos; de 57,8 % em 5 anos; de 56,4 % em 10 anos e, por fim, de 56,4 % em 20 anos.



**Figura 8** - Sobrevida livre de doença em meses para pacientes tratados com cirurgia (n=170). Curvas de Kaplan-Meier. São Paulo, 2023.

**Tabela 13** – Sobrevida livre de recidiva dos 65 pacientes em meses. São Paulo, 2023.

Tempo	Estimativa de Sobrevida livre de recidiva	Erro Padrão
12 meses	0,753	0,035
24 meses	0,642	0,039
60 meses	0,578	0,041
120 meses	0,564	0,043
240 meses	0,564	0,043

Verificamos na Tabela 14 que 73,5% dos pacientes não tiveram um segundo tumor; 2,1% foram ignorados, e 24,4% dos participantes tiveram o segundo tumor primário.

**Tabela 14** – Distribuição dos 242 pacientes em relação ao segundo tumor primário. São Paulo, 2023.

Variável	Categoria	N (242)	(%)
Segundo tumor primário	Não	178	73,5
	Sim	59	24,4
	Ignorado	5	2,1

Na análise de regressão de Cox, pacientes com tumor > 10 cm tiveram 2,5 aumento no risco de recidiva (HR 2,52, CI 95% 1,14-5,59,  $p = 0,022$ ); e com tumor localizado na lombar (HR 4,69, CI 95% 1,92- 11,43,  $p = 0,001$ ), extremidades (HR 2,67, CI 95% 1,38-5,16,  $p = 0,003$ ) e pelve (HR 3,29, CI 95% 1,49-7,29,  $p = 0,003$ ), tiveram risco aumentado de recidiva em comparação com o outro tumores locais, conforme Tabela 15.

**Tabela 15** - Correlação de idade, sexo, localização e tamanho do tumor com sobrevida livre de doença. Regressão de Cox modelo. São Paulo, 2023.

Variável	Categoria	HR Ref. (1)	CI 95%		<i>p</i>
			Inferior	Superior	
Idade	<19	1			
	20-40	0,686	0,346	1,361	0,281
	>40	0,575	0,248	1,332	0,197
Sexo	Feminino	1			
	Masculino	1,124	0,666	1,899	0,661
Localização	Abdômen	1			
	Cabeça e pescoço	1,543	0,603	3,945	0,366
	Lombar	4,693	1,926	11,438	0,001
	Extremidades	2,671	1,382	5,162	0,003
	Pélvis	3,299	1,493	7,291	0,003
	Tórax	0,840	0,281	2,514	0,755
Tamanho	< 5 cm	1			
	5 - 10 cm	0,888	0,403	1,957	0,769
	> 10 cm	2,528	1,142	5,595	0,022

Regressão de Cox

## 5 DISCUSSÃO

O manejo do tumor desmoide é desafiador, e o plano terapêutico dele/para tratá-lo deve ser definido por uma equipe multidisciplinar (Desmoid Tumor Working Group 2020). Existem muitas barreiras para fornecer o melhor tratamento para os pacientes, incluindo a conscientização dos médicos sobre o comportamento do tumor. Como resultado, é importante entender as características sociodemográficas dos pacientes diagnosticados com tumor desmoide e avaliar os padrões de diagnóstico e tratamentos administrados. Nosso estudo caracterizou os aspectos clínicos e sociodemográficos de 242 pacientes com tumor desmoide, a maior casuística de tumor desmoide tratada em um Centro Oncológico brasileiro.

Os Tumores Desmoides são neoplasias mesenquimais raras com comportamento incerto. Os pacientes podem apresentar tumores sintomáticos e de crescimento rápido, ou a doença pode permanecer estável por muito tempo (Gronchi et al. 2014). Curiosamente, alguns pacientes sofrem regressão espontânea mesmo sem tratamento ativo (Gounder et al. 2018a). Assim, uma estratégia de vigilância ativa é recomendada para a maioria dos pacientes recém-diagnosticados (Gronchi et al. 2014; Desmoid Tumor Working Group 2020). Nosso estudo demonstrou que 70% dos pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor. Esse número parece ser elevado, mas, de acordo com as diretrizes mais recentes (Desmoid Tumor Working Group 2020), observamos uma tendência de diminuição do número de cirurgias ao longo dos anos. Após a ressecção cirúrgica, a recidiva da doença é frequente. Observamos uma taxa de recidiva de 38,2% e a taxa de sobrevida livre de doença em 1, 2, e 5 anos foi de 75,3%, 64,2% e 57,8%, respectivamente. Nossos dados estão de acordo com a literatura, reiterando que a maioria dos eventos ocorre nos primeiros 2 anos após a cirurgia (Gronchi et al. 2014) e pode orientar a política de acompanhamento após a ressecção do tumor com visitas médicas e exames de imagem mais frequentes nos primeiros 2 anos após a cirurgia.

Não há dados claros sobre a melhor opção para pacientes com recidiva tumoral. A diretriz conjunta baseada em consenso global se concentra principalmente no primeiro diagnóstico e reforça a importância da vigilância ativa para a maioria dos pacientes com tumores assintomáticos e de crescimento lento (Desmoid Tumor Working Group 2020). Em nosso estudo, uma cirurgia de resgate foi realizada em 42/76, 19/36 e 7/17 dos pacientes com

primeira, segunda e terceira recidiva, respectivamente. Por outro lado, apenas 10,5% dos pacientes receberam radioterapia e 15,8 receberam terapia sistêmica. Existem muitas razões para considerar uma abordagem não cirúrgica após uma recidiva do tumor. Em primeiro lugar, existe a hipótese de que os fatores de crescimento liberados após a cirurgia, durante a fase inicial da cicatrização da ferida, possam transmitir sinais que promovam a ativação da  $\beta$ -catenina, resultando no crescimento do tumor (Cheon et al. 2004). Em segundo lugar, estudos prospectivos mais recentes demonstraram a atividade dos inibidores da tirosina quinase para tratar tumor desmoide com taxa de resposta objetiva em torno de 30 a 40% para pazopanibe (Toulmonde et al. 2019) e sorafenibe (Gounder et al. 2018a), respectivamente. Outro importante estudo prospectivo de fase 3, o estudo DeFi (Gounder et al. 2023) fez despontar o fato de que o inibidor da gama secretase Nirogacestat promoveu a redução do tumor em quase todos os pacientes com taxa de resposta objetiva de 40%, além de ter demonstrado uma melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com Nirogacestat. A disparidade e iniquidade no acesso ao tratamento são uma barreira importante que os pacientes com câncer enfrentam (Leite et al. 2021), especialmente no sistema de saúde brasileiro, Fonseca et al. (2021), onde não há quimioterapia oficialmente aprovada ou agente alvo para tumor desmoide. Esse dado poderia explicar, em parte, a alta frequência de cirurgia e a menor indicação de tratamento sistêmico. No entanto, como os dados de tratamento sistêmico ativo estavam disponíveis apenas nos últimos anos, uma análise mais detalhada deve ser realizada em relação ao uso de tratamento sistêmico, incluindo, assim, incluindo inibidores de tirosina quinase nos últimos 5 anos.

Nas últimas décadas, muitos fatores prognósticos, como idade, tamanho do tumor, localização do tumor e margens cirúrgicas, foram associados à recorrência após a ressecção cirúrgica (Gronchi et al. 2003; Salas et al. 2011). Em nossa série, avultou-se o fato de a localização e o tamanho do tumor foram as únicas 2 variáveis associadas ao SLD inferior. Pacientes com tumores maiores que 10 cm tiveram SLD mediano de 21 meses em comparação com NR para < 10 cm ( $p = 0,018$ ); pacientes com tumores localizados no lombar, pelve e membros tiveram SLD mediano de 12, 14 e 24 meses, respectivamente, e não atingido em cabeça e pescoço, tórax e abdome ( $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, o tamanho e a localização do tumor foram fatores prognósticos independentes relacionados ao risco de recidiva. A adição de perfil molecular do tumor desmoide com inclusão do estado de mutação do gene CTNNB1 melhora a precisão dos modelos preditivos de recorrência, conforme

demonstrado por nosso grupo em um estudo recente (Pinto et al. 2023), mas também por outros autores (Colombo et al. 2013). Além disso, uma melhor compreensão dos fatores moleculares relacionados ao comportamento da doença poderia prever a progressão do tumor e orientar de modo mais aperfeiçoado a abordagem terapêutica. Mais recentemente, o DNA tumoral circulante (ctDNA) (Macagno et al. 2018) e as células tumorais circulantes (Braun et al. 2021) estão sob investigação e podem se tornar um biomarcador válido de resposta/progressão.

Um passo importante no manejo de pacientes com tumores de partes moles é o diagnóstico histopatológico. A estratégia de “primeiro tratar e depois diagnosticar” não é aconselhada, uma vez que o plano de tratamento só pode ser estabelecido com base no subtipo específico do tumor (Casali et al. 2018; Blay et al. 2022). Em nossa série, observamos um número elevado de pacientes (25,2%) tratados sem biópsia prévia. Pode-se denotar, a partir dos dados dos registros, que os pacientes foram atendidos em centros de não referência para sarcomas e foi feita a suspeita de lesão benigna. Nossos dados demonstraram que massa aumentada e dor estavam presentes em 59,9% e 28,5% dos pacientes, respectivamente, e ambos os sintomas não são característicos de uma lesão benigna. Esses dados destacam a importância da educação médica em relação à abordagem inicial da massa de tecidos moles e a importância de redes de referência organizadas no tratamento de tumores desmoides e outros sarcomas (Blay et al. 2019).

## 6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Existem algumas limitações em nosso estudo. Primeiramente, é preciso reconhecer que ele é um estudo retrospectivo e muitas informações não puderam ser recuperadas dos prontuários, além de uma proporção considerável de informações ausentes foi detectada. Em segundo lugar, informações importantes sobre o uso de hormoterapia e gravidez não estavam disponíveis para a maioria das pacientes. Nossa análise não conseguiu detectar a taxa de amputação, pois muitos pacientes foram tratados com muitas ressecções cirúrgicas, bem como a indicação precisa de cirurgia para recorrência. Vale ressaltar que a análise realizada em um longo período pode impactar negativamente os achados, mas pode, por outro lado, ser útil para ilustrar as mudanças no tratamento ao longo dos anos, numa cadeia cronológica. Essas limitações foram amenizadas pelo grande número de pacientes, se considerarmos a análise em um único Centro Oncológico e pelo longo período de seguimento, como este que realizamos.

## **7 CONCLUSÃO**

Nosso estudo demonstrou as características de 242 pacientes com diagnóstico de tumor desmoide atendidos em um centro brasileiro. Apesar do alto índice de cirurgias, observamos um declínio nos últimos anos. Em contraste com as recomendações de boas práticas, uma grande proporção de pacientes foi tratada sem biópsia prévia. O tamanho e a localização do tumor foram correlacionados com o risco de recidiva da doença. Nossos dados ilustram o cenário da abordagem do tumor desmoide no Brasil, como anunciamos no início desta tese, e podem ser úteis para orientar futuras ações nas estratégias de vigilância sanitária.

## 8 REFERÊNCIAS

Bauernhofer T, Stoger N, Schmid M, Smola M, Gurtl-Lackner B, Hofler G, et al. Sequential treatment of recurrent mesenteric desmoid tumour. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1061-5. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960315)77:63.3.CO;2-E.

Berri RN, Baumann DP, Madewell JE, Lazar A, Pollock RE. Desmoid tumor: current multidisciplinary approaches. *Ann Plast Surg*. 2011 Nov;67(5):551-64. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182084cf6.

Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1143-1153. doi: 10.1093/annonc/mdz124.

Blay JY, Hindi N, Bollard J, Aguiar S, Angel M, Araya B, et al. SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST. *Cancer Treat Rev*. 2022 Jan;102:102312. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102312.

Bocale D, Rotelli MT, Cavallini A, Altomare DF. Anti-oestrogen therapy in the treatment of desmoid tumours: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2011 Dec;13(12):e388-95. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02758.x.

Braun AC, Campos FAB, Abdallah EA, Ruano APC, Medina TS, Tariki MS, et al. Circulating tumor cells in desmoid tumors: new perspectives. *Front Oncol*. 2021 Sep 14;11:622626. doi: 10.3389/fonc.2021.622626.

Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv268-iv269. doi: 10.1093/annonc/mdy321.

Cheon SS, Nadesan P, Poon R, Alman BA. Growth factors regulate  $\beta$ -catenin-mediated TCF-dependent transcriptional activation in fibroblasts during the proliferative phase of wound healing. *Exp Cell Res*. 2004 Feb 15;293(2):267-74. doi: 10.1016/j.yexcr.2003.09.029.

Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer*. 2013 Oct 15;119(20):3696-702. doi: 10.1002/cncr.28271.

Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy. *Acta Oncol*. 2011 Apr;50(3):455-61. doi: 10.3109/0284186X.2010.509105.

Constantinidou A, Scurr M, Judson I, Litchman C. Clinical presentation of desmoid tumor. In: Litchman C, editor. *Desmoid tumor*. Dordrecht: Springer Dordrecht; 2012. p.5-16.

Crago AM, Denton B, Salas S, Dufresne A, Mezhir JJ, Hameed M, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347-53. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c8a30.

Debaudringhien M, Blay JY, Bimbai AM, Bonvalot S, Italiano A, Rousset-Jablonski C, et al. Association between recent pregnancy or hormonal contraceptive exposure and outcome of desmoid-type fibromatosis. *ESMO Open*. 2022 Oct;7(5):100578. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100578.

Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: a joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013.

Eastley NC, Hennig IM, Esler CP, Ashford RU. Nationwide trends in the current management of desmoid (aggressive) fibromatosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Jun;27(6):362-8. doi: 10.1016/j.clon.2015.02.006.

Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, La Quaglia M, Exelby PR, Heller G, et al. Pediatric desmoid tumour: retrospective analysis of 63 cases. *J Clin Oncol*. 1995 Nov;13(11):2813-8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2813.

Fiore M, MacNeill A, Gronchi A, Colombo C. Desmoid-type fibromatosis: evolving treatment standards. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):803-26. doi: 10.1016/j.soc.2016.05.010.

Fonseca BP, Albuquerque PC, Saldanha RF, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *Lancet Reg Health Am*. 2021 Dec 23;7:100153. doi: 10.1016/j.lana.2021.100153.

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). *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):182-186. doi: 10.1093/annonc/mdr051.

Gennatas S, Chamberlain F, Smrke A, Stewart J, Hayes A, Roden L, et al. A timely oral option: single-agent vinorelbine in desmoid tumors. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e2013-e2016. doi: 10.1002/ONCO.13516.

Goldblum JR, Fletcher JA. Desmoid-type fibromatoses. In: Fletcher CDM, UnniKK, Mertens F, editors. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. p.83-84.

Goldblum JRM, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2014. Borderline and malignant fibroblastic/myofibroblastic tumors; p.288-340.

Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, D'Adamo DR, Hameed M, Antonescu CR, et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4082-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3322.

Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018a Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052.

Gounder MM, Thomas DM, Tap WD. Locally Aggressive Connective Tissue Tumors. *J Clin Oncol*. 2018b Jan 10;36(2):202-209. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8482.

Gounder M, Ratan R, Alcindor T, Schöffski P, van der Graaf WT, Wilky BA, et al. Nirogacestat, a  $\gamma$ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2023 Mar 9;388(10):898-912. doi: 10.1056/NEJMoa2210140.

Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Colecchia M, Lozza L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1390-7. doi: 10.1200/JCO.2003.05.150.

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 Mar;25(3):578-583. doi: 10.1093/annonc/mdt485.

Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol*. 2017a Oct 1;28(10):2399-2408. doi: 10.1093/annonc/mdx323.

Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer*. 2017b May;76:60-67. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.001.

Kasper B, Raut CP, Gronchi A. Desmoid tumors: to treat or not to treat, that is the question. *Cancer*. 2020 Dec 15;126(24):5213-5221. doi: 10.1002/cncr.33233.

Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. 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 Oct;24(10):2672-2676. doi: 10.1093/annonc/mdt254.

Leite LM, Bergerot PG, Dettino ALA, R JA Júnior, Zequi SC, Formiga MNDC. Influence of treatment access on survival of metastatic renal cell carcinoma in brazilian cancer center. *Int Braz J Urol*. 2021 May-Jun;47(3):566-573. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0443.

Macagno N, Fina F, Penel N, Bouvier C, Nanni I, Duffaud F, et al. Proof of concept: prognostic value of the plasmatic concentration of circulating cell free DNA in desmoid tumors using ddPCR. *Oncotarget*. 2018 Apr 6;9(26):18296-18308. doi: 10.18632/oncotarget.24817.

Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V, McGinn C, Hayes C, Thomas D, et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2373-9. doi: 10.1002/cncr.11029.

Miano S, Francini G, Civitelli S, Petrioli R, Francini E. Clinical outcomes of sunitinib (Su) for patients (pts) with desmoid tumors (DT) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl):11052.

Mignemi NA, Itani DM, Fasig JH, Keedy VL, Hande KR, Whited BW, et al. Signal transduction pathway analysis in desmoid-type fibromatosis: transforming growth factor-beta, COX2 and sex steroid receptors. *Cancer Sci*. 2012 Dec;103(12):2173-80. doi: 10.1111/cas.12037.

Mir O, Honore C, Chamseddine AN, Dômont J, Dumont SN, Cavalcanti A, et al. Long-term outcomes of oral vinorelbine in advanced, progressive desmoid fibromatosis and influence of CTNNB1 mutational status. *Clin Cancer Res*. 2020 Dec 1;26(23):6277-6283. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1847.

Napolitano A, Mazzocca A, Spalato Ceruso M, Minelli A, Baldo F, Badalamenti G, et al. Recent advances in desmoid tumor therapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 1;12(8):2135. doi: 10.3390/cancers12082135.

National Comprehensive Cancer Network-NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Soft Tissue Sarcoma. Version 1. 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464>. [2022 dez 18]

Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, Rios M, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;83:125-131. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.017.

Pinto FFE, Mello CAL, Nakagawa SA, Chung WT, Torrezan GT, Barros BDF, et al. Does the addition of mutations of CTNNB1 S45F to clinical factors allow prediction of local recurrence in patients with a desmoid tumor? a local recurrence risk model. *Clin Orthop Relat Res*. 2023 May 2. doi: 10.1097/CORR.0000000000002627.

Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslein G. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer*. 2016 Jan;15(1):31-40. doi: 10.1007/s10689-015-9830-z.

Riedel RF, Agulnik M. Evolving strategies for management of desmoid tumor. *Cancer*. 2022 Aug 15;128(16):3027-3040. doi: 10.1002/cncr.34332.

Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Fatores prognósticos que influenciam a sobrevida sem progressão determinada a partir de uma série de tumores desmoides esporádicos: uma política de esperar para ver de acordo com a apresentação do tumor. *Rev Oncol Clín*. 2011;29(26):3553–8.

Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Jun;19(3):565-71, vii-viii. doi: 10.1016/j.hoc.2005.03.008.

Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2001 Dec;27(8):701-6. doi: 10.1053/ejso.2001.1169.

Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, Henry D, Spunt SL, Meyer W, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jul;60(7):1108-12. doi: 10.1002/pbc.24457.

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 Nov;13(11):1222-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x.

Sparber-Sauer M, Orbach D, Navid F, Hettmer S, Skapek S, Corradini N, et al. Rationale for the use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of paediatric desmoid-type fibromatosis. *Br J Cancer.* 2021 May;124(10):1637-1646. doi: 10.1038/s41416-021-01320-1.

Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1263-1272. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1.

Tsukamoto S, Takahama T, Mavrogenis AF, Tanaka Y, Tanaka Y, Errani C. Clinical outcomes of medical treatments for progressive desmoid tumors following active surveillance: a systematic review. *Musculoskelet Surg.* 2023 Mar;107(1):7-18. doi: 10.1007/s12306-022-00738-x.

## APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 27/11/2018, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 09/10/2018, aprovaram a realização do projeto nº 2536/18 intitulado: “Mapeamento epidemiológico e qualidade de vida de pacientes portadores de tumores desmóides: estudo multicêntrico brasileiro.”

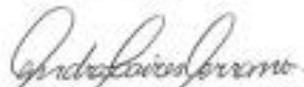
Pesquisador responsável: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello.

Aluna: Cassia da Silva (Doutorado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 28 de novembro de 2018.

Atenciosamente,



Dra. Sandra Caires Serrano

1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

## Apêndice 1 – Ficha de avaliação clínica

### Dados Gerais:

- 1- RGH: \_\_\_\_\_
- 2- Raça: **(1)** Branco **(2)** Negro **(3)** Pardo **(4)** Amarelo **(5)** Indígena **(9)** Ign
- 3- Sexo: **(1)** Masculino **(2)** Feminino
- 4- Data de nasc. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- 5- Data de Admissão no Hosp. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Dados Iniciais:

- 6- Antecedentes Familiares: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign
- 7- Antecedentes Familiares – Qual?: \_\_\_\_\_
- 8- Antecedentes Pessoais: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign
- 9- Antecedentes pessoais – Qual?: \_\_\_\_\_
- 10- **Primeiros** Sinais/Sintomas: **(0)** Não **(1)** Massa/Aumento de volume **(2)** Dor **(3)** Restrição funcional **(4)** Incidentaloma **(5)** Outro tumor ósseo-cartilaginoso/Lesão óssea **(6)** Fratura patológica **(7)** Outros **(9)** Ign
- 11- Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- 12- Sinais/Sintomas – Outros: \_\_\_\_\_
- 13- Trauma prévio: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign
- 14- Tratamento Pré-operatório prévio: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign
- 15- Tratamento Pré-operatório prévio – Qual?: **(1)** Seguimento prévio **(2)** QT **(3)** Rxt **(4)** Cirurgia **(5)** Outros **(9)** Ign
- 16- Tratamento Pré-operatório prévio – Qual? – Outros: \_\_\_\_\_
- 17- Situação da Admissão – Status da Doença: **(1)** Doença loco-regional **(2)** Doença loco-regional a distancia **(3)** Doença a distância sem doença local **(4)** Recidiva loco-regional **(5)** Outros **(9)** Ign
- 18- Situação da Admissão – Status da Doença - Outros: \_\_\_\_\_
- 19- Localização: **(1)** Cabeça e Pescoço **(2)** Úmero **(3)** Ulna **(4)** Rádio **(5)** Fêmur **(6)** Tíbia **(7)** Fíbula **(8)** Bacia **(9)** Coluna **(10)** Mão **(11)** Pé **(12)** Partes moles (braço) **(13)** Partes moles (antebraço) **(14)** Partes moles (coxa) **(15)** Partes moles (perna) **(16)** Partes moles (Tórax/Abdomen) **(17)** Partes moles (mão) **(18)** Partes moles (pé) **(19)** Outros **(99)** Ign

20- Localização – Outros: \_\_\_\_\_

21- Lateralidade: **(0)** Direito **(1)** Esquerdo **(2)** Não se aplica **(9)** Ign

22- Número de Cirurgias Prévias: \_\_\_\_\_

23- TU primário – Onde foi encontrado: **(1)** Clínico **(2)** Radiológico **(3)** Anatomopatológico **(4)** Outros **(9)** Ign

24- TU primário – Onde foi encontrado – Outros: \_\_\_\_\_

25- Tamanho TU primário no maior eixo: \_\_\_\_\_

1° Tratamento

26.1- Tipo de tratamento: **(0)** Nada **(1)** Seguimento **(2)** Cirurgia **(3)** Radiofrequência **(4)** QT **(5)** Rxt **(6)** Outros **(9)** Ign

27.1- Tipo de tratamento - Outros: \_\_\_\_\_

28.1- Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2° Tratamento

26.2- Tipo de tratamento: **(0)** Nada **(1)** Seguimento **(2)** Cirurgia **(3)** Radiofrequência **(4)** QT **(5)** Rxt **(6)** Outros **(9)** Ign

27.2- Tipo de tratamento - Outros: \_\_\_\_\_

28.2- Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **Macroscopia/Histologia**

29- Biopsia Prévia: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign

30- Tamanho do TU no AP: \_\_\_\_\_ cm

31- Margens: **(0)** Não se aplica **(1)** Livres **(2)** Comprometidas **(9)** Ign

32- Data do AP: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **Tratamentos Complementares:**

33- Tratam. Complementar: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign

34- Tratam. Complementar – Tipo: **(1)** QT **(2)** Rxt **(3)** Fisioterapia motora **(4)** Outros **(9)** Ign

35- Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

36- QT (tipo/ciclos): \_\_\_\_\_

37- Rxt (tipo): \_\_\_\_\_

38- Tratam. Complementar - OUTROS: \_\_\_\_\_

**1° Recidiva:**

**39.1-** Local da recidiva: **(0)** Não **(1)** Local **(2)** Pulmão **(3)** LND **(4)** Osso **(5)** Fígado **(6)** SNC **(7)**

Outros **(9)** Ign

**40.1-** Local– Outros: \_\_\_\_\_

**41.1-** Data da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**42.1-** Tratamento da Recidiva: **(0)** Não Tratou **(1)** Cirurgia **(2)** Rxt **(3)** QT **(4)** Outros**(9)** Ign

**43.1-** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**44.1-** Tratamento da Recidiva - Outros: \_\_\_\_\_

**45.1-** QT (tipo): \_\_\_\_\_

**46.1-** Rxt (tipo): \_\_\_\_\_

**47.1-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local: **(0)** Não**(1)** Ressec. Sem amputação **(2)** Ressec. Com amputação **(3)** Irressecável **(4)** Outros**(9)** Ign

**48.1-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local - Outros: \_\_\_\_\_

**49.1-** Data do AP da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**2° Recidiva:**

**39.2-** Local da recidiva: **(0)** Não **(1)** Local **(2)** Pulmão **(3)** LND **(4)** Osso **(5)** Fígado **(6)** SNC **(7)**

Outros **(9)** Ign

**40.2-** Local– Outros: \_\_\_\_\_

**41.2-** Data da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**42.2-** Tratamento da Recidiva: **(0)** Não Tratou **(1)** Cirurgia **(2)** Rxt **(3)** QT **(4)** Outros**(9)** Ign

**43.2-** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**44.2-** Tratamento da Recidiva - Outros: \_\_\_\_\_

**45.2-** QT (tipo): \_\_\_\_\_

**46.2-** Rxt (tipo): \_\_\_\_\_

**47.2-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local: **(0)** Não**(1)** Ressec. Sem amputação **(2)** Ressec. Com amputação **(3)** Irressecável **(4)** Outros**(9)** Ign

**48.2-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local - Outros: \_\_\_\_\_

**49.2-** Data do AP da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**3º Recidiva:**

**39.3-** Local da recidiva: **(0)** Não **(1)** Local **(2)** Pulmão **(3)** LND **(4)** Osso **(5)** Fígado **(6)** SNC **(7)**

Outros **(9)** Ign

**40.3-** Local– Outros: \_\_\_\_\_

**41.3-** Data da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**42.3-** Tratamento da Recidiva: **(0)** Não Tratou **(1)** Cirurgia **(2)** Rxt **(3)** QT **(4)** Outros**(9)** Ign

**43.3-** Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**44.3-** Tratamento da Recidiva - Outros: \_\_\_\_\_

**45.3-** QT (tipo): \_\_\_\_\_

**46.3-** Rxt (tipo): \_\_\_\_\_

**47.3-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local: **(0)** Não**(1)** Ressec. Sem amputação **(2)** Ressec. Com amputação **(3)** Irressecável **(4)** Outros**(9)** Ign

**48.3-** Tratam. Cirúrgico da recidiva local - Outros: \_\_\_\_\_

**49.3-** Data do AP da recidiva: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Dados Epidemiológicos Finais:**

**50-** Segundo TU primário: **(0)** Não **(1)** Sim **(9)** Ign

**51-** Segundo TU primário – Qual?

**52-** Segundo TU primário – Tratamento?: \_\_\_\_\_

**53-** Data do Segundo TU primário: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**54-** Data do último seguimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**55-** Situação clínica no último seguimento: **(1)** VSED (Vivo sem doença) **(2)** VCED (Vivo com doença) **(3)** VSOE (Vivo sem outras especificações) **(4)** MOCA (Morto por câncer) **(5)** MSEC (Morto sem câncer) **(6)** MOSOE (Morto sem outras especificações) **(7)** Perdido de vista (sem inf.) **(9)** Outros (9) Ign

**56-** Situação clínica Outros: \_\_\_\_\_

**Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PARTICIPANTE: .....

SEXO : M F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: .....CIDADE: .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** “Avaliação clínica e epidemiológica de tumor desmoide no Brasil: estudo brasileiro.”

**2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

**3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:** Cassia da Silva – Aluna de Doutorado do A.C.Camargo Cancer Center

**4. DURAÇÃO DA PESQUISA:** 36 meses

**III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE**

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação clínica e epidemiológica de tumor desmoide no Brasil: estudo unicêntrico brasileiro.”, que será realizada no Hospital A.C.Camargo Cancer Center e instituições convidadas. Você será convocado no ambulatório, pelo pesquisador principal da instituição ou seu representante, este será responsável por auxiliar no preenchimento dos questionários. Será entregue um *Termo de Consentimento* para você participar da pesquisa. Após aceitar participar da pesquisa você assinará o termo, e será encaminhado ao consultório para ler o questionário e responder às perguntas.

#### **IV. OBJETIVO DO ESTUDO:**

Este estudo tem como objetivo avaliação clínica e epidemiológica de pacientes com diagnóstico de tumor desmoide em centros de oncologia brasileiros.

#### **V. PROCEDIMENTOS:**

Será realizado um questionário com o paciente sobre seus dados sociais. Para os indivíduos que apresentarem algum tipo de alteração/prejuízo emocional será oferecida ajuda com suporte emocional, e controle de sintomas. Para isso o paciente será encaminhado ao seu médico de origem, para que este tome conduta se necessário. O tempo estimado que você precisará para responder ao questionário é de aproximadamente 50 minutos.

Versão 4.0 – fevereiro 2020

#### **VI. BENEFÍCIOS:**

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito a retirar-se do estudo a qualquer momento. Desta forma, não está prevista nenhuma forma de compensação econômica pela sua participação.

Todas as informações recebidas serão consideradas confidenciais e serão utilizadas somente para finalidade deste estudo, respeitando-se a não divulgação de quaisquer dados relacionados à sua identificação. Apenas os membros da equipe de saúde e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

O presente estudo detectará o perfil socioepidemiológico dos pacientes com tumor desmoide de pacientes com diagnóstico de tumor desmoide.

#### **VII. RISCOS:**

Os potenciais riscos deste estudo são: a possibilidade de perda de confidencialidade das respostas contidas nos questionários, bem como o surgimento/agravamento de sintomas psicológicos. Para esta segunda alteração, você será acolhido pela equipe entrevistadora e adequadamente encaminhado para serviço de suporte específico em seu serviço de origem. Você terá a opção de não responder às questões que por ventura causem constrangimento, ou que não saiba a resposta.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador principal da instituição Doutor Celso Abdon Lopes de Mello – Departamento da Pós Graduação, telefone: 2189-5000 ramal: 2765 ou 2766. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 e 2069. De segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas. Declaro que fui esclarecido sobre os procedimentos, riscos e benefícios deste estudo; que tenho liberdade em retirar meu consentimento a qualquer momento, e não haverá remuneração financeira; minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura do paciente Assinatura do pesquisador  
ou representante