

# Tumor desmoide intra abdominal esporádico

Dres. Pablo Santiago<sup>(1)</sup>, Adriana Cedrés<sup>(2)</sup>, Carlos Ferreira<sup>(3)</sup>, Mónica Yapur<sup>(4)</sup>

## Resumen

Se analiza el caso de un paciente de 44 años que consultó por una tumoración intra abdominal, que correspondió a un tumor desmoide. Se comentan los pasos diagnósticos y terapéuticos. De la revisión bibliográfica y su análisis surgen varios hechos interesantes a destacar. En primer lugar lo difícil del diagnóstico diferencial con los GIST, para lo cual es necesario recurrir a la inmunohistoquímica. Los desmoides intra abdominales solo corresponden al 10% de todos los desmoides. Por otro lado, y dada la poca frecuencia de esta afección, señalamos la poca evidencia que existe en cuanto a la más correcta modalidad terapéutica.

Se analizan factores clínicos, paraclínicos, etiológicos y terapéuticos.

## Palabras clave

Fibromatosis agresiva  
Tumor desmoide

*Clinica Quirúrgica 2. (Director Prof. Dr. Luis Carriquiry). Hospital Maciel. Facultad de Medicina*

## Abstract

A 44-year old patient consulted about an intra abdominal tumorous condition, which was found to be a desmoid tumor.

There follows a description of the procedure involved in its diagnosis and subsequent therapy.

There are several interesting elements to be derived from both bibliography and analysis of this case.

In the first place, it is considerably difficult to establish a differential diagnosis with GISTs, it being necessary to resort to immuno-histochemistry. Intra abdominal desmoides only correspond to 10% of all desmoides.

On the other hand and given their rare occurrence there is little evidence as to the correct therapy to be applied.

The paper concludes with an analysis of clinical, paraclinical, etilogic and therapeutic factors.

## Key words:

Fibromatosis, aggressive  
Desmoides tumors

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay en la Sesión Científica del día 26 de marzo de 2003.

<sup>(1)</sup> Asistente de Clínica Quirúrgica 2, Hospital Maciel

<sup>(2)</sup> Residente de Cirugía, Hospital Maciel

<sup>(3)</sup> Prof. Adjunto de Clínica Quirúrgica 2, Hospital Maciel

<sup>(4)</sup> Residente de Anatomía Patológica, Hospital Maciel

Correspondencia: Dr. Pablo Santiago

Suárez 3437/103 - CP 11.700

e-mail: friosanfab@yahoo.com

## Introducción

Los tumores desmoide son tumores benignos poco frecuentes, caracterizados por una proliferación fibroblástica que tiene como origen estructuras faciales o musculoaponeuróticas. Representan un tipo particular de fibromatosis<sup>(1)</sup>. Se definen como lesiones benignas basándose en el hecho de su nulo potencial metastasiante por vía sistémica, pero su comportamiento agresivo locoregional lleva a que estas lesiones se acompañen de importantes tasas de morbilidad e inclusive de mortalidad. Los términos fibromatosis agresiva (Mackenzie, 1972) o fibrosarcoma de bajo grado son también utilizados para referirse a estas lesiones que presentan porcentajes elevados de recidiva local luego de la resección.

## Historia

La primera descripción de este tipo de neoplasias fue realizada por MacFarlane en 1832.

El término desmoide proviene del griego “desmos” que significa “similar al tendón”, y fue utilizado por primera vez por Müller en 1838.

En Uruguay en 1958, Folle realizó una extensa revisión del tema “Tumores de Partes Blandas”, donde se analizan los desmoides.

En 1965 en la Revista de Cirugía del Uruguay se publican varios artículos a cargo de Cassinelli, Aguiar y Maquieira. Presentan una serie de casos de tumores desmoide abdominales y extra abdominales. Destacamos que todos los tumores abdominales fueron parietales, y ninguno intra abdominal<sup>(2,3,4)</sup>.

En 1973 se analiza el tema en una mesa redonda del XXIII Congreso Uruguayo de Cirugía.

En 1982 los Dres. Piñeyro y Perrier publican acerca de un caso de desmoide mamario en el contexto de un síndrome de Gardner<sup>(5)</sup>.

En 1988 Croci y Caballero destacan un caso de tumor desmoide extra abdominal de origen post traumático<sup>(6)</sup>.

En 1994 se publica “Sarcomas de Partes Blandas” en Clínicas Quirúrgicas del Uruguay. Esta publicación coordinada por el Prof. Bolívar Delgado incluye a los tumores desmoide en el grupo de fibrosarcomas de bajo grado<sup>(7)</sup>.

## Historia clínica

C.V. 44 años. Sexo Masculino. Montevideo.

F.I.: 9/9/02

M.C.: tumoración abdominal

E.A.: 20 días previo al ingreso el paciente nota tumefacción abdominal. La misma se topografía a nivel infraumbilical, no presentando crecimiento evidente. Indolora.

El paciente no presenta ninguna alteración del tránsito digestivo bajo ni enterorragias, rectorragias ni gleras. Tránsito digestivo alto sin particularidades. No dolor abdominal. No fiebre. Tránsito urinario normal.

No repercusión general. No síndrome funcional anémico.

No ictericia, coluria ni hipocolia. No rash cutáneo.

No disnea, no tos ni expectoración. No dolor tipo puntada de lado.

No dolores óseos. No cefaleas ni elementos neurológicos focales.

A.E.A.: s/p

A.P.: No HTA, no alcoholismo ni tabaquismo. No diabetes.

A.F.: s/p

Examen Físico: Biotipo normolíneo. Buen estado general.

Bien hidratado.

P.M.: normocoloreadas. No ictericia.

B.F.: s/p Cuello: eje visceral bien centrado. No se palpa tiroides. No adenopatías. No Troissier. L.G.: s/p

P.P.: s/p C.V.: s/p

Abdomen: Inspección estática: abdomen asimétrico a expensas de tumefacción topografiada a nivel de hipogastrio y fosa iliaca derecha. La misma se atenúa al contraer los músculos de la pared anterolateral del abdomen durante la inspección dinámica. No se moviliza con los movimientos respiratorios. No dolor con dichas maniobras. No circulación colateral. Piel sana.

Palpación: tumoración de aproximadamente 7-8 cm de diámetro, redondeada, topografiada en fosa iliaca derecha e hipogastrio, de superficie lisa, consistencia firme, no pétreo, e indolora. No se moviliza con la respiración pero sí con la palpación sobre todo transversalmente. Dicha tumefacción desaparece con la contracción muscular.

Zonas herniarias s/p. FLL: libres e indoloras.

T.R. esfínter normotónico. Mucosa sana. Próstatita de características normales. Materias normales al guante.

Examen genital: testículos y cordón normales bilateralmente.

## Paraclínica

Paraclínica humoral de rutina: s/p

CEA: no

FCC: no

TAC abdomino-pélvica: (Fig. 1)

## Planteos diagnósticos

Tumor estromal del tubo digestivo

GIST

- Leiomioma o leiomiosarcoma
- Tumor tipo schwannoma

GISS

Tumor mesenquimático abdominal

- sarcoma
- tumor desmoide

Tumor de estirpe linfática  
linfoma

## Tratamiento

Cirugía el 12/9/2002

Incisión: mediana infraumbilical ampliada a supra.

Exploración: gran tumefacción sólida bien delimitada, móvil que no impresiona invadir estructuras vecinas. Se vincula al sector terminal del mesenterio. Involucra en su superficie el apéndice cecal y presenta estrecha relación sin invasión directa con ileon distal y ciego. No adenopatías mesentéricas ni latero aórticas. Hígado s/p. Resto: s/p.

Procedimiento: resección tumoral incluyendo sector ileal y ciego, previa ligadura escalonada del meso.

Se envía pieza a anatomía patológica.

Ileoascendenteoanastomosis termino-lateral en dos planos con sourget de Vycril 3-0 (R)

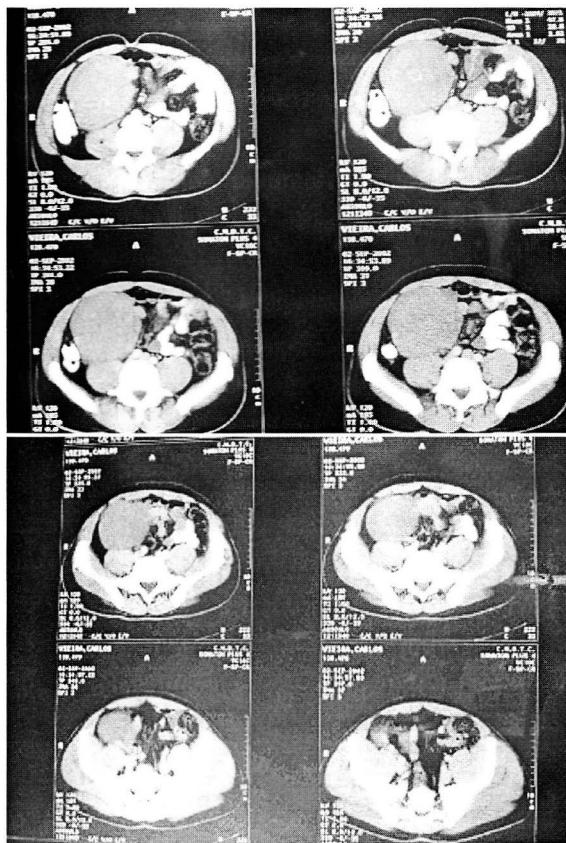


Fig. 1. Tumoraçión sólida abdómino pélvica.

Cierre de brecha mesial.

Control de hemostasis.

Cierre de pared en un plano con sourget de Vycril 1-0 (R)

Cierre de piel con ethilon. (R)

## Postoperatorio y evolución

Buena evolución postoperatoria, sin complicaciones. Alta al 6° día.

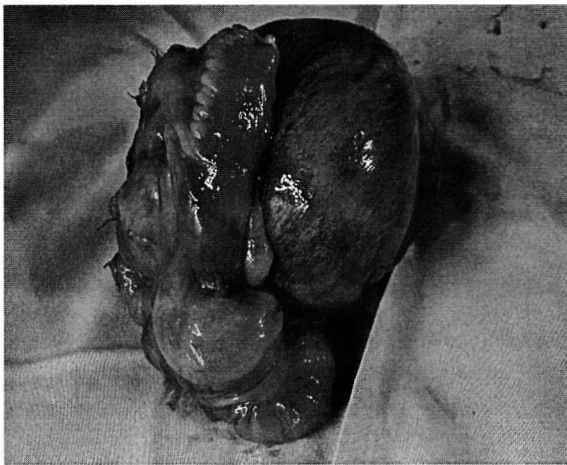


Fig. 2. Pieza de resección. Tumor, ileon distal, ciego.

## Anatomía patológica (Fig. 3)

Macroscopía: Pieza quirúrgica integrada por ocho cm de íleon terminal, ocho cm de colon ascendente. Presenta adherido por el meso, gran tumoración de 12 x 10 x 8 cm. Superficie externa lisa, blanca, con áreas de piqueteado hemorrágico, con red vascular marcada lobulada. Se observa AC elongada que rodea dicha tumoración. Mide 22 cm de longitud x 6cm de diámetro blanquecina. Al corte sólido, firme, blanco grisáceo con áreas parduscas. Adhiere a colon e íleon por el borde mesial. No compromete la pared de éstos órganos. El colon e íleon presentan pliegues mucosos conservados. Se disecan cuatro ganglios en el meso de 0.5 cm de perímetro máximo.

Microscopía: secciones de una proliferación mesenquimática, que adopta un patrón fascicular constituido por células fusiformes de núcleos ahu-

sados, en sectores serpinginosos. Algunas de éstas células poseen nucleolos evidentes. Citoplasma eosinófilo. Leve pleomorfismo nuclear. Dicha proliferación compromete el apéndice cecal. La capa muscular parece infiltrada por la proliferación. El índice mitótico es variable pero llega a cinco mitosis en 50 campos de gran aumento. Moderada celularidad no se ve necrosis.

Los ganglios examinados son reactivos presentando hiperplasia centro folicular (0/4).

Los bordes de resección ileal y colónico se encuentran libres de neoplasia.

En suma: Tumor mesenquimático que compromete apéndice cecal y ciego cuyo potencial biológico es incierto (border line). Borde ileal y colónico sin neoplasia. Ganglios sin neoplasia (0/4).

Este tumor si marca para CD117 estaría dentro de los considerados actualmente como GIST.

La pieza es enviada a EEUU para realización de inmunohistoquímica valorando su expresión a CD 117 (kit). El resultado es negativo para CD 117, sugiriendo la histología un patrón compatible con un tumor DESMOIDE.

## Comentarios

### Incidencia

Esta lesión neoplásica poco común puede presentarse como un hecho esporádico, o manifes-

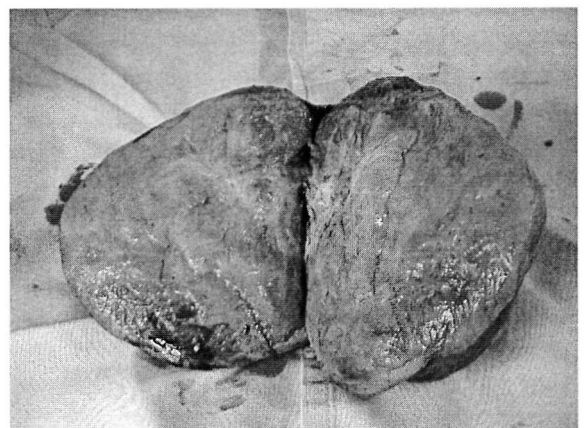


Fig. 3 Macroscopía al corte tumoral.

tarse asociado con la Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) aislada o en el contexto del síndrome de Gardner<sup>(8)</sup>.

Los desmoides son tumores raros en la población general, representando menos del 0,1% de los tumores humanos (según ficha de Shields corresponde al 0.03% de todos los neoplasmas). Representan el 3,5% de los tumores del tejido mesenquimático. La incidencia es de 2,4-4,3 casos por millón de habitantes por año. Si bien en Uruguay no existen registros, la incidencia de estos tumores, extrapolando cifras internacionales, oscilaría en 7,2- 12,9 casos al año.

Tanto los tumores desmoide abdominales como extra abdominales tienen una incidencia mucho mayor en los pacientes con FAP. Esta oscila entre 3,5 a 32%. En la descripción original de Gardner la incidencia era del 29%. Esto significa que el paciente con FAP tiene 1000 veces incrementado el riesgo de desarrollar un tumor desmoide que la población general.

Las mujeres están más frecuentemente afectadas en los desmoides de tipo esporádico (no relacionados a FAP), con un índice mujer / hombre de 2-5:1.

Por otro lado, en los tumores desmoide asociados a FAP la relación mujer / hombre es similar.

Ambas formas de presentación tienen un pico de incidencia en la población joven con edades entre 28 a 31 años, aunque el rango es muy amplio, desde los 4 meses a los 80 años.

### **Etiología<sup>(9, 10)</sup>**

La precisa etiología de los tumores desmoide es desconocida. En la génesis de estos tumores se describen factores genéticos, traumatismos y factores hormonales estrogénicos.

Un antecedente de traumatismo en la topografía del tumor, generalmente quirúrgico, puede descubrirse en la historia de estos pacientes en aproximadamente el 25% de los casos. Se ha visto que la mitad aproximadamente de estos tumores se

desarrolla en los primeros cuatro años luego del trauma quirúrgico. Por otro lado la mayoría (más del 60%) de los tumores desmoide intra abdominales asociados a FAP se desarrollan luego de realizada la colectomía.

Un defecto heredado o una nueva mutación en los genes que regulan el crecimiento del tejido conectivo es la causa vinculada al desarrollo del tumor desmoide esporádico. Este defecto puede ser generalizado o confinado a un sector anatómico específico. Este hecho explica que el desmoide esporádico pueda ser multicéntrico o focal.

En pacientes con tumores desmoide no asociados a FAP se han demostrado radiológicamente en 80% de los casos la presencia de otras alteraciones sistémicas (malformaciones óseas menores como exostosis, la formación de islas de hueso compacto en tejidos blandos, y la segmentación espinal incompleta). Estos defectos solo se ven en el 5% de la población general. Lo hereditario de estas malformaciones es compatible con un rasgo autosómico dominante con un grado variable de penetrancia. Anormalidades cromosómicas clonales están presentes tanto en los pacientes con desmoides esporádicos como en aquellos asociados a FAP.

En poco menos de la mitad de los casos de desmoides esporádicos se demostró la presencia de trisomía 8 y 20. Otra anormalidad cromosómica incluye la pérdida en el tejido tumoral del cromosoma Y.

En estos tumores se descartaron mutaciones en el gen H-ras, K-ras, N-ras y p53, lo que coincide con la naturaleza no metastasiante de esta enfermedad.

La íntima asociación de estos neoplasmas con la FAP y el síndrome de Gardner, sumado a una gran importancia de la historia familiar de estos enfermos, demuestra la implicancia de un defecto genético intrínseco en el desarrollo de los tumores desmoide.

En los pacientes con tumores desmoide asociados a FAP existe también una alteración gene-

realizada en la regulación del crecimiento tisular.

Una mutación en el gen APC (adenomatous polyposis coli), en el brazo largo del cromosoma 5 (5q), es la responsable del desarrollo de la FAP. Este defecto genético se manifiesta también como una alteración autosómica dominante. Este gen fue estudiado para demostrar mutaciones específicas que lo vinculen al desarrollo de tumores desmoide.

Varios reportes de tumores desmoide con un patrón familiar, desarrollados sin evidencia de FAP, o con una variable expresión de esta enfermedad, sugieren la existencia de defectos genéticos diferentes a los de FAP que predisponen al desarrollo de estos tumores, o una mutación de la FAP donde predomina el fenotipo desmoide con atenuación de la poliposis colónica<sup>(9)</sup>.

Se han demostrado micro deleciones en el gen APC así como mutaciones somáticas entre los codones 1445 y 1578 del exón 15 de este gen, en los pacientes con tumores desmoide asociados a FAP<sup>(10)</sup>.

El síndrome de Gardner en una variante fenotípica de la FAP resultado de mutaciones en el mismo gen.

En los desmoides esporádicos es poco común la presencia de anormalidades en el 5q.

Los tumores asociados a alteraciones en el 5q representan un grupo separado de aquellos con alteraciones en el cromosoma 8 y/o 20.

En suma, los factores genéticos están claramente vinculados con el desarrollo de tumores desmoide. Sea por mutaciones específicas en el gen APC (tumores relacionados con FAP), o alteraciones a otros niveles como el cromosoma 8 o 20 (tumores esporádicos), se produce como vía final común una falla en la regulación del crecimiento del tejido conjuntivo, que lleva al desarrollo de esta neoplasia.

Como tercer factor a analizar en lo etiológico se encuentran los factores hormonales. Existe una clara preponderancia de casos ocurridos en muje-

res, y sobre todo en aquellas que cursan su edad reproductiva o reciben anticonceptivos orales. Otros hechos vinculantes son la respuesta que han demostrado algunos de estos tumores al tamoxifeno, y algunas regresiones tumorales (anecdóticas) con la menopausia. Se ha visto en estudios experimentales, en cultivos celulares, que las células de tumores desmoide crecen y producen colágeno en respuesta a los estrógenos, y que este crecimiento es inhibido con agentes antiestrogénicos como el tamoxifeno. Los estrógenos producen un efecto mitogénico en muchos tejidos incluyendo el tejido fibroso.

### Consideraciones clínicas<sup>(1, 8)</sup>

Los tumores desmoide pueden desarrollarse en cualquier sitio en vinculación con tejido fibroso y fascias.

La distribución anatómica varía según el tipo de desmoide y, en el caso de tumores esporádicos de la edad y sexo del paciente.

Los desmoides asociados a FAP ocurren en la región abdominal entre el 80-95% de los casos. De estos el 70% son intra abdominales y 55-72% a nivel del mesenterio.

Los desmoides esporádicos se presentan en la pared abdominal en el 50% de los casos, siendo intra abdominales el 10%.

Los tumores extra abdominales más frecuentes se hallan a nivel de la raíz de los miembros y el tórax.

Con respecto al crecimiento, los tumores asociados a FAP tienden a ser más agresivos. Por otro lado en los casos de desmoides esporádicos, el tipo de crecimiento se relaciona con edad y sexo. Este tipo de tumores puede ser dividido en cuatro grupos:

- juvenil: tumores predominantemente extra abdominales en mujeres.
- De la edad fértil: tumores abdominales casi exclusivos de la mujer joven.

- Menopáusico: tumores abdominales que se ven equitativamente en ambos sexos
- De la senectud: tumores abdominales y extra abdominales que ocurren con igual frecuencia en ambos sexos.

En general el crecimiento tumoral es lento en hombres, el tipo juvenil y en los pacientes viejos. Es rápido en la mujer entre 15 y 59 años.

Del punto de vista clínico los tumores desmoide de pared se manifiestan como masas de crecimiento lento, redondeadas u ovals de superficie lisa y consistencia característicamente similar al caucho. No infiltran la piel y están estrechamente vinculadas a los planos musculares.

Los desmoides intra abdominales pueden manifestarse clínicamente como una masa palpable, con las características antedichas pero de topografía intra o retroperitoneal.

Pueden ser asintomáticos durante un largo período.

Las complicaciones obstructivas del tubo digestivo, del aparato urinario o vasculares, menos frecuentemente constituyen su forma de presentación.

Los diagnósticos a plantear incluyen los tumores mesenquimáticos del tubo digestivo (GIST, leiomioma, leiomiomasarcoma, GISS), sarcomas o linfopátías tumorales.

Es fundamental recabar una meticulosa historia familiar y descartar elementos característicos de FAP y de síndrome de Gardner.

## Anatomía Patológica

Las características histopatológicas son similares en los dos tipos de desmoide.

Macroscópicamente son tumores de consistencia firme elástica, típicamente adheridos o infiltrando tejidos vecinos. Tienen una relativa pobre vascularización por lo que se presentan pálidos, lo que permite diferenciarlos de los órganos y tejidos

adyacentes. Al corte tienen una consistencia dura y fibrosa relativamente homogénea sin áreas de hemorragia ni necrosis. Aunque macroscópicamente puede apreciarse que estos tumores están encapsulados, esta pseudo cápsula no evita la infiltración tumoral a su través.

Microscópicamente están constituidos por una red entrelazada de células fusiformes con una variable cantidad de colágeno, en oportunidades simulando tejido cicatrizal, pero sin elementos histológicos de respuesta inflamatoria.

A diferencia de los fibrosarcomas, en los tumores desmoide los fibroblastos son bien diferenciados, careciendo de elementos citológicos de malignidad, presentando escasa actividad mitótica o pleomorfismo celular. Pero se debe mencionar que algunos autores incluyen al tumor desmoide dentro de la clasificación de fibrosarcoma de bajo grado.

Los tumores desmoide intra abdominales o mesentéricos presentan algunas diferencias con los de otras topografías. Son generalmente grandes al momento del diagnóstico. Al desarrollarse en el mesenterio producen compresiones e infiltran intestino delgado y estructuras vecinas. Generalmente se aprecia una interfase entre el tumor y la capa muscular del intestino cuando esta está invadida. La infiltración puede comprometer la mucosa. En los grandes tumores puede apreciarse una degeneración quística.

## Métodos de estudio

Los estudios imagenológicos como la TAC abdómino-pélvica y la RMN, son los mejores para valorar estas lesiones intra abdominales. Permiten definir la extensión de la lesión y las relaciones anatómicas principales con el objetivo de una correcta planificación terapéutica.

Generalmente no se plantea un diagnóstico histológico preoperatorio en estos tumores abdominales.

## Tratamiento<sup>(13)</sup>

Numerosas modalidades terapéuticas se han descrito para el tratamiento de los tumores desmoide, pero ninguna en forma aislada ha probado ser completamente efectiva. La poca frecuencia de éstos, sumado a su variable topografía y curso clínico, lleva a que la demostración de la eficacia de cualquier tratamiento sea dificultosa.

Se describen:

- **Resección quirúrgica**
- **Radioterapia**
- **Tratamiento farmacológico**

### a) medicación antiproliferativa

- 1- manipulación endocrina
  - antiestrógenos
  - megestrol
- 2- AINES
  - indometacina
  - sulindac
  - colchicina
- 3- Moduladores del AMPc
  - teofilina
  - chlortiazida
  - testolactona
  - ácido ascórbico
- 4- Otros
  - interferón gamma
  - interleukina 2
  - warfarina.

### b) medicación citotóxica

- dexocirrubicina
- decarbazina
- actinomicina C
- vinblastina
- methotrexate

## Cirugía<sup>(13, 14, 15)</sup>

La resección quirúrgica agresiva con márgenes libres de lesión, continúa siendo el gesto te-

rapéutico más aceptado y que condiciona mejores resultados. Pese a esto, la magnitud de la resección y la influencia que tienen los márgenes de la misma en la recurrencia local, son aspectos controvertidos.

Para muchos autores la resección quirúrgica sigue siendo la primera elección terapéutica inclusive para la recidiva tumoral<sup>(14)</sup>.

Según algunos reportes, los márgenes quirúrgicos libres de lesión no son garantía de la ausencia de recidiva, aunque aseguran una mayor sobrevivencia libre de enfermedad.

El porcentaje de recidiva en pacientes tratados exclusivamente con cirugía, y considerando globalmente todos los desmoides puede llegar al 40%.

Este planteo quirúrgico de resección amplia es aplicable fundamentalmente para los tumores parietales, de los miembros e intra abdominales o mesentéricos pequeños.

En tumores intra abdominales se debe practicar resecciones completas intentando preservar la irrigación y anatomía de las estructuras viscerales contiguas. Esto no es posible en tumores grandes o en aquellos que por su crecimiento han involucrado pedículos vasculares o infiltrado vísceras. En la mayoría de las series, por lo menos en un tercio de los pacientes sometidos a resección de desmoides intra abdominales, debe realizarse variable grado de sacrificio de intestino delgado e inclusive colon. Lo anterior condiciona cifras de morbilidad operatoria no despreciables que pueden oscilar entre el 10 y el 60% según algunas series. En casos extremos de grandes resecciones, que condicionarían la constitución de un síndrome de intestino corto, se han ensayado técnicas de trasplante de intestino delgado. Al momento esta técnica no ha demostrado ser eficaz con porcentajes altos de morbilidad.

Esto lleva al planteo de algunos autores, que recomiendan evitar la cirugía en los tumores muy voluminosos, a menos que sean sintomáticos (oclusión intestinal, sangrado digestivo, etc.)



## Radioterapia<sup>(8)</sup>

El papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores desmoide ha dejado de ser en los últimos años un hecho incierto, para pasar a jugar un rol determinante en ciertas situaciones. Recientes artículos al respecto ponderan la utilidad de la Rø en el tratamiento de pacientes con resecciones incompletas, tumores con crecimiento evidente irreseables, o recidivas tumorales extra o intra abdominales.

Las dosis efectivas propuestas oscilan entre 50 y 60 Gy, administradas en fracciones de 1,6-2 Gy.

La combinación de cirugía y Rø lleva a una reducción de los porcentajes de recurrencia al 20-40%, comparados con el 40-70% de la cirugía aislada. Esto se aplica fundamentalmente para tumores extra abdominales o abdominales parietales.

La utilización de la Rø está limitada para los casos de tumores intra abdominales o mesentéricos. Esto se debe a varios factores, como el limitado campo de administración, la morbilidad causada por la radiosensibilidad de los tejidos vecinos, y la frecuente falta de respuesta a esta modalidad terapéutica.

Algunos autores mantienen la convicción de la no respuesta de los tumores desmoide a la Rø. Para éstos los resultados positivos de algunos trabajos, sumado al hecho de la mejor respuesta en mujeres, se deben posiblemente a la ablación ovárica producida por las radiaciones ionizantes, y el consiguiente efecto sobre la producción estrogénica.

## Tratamiento Farmacológico

Se están ensayando varios protocolos con el uso de diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de estos tumores<sup>(8)</sup>.

Los dos tipos de drogas más usados, excluyendo los fármacos citotóxicos, son los AINES y los antiestrógenos. Ambas drogas se comportan como agentes antiproliferativos.

Los AINES inhiben la ciclo-oxigenasa, lo que bloquea a nivel celular la activación de ómitin-des-carboxilaza, una enzima asociada con la proliferación tumoral. Se produce además una disminución en la célula tumoral de los niveles de AMPc. La ciclo-oxigenasa cataliza además la oxidación del ácido araquidónico a precursores de las prostaglandinas. Estas afectan el crecimiento tumoral, posiblemente estimulando una subpoblación de linfocitos T supresores promotores de la respuesta inmunológica a las neoplasias.

Existen protocolos que utilizan Sulindac o Indometacina como primer línea de tratamiento. In vitro se ha demostrado que el Sulindac inhibe el crecimiento de células desmoide. Con dosis que oscilan en 150-200mg dos veces al día se ven respuestas hasta en el 50% de los casos. La respuesta generalmente se manifiesta entre dos semanas y tres meses luego de iniciado el tratamiento, y se puede prolongar hasta dos años.

Los antiestrógenos como el Tamoxifeno o su análogo Toremifeno, mostraron ser efectivos también en el tratamiento de los tumores desmoide. Compiten con los estrógenos a nivel de receptores celulares, restringiendo la activación de una familia de genes que estimulan el crecimiento y la proliferación celular.

El tratamiento quimioterápico es frecuentemente insatisfactorio. Los resultados no son concluyentes y la utilización es esporádica.

Es indicada en un número limitado de casos, como recurrencias tumorales irreseables, que no responden a otras terapias de primera línea.

Algún reporte reciente refiere respuestas efectivas con la utilización de drogas antisarcoma como dexorubicina, decarbacina, actinomicina C y carboplatino. Estas inducirían respuestas parciales o completas en tumores desmoide asociados a FAP. Su indicación se limita a tumores irreseables. La toxicidad de esta modalidad terapéutica es alta en todas las series.

Otros agentes farmacológicos como testolactona, megestrol, progesterona, teofilina, clortiazida, colchicina, interferón gamma y ácido ascórbico utilizados como agentes únicos o en combinación con AINES o antiestrógenos fueron usados en el tratamiento de tumores desmoide irresecables con resultados variables.

### El Futuro<sup>(1)</sup>

Los intentos futuros para mejorar los resultados terapéuticos en esta enfermedad, se están centrando en el análisis molecular de la mitogénesis de los fibroblastos.

Los potenciales blancos farmacológicos serían factores reguladores de la proliferación celular como el factor de crecimiento insulino similar (IGF-I), vinculado a la regulación de la apoptosis.

La inhibición de la ciclo-oxigenasa por los AINES se ha demostrado que disminuye la proliferación celular en tumores colorectales. El efecto producido por éstos en el tejido conjuntivo de los pólipos, puede ser extrapolado para el tratamiento de los desmoides.

La irregular respuesta de los tumores a los antiestrógenos como el tamoxifeno, podría estar explicada por la presencia de al menos dos tipos de receptores estrogénicos intracelulares diferentes. Este es otro aspecto a identificar para optimizar la indicación y predecir mejor la respuesta a los diferentes tratamientos.

### Conclusiones

No existe información concluyente basada en evidencia que indique el mejor tratamiento de esta enfermedad.

Esto se debe a la baja incidencia de esta patología, lo que lleva a que sea prácticamente imposible realizar estudios clínicos randomizados que arrojen evidencia de tipo A en cuanto al mejor tratamiento.

La resección radical con márgenes libres continúa siendo el mejor determinante del resultado, pero lamentablemente estos márgenes no necesariamente se relacionan con un menor porcentaje de recidivas.

Cuando la cirugía no está indicada, sea por el compromiso tumoral de vísceras vecinas o por el estado del paciente, estarían indicadas las otras modalidades terapéuticas como la RÖ o el tratamiento farmacológico.

Es fundamental para el mejor manejo futuro de estos tumores, la correcta clasificación de los mismos, la elaboración de registros nacionales que reúnan todos los datos necesarios de esta rara enfermedad y el manejo centralizado y multidisciplinario que optimice el diagnóstico y la terapéutica. Para lograr evidencia consistente serán necesarios además estudios multi institucionales que logren reunir un número adecuado de pacientes para comparar resultados.

### Bibliografía

- 1) Shields CJ; Winter DC, Kerwan WD; Redmond HP. Desmoid tumors Eur. J Surg Oncol. 2001 Dec; 27 (8): 701-6.
- 2) Cassinelli JF, Aguiar A. Fibromas desmoides abdominales y extraabdominales. Rev Cir Uruguay. 1965; En-mar.: 35 (1): 91-4.
- 3) Cassinelli JF; Aguiar A. Fibromas desmoides abdominales, (7 observaciones). Rev Cirug Uruguay. 1965; En-mar; 35: (1): 95-6.
- 4) Maquieira G. Tumores desmoides de la pared abdominal. Rev Cir Uruguay, 1965 En-mar. 35(1): 99-100.
- 5) Piñeyro A, Perrier JP, Cartazzo JM, Castiglioni JC, Falconi L. Desmoide de mama y síndrome de Gardner. Cir. Uruguay 1982. 52 (3): 242.
- 6) Croci F, Caballero R, Roca G, Mariño A. Desmoide extra-abdominal de aparición postraumática. Cir Uruguay 1988. 58 (2/3): 112-20.
- 7) Delgado B. (Coord.) Crestanello F; Gómez Fossati C; Estapé G; Balboa O.; Silva C. Sarcoma de partes blandas. Clín Quir Uruguay. 1994. 12: 1-52.
- 8) Kulaylat, M. Karakousis, C. Keaney C M, Mc Comay D, Bern Y, Ambrus Sr JL. Desmoid tumour: a pleomorphic lesion. Eur J Surg Oncol. 1999; oct. 25 (5) 487-97.
- 9) Giarola M, Wells D, Mondini P, Pilotti S, Sala P, Azza-relli A et al Mutations of APC gene are uncommon in

- sporadic desmoid tumours. *Br J Cancer*. 1998; 78(5) 582-87.
- 10) Soravia C, Berk T, Cohen Z. Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2000 Mar; 43 (3): 363-9.
  - 11) Bright Thomas RM, Agrawal A, Hargest R. Preclinical Studies of gene transfer for the treatment of desmoids disease in FAP. *Br J Surg*. 2002. Dec; 89 (12): 1563-9.
  - 12) Hoos A, Lewis J, Antonescu CR, Dudas ME, León L, Woodruff JM, et al Characterization of Molecular Abnormalities in human fibroblastic neoplasms: A model for Genotype-Phenotype Association in Soft Tissue Tumors. *Cancer Res*. 2001 Apr; 61 (7): 3171-5.
  - 13) Smith A, Lewis J, Merchant N B. Surgical management of intra abdominal desmoid tumours. *Br J Surg*. Vol 87(5) May 2000; Pag 608-613.
  - 14) Burke A P, Sobin L H, Federspiel B H, Helwig EB. Intra abdominal fibromatosis. A pathologic análisis of 130 tumors with comparision of clinical subgroups. *Am J Surg Pathol* 1990;14:335-41.
  - 15) Aguiar A. Aspectos clínicos y terapéuticos en tumores desmoide. *Rev Cir Uruguay*. 1965; 35 (1): 101-5.
  - 16) Bauernhofer T, Stoger H, Schmid M, Sniola M, Gurte-Lackner B, Hofler G, et al Sequential treatment of recurrent mesenteric desmoid tumor. *Cancer* 1996; 77 (6): 1061-5.