



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

# Tumores desmoides intraabdominales en la poliposis adenomatosa familiar

Paula Galletto, Maria Liz Leoz, Antoni Castells y Francesc Balaguer\*

*Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 18 de diciembre de 2012; aceptado el 27 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Tumor desmoide;  
Poliposis  
adenomatosa  
familiar;  
Fibromatosis  
agresiva;  
Cáncer colorrectal

### KEYWORDS

Desmoid tumor;  
Familial adenomatous  
polyposis;  
Aggressive  
fibromatosis;  
Colorectal cancer

**Resumen** Actualmente los tumores desmoides constituyen la principal causa de morbilidad en los pacientes con PAF. Más del 10% de estos pacientes desarrollarán estos tumores a lo largo de su vida, y más de un tercio de ellos sufrirán sus consecuencias. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son el sexo femenino y el traumatismo de la cirugía abdominal, y la localización más frecuente es la intraabdominal. El enfoque terapéutico de estos tumores ha evolucionado y el tratamiento quirúrgico de primera línea se encuentra actualmente bajo debate. Se ha demostrado que si se opta por una estrategia de «esperar y ver», más del 50% de los pacientes tienen un curso indolente. Por lo tanto, la estrategia terapéutica debe basarse en la presentación clínica, en un contexto multidisciplinario y en un centro con experiencia en este campo. En este artículo se propone una clasificación pronóstica que guía el enfoque terapéutico.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis

**Abstract** Desmoid tumors are currently the main cause of morbidity and mortality in patients with familial adenomatous polyposis. More than 10% of these patients will develop these tumors during their lifetime and more than a third will suffer their consequences. The main risk factors for their development are female sex and abdominal surgery. The most frequent localization is intraabdominal. The therapeutic approach to these tumors has changed, and the surgical treatment of choice is currently the subject of debate. If a watch and wait approach is adopted, more than 50% of tumors will prove to be indolent. Therefore, the therapeutic strategy should be based on clinical presentation and should be decided by a multidisciplinary team working in a center with experience of these tumors. The present article proposes a prognostic classification to guide the therapeutic approach.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fprunes@clinic.ub.es](mailto:fprunes@clinic.ub.es) (F. Balaguer).

## Definición

El tumor desmoide, también conocido como fibromatosis agresiva, se define según la Organización Mundial de la Salud como una proliferación fibroblástica monoclonal que surge de los tejidos blandos profundos, caracterizada por un crecimiento infiltrativo, con tendencia a la recurrencia local pero sin capacidad para metastatizar<sup>1</sup>. Se presenta como un tumor no encapsulado, localmente invasivo, caracterizado por células fusiformes y estrelladas con ausencia de núcleos pleomórficos o hiper cromáticos indicativos de malignidad, sobre una matriz colágena que contiene focos fibrilares similares a los queloides, y que usualmente posee vasos sanguíneos de paredes finas y dilatados<sup>2-5</sup>.

Forma parte del espectro de fibromatosis profundas o musculoaponeuróticas, clasificándose en extraabdominales (localización más frecuente en la variedad esporádica), de pared abdominal e intraabdominales (corresponden al 80% de los tumores desmoides asociados a la poliposis adenomatosa familiar [PAF])<sup>2,3,6-8</sup>.

## Epidemiología

Los tumores desmoides representan menos del 3% de los tumores de tejidos blandos y el 0,003% de la totalidad de los tumores malignos. Tienen una incidencia de 3-4 casos nuevos por millón de habitantes en Estados Unidos<sup>1,2,9-13</sup>. Pueden desarrollarse a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 25 y los 35 años<sup>7</sup>. Los factores asociados a su aparición son: el antecedente de traumatismo (principalmente quirúrgico), el sexo femenino (relación mujer/hombre 1,4-1,8), y la PAF, con un riesgo incrementado en 800 veces en relación con la población general<sup>1,2,13</sup>.

## Patogenia

Los tumores desmoides se dividen en 2 grupos: esporádicos y asociados a la PAF (< 10% del total). Los tumores desmoides esporádicos son causados por una mutación somática activadora en el gen que codifica la  $\beta$ -catenina (*CTNNB1*). Esta proteína forma parte de la molécula de adhesión cadherina, cuya función es mediar en la red de filamentos de cadherina/actina encargadas de la adhesión celular<sup>2-4,6,9,14</sup>. Se han descrito 3 mutaciones específicas: T41A, S45F (considerada un factor predictivo de recurrencia; RR=3,5) y S45P<sup>1,3</sup>. Por otro lado, los tumores desmoides asociados a la PAF son debidos a la inactivación del gen *APC*, localizado en el brazo largo del cromosoma 5, presentando una pérdida de habilidad para degradar la  $\beta$ -catenina promoviendo la proliferación fibroblástica<sup>2,3</sup>. Ambos mecanismos conllevan una elevación de los niveles de  $\beta$ -catenina, su estabilización y translocación hacia el núcleo, donde actúa como factor de transcripción activando la vía de señalización *Wnt*, mediante la activación de células madre mesenquimatosas y hematopoyéticas al igual que se ha descrito en la patogenia de queloides o escaras hipertróficas<sup>2,9,10</sup>.

## Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el segundo síndrome hereditario asociado al cáncer colorrectal (CCR) más común y representa aproximadamente el 1% de todos los casos de CCR<sup>12,15,16</sup>. La forma clásica se caracteriza por la presencia de cientos a miles de pólipos adenomatosos colorrectales que se desarrollan después de la primera década de la vida, con una penetrancia del 100% a los 40 años. La forma atenuada se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), y una penetrancia incompleta. La PAF está causada por una mutación germinal en el gen *APC*, con un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, hasta un 30% de los casos puede surgir a consecuencia de una mutación *de novo* y en consecuencia no presentan una historia familiar de la enfermedad.

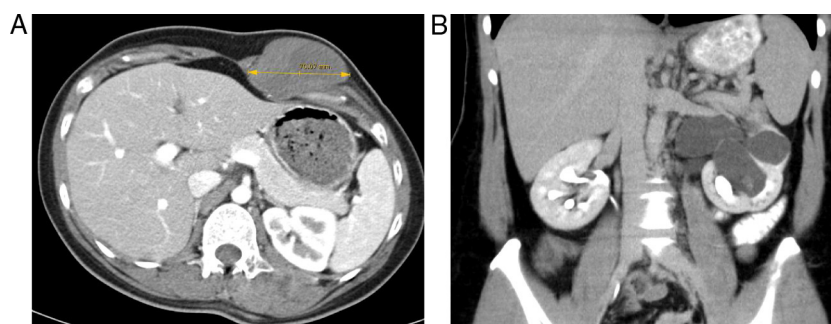
El llamado síndrome de Gardner es una variante de PAF descrita en 1952, caracterizada por la tríada de poliposis colorrectal, osteomas craneales y tumores mesenquimatosos de piel y partes blandas. Se considera una variante de la PAF en donde las manifestaciones extraintestinales son especialmente predominantes y relevantes durante el curso de la enfermedad<sup>1,17-19</sup>.

El riesgo de desarrollo de tumores desmoides en la PAF es del 8-14%<sup>20</sup>. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de tumores desmoides en pacientes con PAF son: mutación en la región 3' distal al codón 1444 del gen *APC*<sup>3</sup>, la elevación de los niveles de estrógenos (sexo femenino, uso de anticonceptivos) y el traumatismo quirúrgico. Curiosamente, y a diferencia de lo observado en las formas esporádicas, se ha descrito que el embarazo en pacientes con PAF atenúa el curso de los tumores desmoides<sup>21</sup>, pese a que en general su evolución es impredecible. La morbilidad de los tumores desmoides depende fundamentalmente de la localización y el comportamiento, y son la segunda causa de mortalidad en este grupo después del CCR<sup>2,9,12,17,19</sup>.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La manifestación clínica de los tumores desmoides es muy variada y depende fundamentalmente de la localización. En pacientes con PAF, el 50% son intraabdominales, un 45% de pared abdominal y un 5% extraabdominales<sup>22</sup>. Los tumores de pared abdominal suelen ser asintomáticos u ocasionar dolor o molestia local. Los tumores intraabdominales pueden manifestarse como una masa asintomática, por presentar cuadros de obstrucción intestinal, vascular o urinaria, o a través de síntomas neurológicos por compresión<sup>2,23,24</sup> (fig. 1).

El método diagnóstico por imagen de elección es la resonancia magnética (RM), la cual ofrece una mejor definición de partes blandas, permitiendo evaluar la extensión local, la relación con estructuras neurovasculares y planificar la estrategia quirúrgica y los controles posteriores. Se caracterizan por presentar forma ovoidea, lobulada, contorno irregular, márgenes que no respetan las fascias, sin necrosis central. En T1 son isointensas con respecto al tejido circundante y en T2 heterogéneamente hiperintensas, aunque en ambos tiempos presentan bandas de menor intensidad. Con la administración de contraste tienen un comportamiento



**Figura 1** Imagen radiológica de tumores desmoides en pacientes con PAF. A) Se observa una masa sólida en músculo del recto anterior izquierdo de 70 mm de diámetro. B) Ureterohidronefrosis izquierda debida a la presencia de tumor desmoide de 35 mm por debajo de la bifurcación aórtica.

hipercaptante<sup>2,6,7</sup>. La TC también es una alternativa para el estudio de estas lesiones.

En caso de duda diagnóstica, puede realizarse punción-aspiración con aguja fina e inmunohistoquímica para  $\beta$ -catenina nuclear (considerándose positiva la tinción de 10% de células en campo de 10 aumentos controlado con células endoteliales), CD34+, desmina y C-KIT<sup>3,5</sup>.

## Estadificación y pronóstico

El comportamiento de los tumores desmoides es impredecible. Algunos tumores crecen de forma rápida y agresiva, muchos son estables, y algunos desaparecen de forma espontánea o con tratamiento médico<sup>25,26</sup>. Esto ha hecho que el tratamiento médico y quirúrgico de los tumores desmoides haya sido muy heterogéneo y poco estandarizado. Así, un paso importante en el manejo de los tumores desmoides intraabdominales en la PAF se produjo en el año 2005, con la propuesta del primer sistema de estadificación de los tumores desmoides por parte de uno de los grupos con más experiencia en el manejo de estos tumores<sup>25</sup>. De acuerdo con la presencia de síntomas, al diámetro máximo del tumor y al patrón de crecimiento, los tumores desmoides se clasifican en 4 estadios (tabla 1). Al ser una enfermedad con frecuente presentación multifocal, la estadificación se realiza en función de la lesión más avanzada. Esta estadificación permite establecer el pronóstico de los pacientes y su mortalidad<sup>22,25,26</sup>. Así, la enfermedad en estadio I y II tiene un pronóstico favorable, sin apenas mortalidad a los 15 años. Sin embargo, los estadios III y IV se asocian a una morbimortalidad significativa. La supervivencia a 5 y 10 años en el estadio III fue del 90 y 85%, y en el estadio IV del 70 y 65%, respectivamente. Otros factores asociados a una mayor morbimortalidad fueron: tamaño tumoral > 10 cm, dolor crónico que requiere opiáceos y requerimiento de nutrición parenteral total<sup>22</sup>.

## Enfoque terapéutico

Antes del año 2000 se consideraba el tratamiento quirúrgico como la primera opción. Teniendo en cuenta la capacidad de infiltración profunda y que los tumores son característicamente no encapsulados (lo que condiciona una difícil diferenciación con el tejido cicatricial circundante), la

posibilidad de conseguir una resección con márgenes libres de enfermedad (R0)  $\geq 1$  cm es infrecuente (principal factor de riesgo de recurrencia), por lo que se ha sugerido realizar una biopsia por congelación intraoperatoria del tejido hasta conseguir R0<sup>2,9,14</sup>. Sin embargo, esta actitud está en entredicho dado que, a pesar de conseguir tal resección completa, la recurrencia posquirúrgica suele ser de 80%, generalmente a los 3 años del procedimiento. Debido a la frecuente afectación de los vasos mesentéricos, la opción quirúrgica no siempre es viable o suele asociar una morbimortalidad importante secundaria a una resección extensa de intestino delgado, isquemia intestinal, fallo de la anastomosis u obstrucción de intestino delgado. Asimismo, debe considerarse que el traumatismo quirúrgico es un probable factor desencadenante de su reaparición. Dadas estas limitaciones se han postulado diferentes enfoques terapéuticos, como el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), bloqueo hormonal, radioterapia, quimioterapia sistémica y nuevos fármacos actualmente en estudio como imatinib y sorafenib, reservando el tratamiento quirúrgico para las complicaciones obstructivas o isquémicas<sup>1,2,8,14,27-29</sup>. Sin embargo, al ser una enfermedad infrecuente, no existen estudios controlados y aleatorizados para guiar el manejo de dichas lesiones y las decisiones suelen realizarse empíricamente.

## Modalidades de tratamiento

### Antiinflamatorios no esteroideos

Se ha demostrado que la patogenia de los tumores desmoides se caracteriza por alteraciones de la vía oncogénica *Wnt*, lo que condiciona la coactivación constitutiva del factor de crecimiento derivado de plaquetas A (PDGFR $\alpha$ ) y B (PDGFR $\beta$ ) mediada por la ciclooxigenasa-2 (COX2), por lo que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con AINE<sup>30</sup>. Se han evaluado una variedad de AINE, como celecoxib, indometacina y sulindac, y se han asociado a respuestas parciales y completas en diversos estudios retrospectivos no aleatorizados, tanto en monoterapia como asociados a agentes hormonales como el tamoxifeno. Debido a su baja toxicidad, los AINE, y en concreto sulindaco, suelen ser considerados como de primera línea para estadios iniciales o en la enfermedad avanzada asintomática<sup>1,2,8,31,32</sup>.

**Tabla 1** Sistema de estadificación de tumores desmoides

Estadio	Definición
I	Asintomático, diámetro máximo < 10 cm, no demuestra crecimiento
II	Levemente sintomático, diámetro máximo < 10 cm, no demuestra crecimiento
III	Moderadamente sintomático u obstrucción intestinal/ureteral o 10-20 cm o crecimiento lento
IV	Severamente sintomático o > 20 cm o crecimiento rápido

Síntomas leves: sensación de masa o dolor sin restricciones. Síntomas moderados: sensación de masa o dolor limitante sin requerir hospitalización. Síntomas graves: sensación de masa; dolor limitante y que requiere hospitalización<sup>25</sup>.

### Terapia hormonal

La historia natural de los tumores desmoides sugiere una probable sensibilidad hormonal estrogénica. Son más frecuentes en mujeres y presentan una velocidad de crecimiento mayor durante el embarazo y en mujeres premenopáusicas. Esta hipótesis también ha sido reforzada por estudios preclínicos e *in vitro*<sup>1,2,6,31</sup>. Asimismo, se ha demostrado la presencia de receptores estrogénicos  $\beta$  en tumores desmoides de pacientes con PAF, aunque en niveles bajos<sup>28,33</sup>. Debido a su baja incidencia, no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado de forma concluyente que estos tumores respondan al tratamiento hormonal. Sin embargo, existen comunicaciones de casos que documentan tanto su estabilización como la regresión con terapia antiestrogénica sola o en combinación con AINE<sup>2,8,31,32</sup>. Los agentes más frecuentemente utilizados son tamoxifeno y raloxifeno. Raloxifeno tiene menor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio que tamoxifeno, y también un mayor efecto beneficioso a nivel de prevención de osteoporosis, por lo que suele considerarse como de primera línea.

### Quimioterapia

En pacientes con lesiones irresecables, con crecimiento rápido y/o sintomáticos y/o que implican un riesgo para la vida, la quimioterapia citotóxica tradicional es el único tratamiento disponible<sup>31</sup>. Las opciones postuladas para dicho tratamiento son la asociación de vinblastina y metotrexato durante un año. Una alternativa a la primera, debido a su elevada toxicidad, es vinorelbina<sup>34</sup>. También se han descrito tasas de respuesta y toxicidad aceptables con doxorubicina pegilada liposomal, aunque muchos pacientes requieren disminución de la dosis debido a sus efectos adversos<sup>31</sup>. La [tabla 2](#) resume los regímenes de quimioterapia utilizados para pacientes con tumores desmoides avanzados<sup>27</sup>.

Los inhibidores de tirosinasa (imatinib, sorafenib) han demostrado eficacia en el control de los tumores desmoides, presentándose como una opción para el tratamiento de mantenimiento de lesiones avanzadas irresecables<sup>1,8,9,28,32,33</sup>.

### Radioterapia

No existen estudios concluyentes que hayan demostrado la utilidad de la radioterapia en pacientes con tumores desmoides. El tratamiento radioterápico recomendado es el protocolo habitualmente empleado para sarcomas, con un rango de 10-72 Gy<sup>2</sup>. La radioterapia presenta una tasa de complicaciones elevada, principalmente como fibrosis tisular (suele estar limitado por la presencia de intestino delgado en el campo de radiación), un retraso en la

aparición de respuesta al igual que la terapia farmacológica y, además, conlleva el riesgo de aparición de neoplasias secundarias. En pacientes con PAF, en los que los tumores son a menudo intraabdominales o de pared abdominal, no suele considerarse esta opción terapéutica.

### Tratamiento escalonado de los tumores desmoides

Los tumores desmoides son una entidad con una gran morbimortalidad, que afecta a individuos jóvenes, con un curso clínico variable e imprevisible, frecuentemente multifocal, y con un tratamiento quirúrgico que conlleva un riesgo vital y estético importante. Además, son una causa frecuente de ansiedad e incapacidad para los pacientes. Por estos motivos, el objetivo principal del manejo de estos tumores es preservar la calidad de vida, con lo que existe una nueva tendencia a recomendar tratamiento conservador siguiendo un tratamiento escalonado multidisciplinario, como ejemplifica la [figura 2](#)<sup>1,2,8,13,14,18,28,31,32,35</sup>.

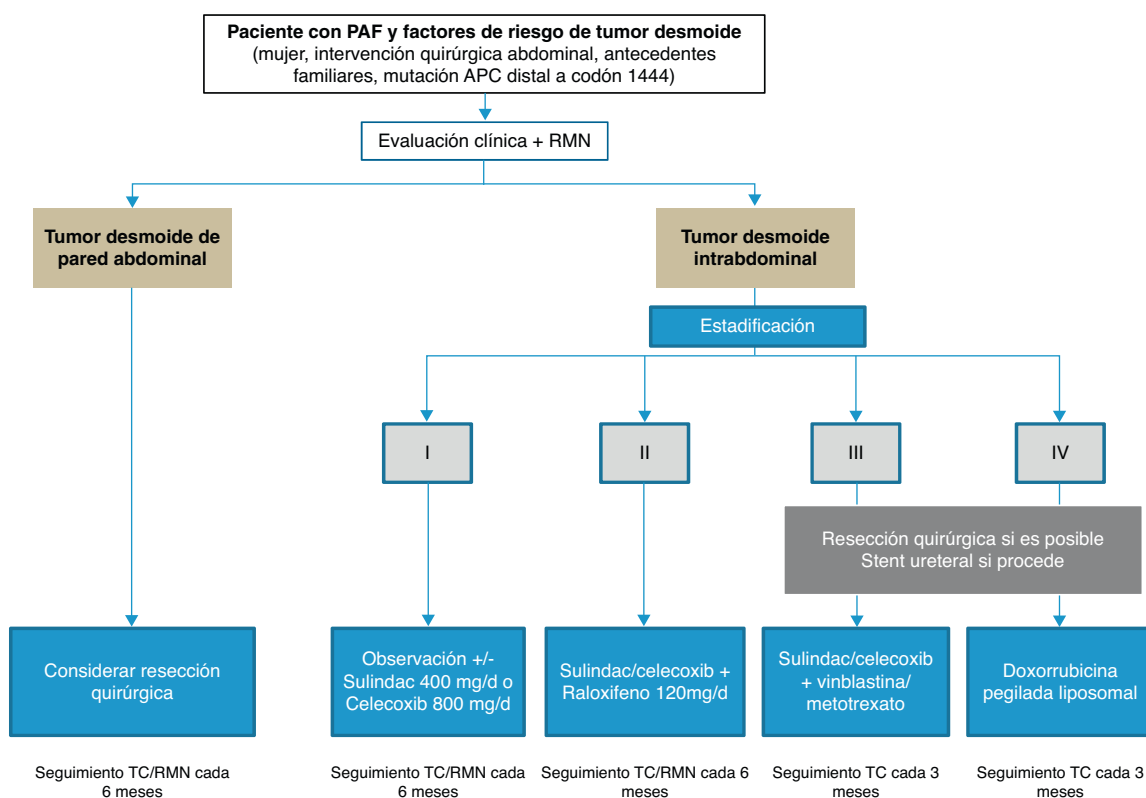
En pacientes con PAF que presentan factores de riesgo para presentar tumores desmoides (sexo femenino, cirugía abdominal previa, antecedentes familiares de tumores desmoides, mutación en *APC* distal al codón 1444), se recomienda evaluar la existencia de tumores desmoides mediante una RM. Si se diagnostican tumores desmoides de la pared abdominal, se debe considerar la resección quirúrgica, dado su fácil acceso, y realizar un control radiológico semestral. En el caso de tumores intraabdominales, se recomienda estadificar a los pacientes en función de los síntomas, patrón de crecimiento, tamaño del tumor y obstrucción intestinal o ureteral, siguiendo el siguiente esquema<sup>22,25,26</sup>:

- Estadio I: observación clínica  $\pm$  sulindac 400 mg día o celecoxib 800 mg/día; vigilancia semestral mediante RM/TC.
- Estadio II: sulindac/celecoxib asociado a raloxifeno 120 mg por día; vigilancia semestral mediante RM/TC.
- Estadio III: evaluar resección quirúrgica; sulindac/celecoxib asociado a tratamiento quimioterápico (vinblastina + metotrexato); vigilancia mediante RM/TC trimestral; si hay obstrucción urinaria, colocar stent ureteral y control ecográfico cada 6 meses.
- Estadio IV: evaluar resección quirúrgica; tratamiento quimioterápico (doxorubicina pegilada liposómica); vigilancia mediante RM/TC trimestral.

**Tabla 2** Regímenes de quimioterapia posibles para los tumores desmoides avanzados

Estudio	Régimen quimioterapia	Número de pacientes	Respuesta	Seguimiento (meses)
Patel et al. <sup>38,39</sup>	Doxorubicina, 60-90 mg/m <sup>2</sup> , + dacarbacina, 750-1.000 mg/m <sup>2</sup>	12	2 RC, 4 RP, 2ES	28-235
Gega et al. <sup>40</sup>	Doxorubicina, 20 mg/m <sup>2</sup> , días 1-4, + dacarbacina, 150 mg, días 1-4, cada 28 días	7	3 RC, 4 RP	33-108
Constantinidou et al. <sup>41</sup>	Doxorubicina liposomal pegilada, 50 mg/m <sup>2</sup> , cada 28 días	12	4 RP, 7 ES	7-39
Wehl et al. <sup>42</sup>	Doxorubicina liposomal pegilada, 50 mg/m <sup>2</sup> , cada 28 días	4	4 RP	ND
Azzarelli et al. <sup>43</sup>	Vinblastina, 6 mg/m <sup>2</sup> , + metotrexato, 30 mg/m <sup>2</sup> , semanal	27	4 RO, 19 ES	6-96
Skapek et al. <sup>44</sup>	Vinblastina, 5 mg/m <sup>2</sup> , + metotrexato, 30 mg/m <sup>2</sup> , semanal	27	8 RP, 10 ES	5-37
Pilz et al. <sup>45</sup>	VAIA, VAC, ciclofosfamida + ifosfamida	19	4 RC, 5 RP	ND

ES: enfermedad estable; ND: no descrito; RC: respuesta completa; RO: respuesta objetiva; RP: respuesta parcial; VAC: vincristina, actinomicina-D y ciclofosfamida; VAIA: vincristina, doxorubicina, ifosfamida y actinomicina-D.

**Figura 2** Propuesta de manejo clínico de los pacientes con tumores desmoides.



## Conclusión

Actualmente los tumores desmoides constituyen la principal causa de morbilidad en los pacientes con PAF. Más del 10% de estos pacientes desarrollarán estos tumores a lo largo de su vida, y más de un tercio de ellos sufrirán sus consecuencias. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son el sexo femenino y el trauma de la cirugía abdominal, y la localización más frecuente es la intrabdominal (50%) y la pared abdominal (45%). Durante los últimos 10 años el enfoque terapéutico de estos tumores ha evolucionado y el tratamiento quirúrgico agresivo de primera línea se encuentra actualmente bajo debate. Se ha demostrado que si se opta por una política de «esperar y ver», más del 50% de los pacientes tienen un curso indolente de su enfermedad. Por lo tanto, la estrategia terapéutica debe basarse en la presentación clínica, la edad y comorbilidades, en un contexto multidisciplinario<sup>15,16,36,37</sup>, y en un centro con experiencia en este campo. La clasificación pronóstica propuesta por Church et al. facilita el enfoque terapéutico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kasper B, Strobel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist*. 2011;16:682-93.
- Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23:562-9.
- Huss S, Nehles J, Binot E, Wardelmann E, Mittler J, Kleine MA, et al. Beta-catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology*. 2013;62:294-304.
- Molloy AP, Hutchinson B, O'Toole GC. Extra-abdominal desmoid tumours: a review of the literature. *Sarcoma*. 2012;2012:578052.
- Owens CL, Sharma R, Ali SZ. Deep fibromatosis (desmoid tumor): cytopathologic characteristics, clinicoradiologic features, and immunohistochemical findings on fine-needle aspiration. *Cancer*. 2007;111:166-72.
- Dinauer PA, Brixey CJ, Moncur JT, Fanburg-Smith JC, Murphey MD. Pathologic MR imaging features of benign fibrous soft-tissue tumors in adults. *Radiographics*. 2007;27:173-87.
- Lee JC, Thomas JM, Phillips S, Fisher C, Moskovic E. Aggressive fibromatosis: MRI features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:247-54.
- Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer*. 2007;104:37-42.
- Bonvalot S, Desai A, Coppola S, le Pechoux C, Terrier P, Domont J, et al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:S158-66.
- Carothers AM, Rizvi H, Hasson RM, Heit YI, Davids JS, Bertagnolli MM, et al. Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors. *Cancer Res*. 2012;72:346-55.
- Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer*. 2005;5:24.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
- Rampone B, Pedrazzani C, Marrelli D, Pinto E, Roviello F. Updates on abdominal desmoid tumors. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5985-8.
- Peng PD, Hyder O, Mavros MN, Turley R, Groeschl R, Firoozmand A, et al. Management and recurrence patterns of desmoid tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4036-42.
- Balaguer F. [Genetics of colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35 Suppl 1:74-9.
- Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. [Clinical practice guideline Prevention of colorectal cancer. 2009 update. Asociación Española de Gastroenterología]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:717-58.
- Colombo C, Foo WC, Whiting D, Young ED, Lusby K, Pollock RE, et al. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center. *Histol Histopathol*. 2012;27:641-9.
- Fotiadi C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5408-11.
- Turina M, Pavlik CM, Heinemann K, Behrensmeier F, Simmen HP. Recurrent desmoids determine outcome in patients with Gardner syndrome: a cohort study of three generations of an APC mutation-positive family across 30 years. *Int J Colorectal Dis*. 2012 [Epub ahead of print].
- Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1994;35:377-81.
- Church JM, McGannon E. Prior pregnancy ameliorates the course of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:445-50.
- Quintini C, Ward G, Shatnawei A, Xhaja X, Hashimoto K, Steiger E, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. *Ann Surg*. 2005;251:11-6.
- Castells A. [Colorectal cancer screening]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 2:60-6.
- Joyce M, Mignanelli E, Church J. Ureteric obstruction in familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1528-34.
- Church J, Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P, et al. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1528-34.
- Church J, Lynch C, Neary P, LaGuardia L, Elayi E. A desmoid tumor-staging system separates patients with intra-abdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:897-901.
- García-Patos V, Castells L, Vidal J, Vargas V, de Torres I, Castells A. [Cutaneous angiomatous metastasis of hepatocarcinoma]. *Gastroenterol Hepatol*. 1996;19:183-4.
- Joglekar SB, Rose PS, Sim FH. Current perspectives on desmoid tumors: the Mayo Clinic approach. *Cancers*. 2011;3:3143-55.
- Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011;29:3553-8.
- Signoroni S, Frattini M, Negri T, Pastore E, Tamborini E, Casieri P, et al. Cyclooxygenase-2 and platelet-derived growth factor

- receptors as potential targets in treating aggressive fibromatosis. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5034–40.
31. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* 2003;14:181–90.
  32. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU 3rd, DeLaney TF, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:951–60.
  33. 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;17:4082–90.
  34. Knechtel G, Stoeger H, Szkandera J, Dorr K, Beham A, Samonigg H. Desmoid tumor treated with polychemotherapy followed by imatinib: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2010;3:287–93.
  35. Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK, Szymonifka J, Yeap BY, Chen YL, et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:4028–35.
  36. Balaguer F. [Gastrointestinal oncology. What surveillance strategy should be used for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:459–60.
  37. Perez Segura P, Balaguer F. [Need for coordinated, multidisciplinary care in the Spanish population at elevated risk of colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:129–33.
  38. Patel SR, Benjamin RS. Desmoid tumors respond to chemotherapy: defying the dogma in oncology. *J Clin Oncol.* 2006;24:11–2.
  39. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer.* 1993;72:3244–7.
  40. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, Noda M, Ikeuchi H, Tsukamoto K, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol.* 2006;24:102–5.
  41. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer.* 2009;45:2930–4.
  42. Wehl G, Rossler J, Otten JE, Boehm N, Uhl M, Kontny U, et al. Response of progressive fibromatosis to therapy with liposomal doxorubicin. *Onkologie.* 2004;27:552–6.
  43. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer.* 2001;92:1259–64.
  44. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, Devidas M, Perez-Atayde AR, Dehner LP, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:501–6.
  45. Pilz T, Pilgrim TB, Bisogno G, Knietsch R, Koscielniak E, Carli M, et al. [Chemotherapy in fibromatoses of childhood and adolescence: results from the Cooperative soft tissue sarcoma study (CWS) and the Italian Cooperative study group (ICG-AIEOP)]. *Klin Padiatr.* 1999;211:291–5.