

Tumor desmoplástico de células redondas pequeñas. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Frances Stock¹, Eduardo Zambrano², Francisco Cammarata-Scalisi³, Melisse Milano⁴,
Pierina Petrosino⁴, Asmiria Arenas⁴, José Luis Valderrama-Landaeta¹

¹Unidad de Oncología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela;

²Universidad de Yale, New Haven, USA; ³Departamento de Puericultura y Pediatría,
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela;

⁴Departamento de Patología. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Recibido Marzo 5, 2008. Aceptado Marzo 25, 2008

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR. A CASE REPORT IN A 13-YEAR-OLD GIRL

Resumen

El tumor desmoplástico de células redondas pequeñas (TDCRP) es una neoplasia infrecuente y altamente agresiva. Ocurre principalmente en adolescentes y en adultos jóvenes del sexo masculino. El tumor genéticamente muestra una translocación característica t(11;22) (p13;q12), que compromete los genes WT1 en el cromosoma 11 y EWS en el cromosoma 22, y produce la fusión de los genes EWS-WT1, la cual genera una proteína quimérica que funciona como un nuevo factor de transcripción que activa la expresión de genes específicos. Reportamos el caso de adolescente femenina de 13 años de edad, quien presentó tumoración abdominal de un mes de evolución. El estudio histológico reportó proliferación de células de pequeño a mediano tamaño, con escaso citoplasma, rodeado por una reacción desmoplástica densa. Las células expresaron inmunorreactividad fuerte y focal para vimentina, citoqueratina, desmina, EMA y PGP9.5. Los hallazgos son consistentes con el diagnóstico de TDCRP.

PALABRAS CLAVE: Tumor desmoplástico de células redondas pequeñas, inmunohistoquímica, EWS-WT1

Abstract

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare and highly aggressive neoplasm, occurring mainly in adolescent and adult young males. Genetically, the tumor shows a characteristic 11;22 translocation, involving the WT1 gene on chromosome 11 and EWS gene on chromosome 22, that produce an EWS-WT1 gene fusion, which generates a chimeric protein functioning as a novel transcription factor that activates expression of target genes. We report an intra-abdominal DSRCT with a month evolution in a 13-year-old girl. The histology study showed a proliferation of small to intermediate size cells with scant cytoplasm and surrounded by a dense desmoplastic response. These cells expressed strong and focal immunoreactivity for vimentin, cytokeratin, desmin, EMA and PGP9.5. The features are consistent with the diagnoses of DSRCT.

KEY WORDS: *Desmoplastic small round cell tumor, immunohistochemistry, EWS-WT1*

Introducción

El tumor desmoplástico de células redondas pequeñas (TDCRP) es una neoplasia infrecuente y altamente agresiva. Descrita por Gerald y Rosai en 1989 (1) como una entidad clínico-patológica distinta. Ocurre principalmente en la niñez, adolescencia y en adultos jóvenes del sexo masculino (2). Se presenta a nivel abdominal y se manifiesta como implantes peritoneales difusos (3). Otros sitios primarios reportados son pulmón (4, 5), pleura (5, 6, 7), páncreas (8), región paratesticular (9, 10), hueso (11, 12), tejido blando (12), riñón (13, 14), ovario (15-18), sistema nervioso central (19), parótida (20) y región sinusal (21).

La histogénesis de este tumor es incierta, se caracteriza por su morfología distintiva y diferenciación multifenotípica (22). El hallazgo histológico frecuente en el TDCRP es la presencia de grupos de células tumorales distribuidas dentro de una reacción desmoplástica densa. Las células tumorales son de pequeño a mediano tamaño con núcleo hiper cromático redondo u oval y nucléolo poco evidente. El citoplasma es usualmente escaso y los bordes celulares son indistintos. Las inclusiones intracitoplasmáticas rabdoide eosinofílicas pueden encontrarse en células grandes con pleomorfismo nuclear. Las células necróticas y las mitosis son hallazgos frecuentes. El perfil inmunohistoquímico (IHC) muestra una diferenciación divergente, ya que el TDCRP puede presentar un problema en el diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas. Las células tumorales son inmunorreactivas para marcadores epiteliales, neurales y miogénicos (7). Genéticamente, el tumor presenta una translocación recíproca característica $t(11;22)(p13;q12)$ en el gen WT1 del tumor de Wilms en el cromosoma 11, y en el gen EWS del sarcoma de Ewing en el cromosoma 22, para producir la fusión de los genes EWS-WT1, la cual genera una proteína quimérica que funciona como un nuevo factor de transcripción, que activa la expresión de genes específicos (23, 24). En el siguiente informe se describe un caso de TDCRP abdominal, en una adolescente, donde se estudian diversos aspectos de esta neoplasia infrecuente.

Caso clínico

Adolescente de sexo femenino de 13 años de edad, quien presentó aumento de volumen abdominal progresivo, no doloroso de un mes de evolución. Como antecedentes de importancia, producto de III gesta, de madre de 35 años y padre caucásico de 64 años de edad, embarazo controlado, sin complicaciones. Sin antecedentes patológicos de importancia.

Al examen físico de ingreso, se evidenció tumoración a nivel de epigastrio de consistencia pétreo, de bordes mal definidos y adherido a planos profundos y otra a nivel de hipogastrio de consistencia pétreo, de 7 x 7 cm, adherida a planos profundos que se dirige hacia la fosa ilíaca derecha. El hígado fue palpable a 3 cm por debajo del reborde costal derecho. Las pruebas de laboratorio presentaron anemia leve con hemoglobina de 9.6 g/dl, microcitosis e hipocromia. Leucocitopenia de $3.4 \times 10^3/\text{mm}^3$, con neutropenia de 38.8% y monocitosis de 18.8%. Discreta elevación de la ALP 139 UI/l (31-115 UI/l) y de la LDH 281 UI/l (100-190 UI/l). Se encontró igualmente elevado el CA-125, con 288.6 UI/ml (0-35 UI/ml), y el resto de los marcadores determinados: CA 19.9, ACE y la AFP en niveles normales.

Entre los hallazgos imagenológicos de ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear se apreció hepatomegalia difusa con múltiples metástasis (Fig. 1).



Figura 1. Tomografía axial computarizada. Hígado aumentado de tamaño donde se observan múltiples lesiones metastásicas.

Asimismo, se visualizaron masas tumorales intramurales en pared gástrica e intestino delgado. Además, masas peritoneales y mesentéricas en cavidad abdominal y pélvica con compresión vesical (Fig. 2).



Figura 2. Resonancia magnética nuclear. Masas tumorales en cavidad abdominal y pélvica con compresión vesical.

Se intervino quirúrgicamente realizándose laparotomía exploradora, donde se observó ascitis (800 ml), carcinomatosis peritoneal, con predominio pélvico, que involucra pared vesical, útero, colón descendente, sigmoides y fondo de saco anterior y posterior, metástasis en toda la superficie del epiplón mayor, y masa tumoral de aproximadamente 12 x 10 cm en transcavidad de epiplones, de consistencia pétreo, mal definida y no encapsulada. Se encontraron además metástasis intraparenquimatosas hepáticas, con predominio de segmentos VIII, V, IV y II. Solamente se realizó biopsia mediante omentectomía infracólica, y muestreo de cavidad, debido a que se considero enfermedad irreseccable.

El estudio histológico reportó proliferación de células de pequeño a mediano tamaño, con escaso citoplasma, cromatina granular y nucléolo poco evidente, rodeadas por una zona con una reacción desmoplástica densa. Estas células expresaron inmunoreactividad fuerte y focal para vimentina, citoqueratina, desmina, EMA y

particularmente positiva para el marcador neural PGP9.5. Las células fueron negativas para CD45, CD99, SMA, WT1 y miogenina. Los hallazgos histológicos junto con el estudio de IHC, mostraron diferenciación divergente y multifenotípica con la co-expresión de marcadores epiteliales, musculares y neurales, consistentes con el diagnóstico de TDCRP. El análisis molecular reportó la presencia de la translocación (11;22) [WT1/EWS].

La paciente recibió esquema de quimioterapia combinada alternando vincristina, ciclofosfamida, adriamicina con ifosfamida, etopósido, durante 42 semanas. En la semana 12 de tratamiento se realizó control de estudios imagenológicos que revelaron una respuesta mayor del 50%, por lo que se mantuvo el esquema de quimioterapia, realizando nuevos estudios de imágenes con resonancia y tomografía en la semana 24, y al finalizar el tratamiento sin evidenciar enfermedad, se catalogó como respuesta completa. Seis meses después de finalizar la medicación se observaron hallazgos clínicos y paraclínicos compatibles con recaída temprana, falleciendo 2 meses después con enfermedad avanzada.

Discusión

El TDCRP abdominal es una entidad extremadamente infrecuente y de mal pronóstico (25); ocurre de forma predominante en adultos jóvenes masculinos (26, 27). Kretschmar et al. (28), estudiaron 101 pacientes, con promedio de edad de 21 años y donde el paciente de mayor edad tenía 38 años. Mead et al. (29), reportan un caso de TDCRP abdominal en una paciente postmenopáusica de 52 años de edad. Por su parte, Wolf et al. (20), describen un caso de TDCRP que compromete cavidad abdominal y pélvica en una paciente de 76 años de edad.

Se pueden presentar problemas en el diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas pequeñas (7). La similitud microscópica de mucho de estos tumores hacen que el diagnóstico de rutina sea extremadamente difícil, debido a la variedad de grados de heterogeneidad presentes, que pueden ser relevantes en implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La IHC y la microscopía electrónica

pueden jugar un papel importante y decisivo en el diagnóstico diferencial. Dentro del grupo de tumores que expresan un patrón de células redondas pequeñas, excluyendo las neoplasias del sistema nervioso central, tenemos al sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos, que comprenden: TDCRP, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma (alveolar, sólido y embrionario), osteosarcoma de células pequeñas, condrosarcoma (mixoide y mesenquimático), liposarcoma mixoide y de células redondas, sarcoma sinovial (monofásico indiferenciado), tumor de la vaina nerviosa periférica primitivo maligno (schwannoma de células pequeñas malignas), linfoma no Hodgkin, tumor de células de Merkel de la piel (carcinoma neuroendocrino incluyendo al carcinoma de células pequeñas) (30).

Lae et al. (31), revisaron los hallazgos clínicos, histopatológicos, IHC y genéticos de 32 TDCRP, donde 29 pacientes eran masculinos y tres femeninos. El rango de edad fue de 6 a 54 años, con un promedio de 25 años. Los principales signos y síntomas clínicos de los individuos en estudio fueron: dolor abdominal en 8, pérdida de peso en 5 y presencia de hernia umbilical en 4. Los tumores se presentaron en cavidad abdominal (88%) con un promedio de tamaño de 10 centímetros; dos tumores se presentaron en seno etmoidal y uno en tejido blando de cuero cabelludo. Los hallazgos histológicos mostraron células pequeñas, redondas o en forma de huso, en un estroma desmoplástico. Las células neoplásicas fueron positivas para desmina (81% de los casos), WT1 (91%), queratina (81%), enolasa neural específica (84%), CD99 (23%) y actina (3%). La transcripción de la fusión de los genes EWS-WT1 fue detectada en 29/30 tumores; el tumor que no mostró la fusión de los genes, presentó hallazgos clinicopatológicos e IHC típicos. El seguimiento se realizó en 27 pacientes, donde 19 (70%) murieron por enfermedad local o metastásica, en un rango de 3-46 meses, con un promedio de 20 meses posterior al diagnóstico.

Por análisis de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa, se diagnosticaron 23 casos de TDCRP, detectando la fusión de los genes EWS-WT1, característica de este tumor. Estos fueron evaluados semicuantitativamente usando la técnica de IHC, donde 4/21 casos fueron inmunorreactivos para calretinina, desmina 21/23, mioglobina 5/17, fosfatasa alcalina placentaria 17/21, HER2/neu 7/18 (3+ en 1 y 1+ en 6), c-kit

2/14, MIC2 13/23, WT1 16/23, CAM5.2 21/23 y AE1/AE3 en 16/23 casos. El marcador miogénico y epitelial más sensible fue desmina y CAM5.2, respectivamente. Aunque la reactividad nuclear de los factores regulatorios miogénicos (MyoD, miogenina y Myf5) no se detectó, la inmunoreactividad de los TDCRP para la mioglobina fue de 29%. La sobre expresión de HER/neu (3+) y c-kit es infrecuente. Un panel de marcadores miogénicos y epiteliales pueden ser usados para detectar el fenotipo divergente en los TDCRP, un hallazgo clave en el diagnóstico diferencial. La identificación de la fusión EWS-WT1 se hace imprescindible para el diagnóstico cuando las características del fenotipo divergente no pueden ser encontradas por IHC (32).

El tumor genéticamente muestra una translocación característica t(11;22)(p13;q12), que compromete los genes WT1 en el cromosoma 11 y el gen EWS en el cromosoma 22, para producir la fusión de genes EWS-WT1, la cual genera una proteína quimérica que funciona como un nuevo factor de transcripción que activa la expresión de genes específicos, como PDGF-A. La expresión de PDGF-A, que es un potente factor de crecimiento fibroblástico, se ha identificado en el TDCRP y se ha relacionado con la desmoplasia característica de este tumor. En contraste con otros estudios, el realizado por Zhang et al. (23), indica que el nivel de expresión de PDGF-A correlaciona inversamente con la desmoplasia asociada al tumor. Otros factores de transcripción específicos del EWS-WT1, pueden ser directamente responsables de la densa desmoplasia observada en los TDCRP.

Rachfal et al. (33), evaluaron por hibridación in situ, y fluorescencia e IHC, la localización y la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo (CCN2) en el TDCRP. Este estudio reveló que el CCN2 es producido por distintos tipos de células del TDCRP, y lo más importante de este factor es su potencial en la regulación autocrina y paracrina en el crecimiento de las células tumorales, matrigénesis y angiogénesis. En las neoplasias, la translocación cromosómica recurrente genera genes híbridos que juegan un papel importante en la oncogénesis; esta produce un factor de transcripción quimérica EWS-WT1, el cual consiste en la activación del dominio transcripcional de la proteína EWS y la unión al ADN del dominio de la proteína WT1. Una de las variantes, EWS-WT1(-KTS), con pérdida de tres

residuos de aminoácidos (lisina-treonina-serina) en la unión del dominio de ADN, transforma las células NIH3T3. En consecuencia, la expresión genética aberrante causada por EWS-WT1(-KTS) puede causar un fenotipo maligno de TDCRP.

Ito y col. (34) reportan un gen que codifica a la proteína de la familia tetraspanina, el antígeno asociado a leucemia linfoblástica aguda de células T (TALLA-1), el cual fue inducido en la expresión de EWS-WT1(KTS), en células clonales. El TALLA-1 fue expresado en tres casos de TDCRP. Estos genes codifican la proteína transmembranal que regula varios procesos celulares, tales como: adhesión, migración y metástasis. Este estudio provee un nuevo conocimiento acerca del fenotipo maligno del TDCRP y sugiere que el TALLA-1 es un marcador útil para el diagnóstico y elección del tratamiento (34).

Lal et al. (35), examinaron los efectos de las terapias multimodales incluyendo la quimioterapia de inducción, resección quirúrgica agresiva y radioterapia en 66 pacientes con TDCRP, en un período de 31 años (1972-2003). En 63 pacientes (96%) el tumor primario fue localizado en el abdomen o pelvis. Se observó ganglio linfático positivo en 50% y metástasis distante en 41%. La supervivencia sobre los 3 y 5 años fue de 44% y 15%, respectivamente. La quimioterapia de inducción, cirugía y radioterapia fue realizada en 44% de los pacientes. La supervivencia de tres años fue de 55% para los pacientes que recibieron quimioterapia, cirugía y radioterapia, versus 27% de los que no recibieron las tres modalidades ($P < 0.02$). La resección con citorreducción óptima del tumor fue altamente significativa en la prolongación de la supervivencia a tres años en 58%, comparado con el grupo que no presentó resección ($P < 0.00001$). Diez pacientes (15%) no evidenciaron enfermedad, con un rango de seguimiento de 0.4 a 11.2 años, con promedio de 2.4 años.

Usualmente las respuestas a esquemas de quimioterapia son bajas. Los agentes alquilantes a altas dosis han sido utilizados obteniendo mejor tasa de respuesta. Kushner y col. (36) del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, usaron esquemas de altas dosis a base de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina en los días 1, 2, 3 y 6, e ifosfamida, etoposido y mesna en los días 4, 5 y 7. También hay reportes de tratamiento a dosis de mielosupresión acompañado de trasplante de

médula ósea (37, 38).

En este estudio reportamos un caso de TDCRP en una paciente, entidad infrecuente donde sólo alrededor de doscientos casos han sido reportados en la literatura mundial y de mayor predisposición en el sexo masculino. Debido a la similitud microscópica de este tumor con otros mencionados anteriormente, el diagnóstico histopatológico se realizó mediante técnicas de IHC con diferentes anticuerpos monoclonales, donde se prueba la diferenciación divergente y multifenotípica de este tipo de neoplasia; a pesar de que el marcador WT1 fue negativo, se considero que se trataba de un TDCRP. Las técnicas de biología molecular son herramientas importantes que nos ayudan a corroborar el diagnóstico, como en el caso relatado, y a la vez, entender aún mejor la carcinogénesis, aportando nuevos medios terapéuticos en contra de esta estirpe neoplásica sumamente agresiva y de mal pronóstico.

Correspondencia: Dr. José Luis Valderrama-Landaeta, Unidad Oncológica, Instituto Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. e-mail: centro@cantv.net

Referencias

1. Gerald, W.L., Rosai, J. 1989. Desmoplastic small cell tumour with divergent differentiation. *Pediatr. Pathol.* 9:177-183.
2. Bosman, C., Boldrini, R. 2004. Unusual aspects of desmoplastic small round cell tumor. *Ultrastruct. Pathol.* 28:83-96.
3. Lippe, P., Berardi, R., Cappelletti, C. et al. 2003. Desmoplastic small round cell tumour: a description of two cases and review of the literature. *Oncology* 64:14-17.
4. Stopyra, G.A. 2003. Desmoplastic small round cell tumor of the lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127:782.
5. Syed, S., Haque, A.K., Hawkins, H.K., Sorensen, P.H., Cowan, D.F. 2002. Desmoplastic small round cell tumor of the lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 126:1226-1228.
6. Ostoros, G., Orosz, Z., Kovacs, G., Soltesz, I. 2002. Desmoplastic small round cell tumour of the pleura: a case report with unusual follow-up. *Lung Cancer* 36:333-336.
7. Granja, N.M., Begnami, M.D., Bortolan, J. et al. 2005. Desmoplastic small round cell tumour: Cytological and immunocytochemical features. *Cytojournal* 2:6.
8. Ryan, A., Razak, A., Graham, J., Benson, A., et al. 2007. Desmoplastic small round-cell tumor of the pancreas. *J. Clin. Oncol.* 25:1440-1442.
9. Henley, J.D., Ferry, J., Ulbright, T.M. 2000. Miscellaneous rare paratesticular tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 17:319-339.
10. Garcia-Gonzalez, J., Villanueva, C., Fernandez-Acenero, M.J., Paniagua, P. 2005. Paratesticular desmoplastic small

- round cell tumor: Case report. *Urol. Oncol.* 23:132-134.
11. Murphy, A., Stallings, R.L., Howard, J. 2005. Primary desmoplastic small round cell tumor of bone: report of a case with cytogenetic confirmation. *Cancer Genet. Cytogenet.* 156:167-171.
 12. Sandberg, A.A., Bridge, J.A. 2002. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. *Desmoplastic small round-cell tumors. Cancer Genet. Cytogenet.* 138:1-10.
 13. Su, M.C., Jeng, Y.M., Chu, Y.C. 2004. Desmoplastic small round cell tumor of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.* 28:1379-1383.
 14. Wang, L.L., Perlman, E.J., Vujanic, et al. 2007. Desmoplastic small round cell tumor of the kidney in childhood. *Am. J. Surg. Pathol.* 31:576-584.
 15. McCluggage, W.G. 2004. Ovarian neoplasms composed of small round cells: a review. *Adv. Anat. Pathol.* 11:288-296.
 16. Parker, L.P., Duong, J.L., Wharton, J.T. et al. 2002. Desmoplastic small round cell tumor: report of a case presenting as a primary ovarian neoplasm. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 23:199-202.
 17. Slomovitz, B.M., Girotra, M., Aledo, A. et al. 2000. Desmoplastic small round cell tumor with primary ovarian involvement: case report and review. *Gynecol. Oncol.* 79:124-128.
 18. Elhaji, M., Mazurka, J., Daya, D. 2002. Desmoplastic small round cell tumor presenting in the ovaries: report of a case and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 12:760-763.
 19. Tison, V., Cerasoli, S., Morigi, F., et al. 1996. Intracranial desmoplastic small-cell tumor. Report of a case. *Am. J. Surg. Pathol.* 20:112-117.
 20. Wolf, A.N., Ladanyi, M., Paull, G., Blaugrund, J.E., Westra, W.H. 1999. The expanding clinical spectrum of desmoplastic small round-cell tumor: a report of two cases with molecular confirmation. *Hum. Pathol.* 30:430-435.
 21. Finke, N.M., Lae, M.E., Lloyd, R.V., Gehani, S.K., Nascimento, A.G. 2002. Sinonasal desmoplastic small round cell tumor: a case report. *Am. J. Surg. Pathol.* 26:799-803.
 22. Maliki, M., Mahassini, N., Zouaidia, F. et al. 2004. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. A case report. *Rev. Med. Liege* 59:451-454.
 23. Zhang, P.J., Goldblum, J.R., Pawel, B.R., et al. 2005. PDGF-A, PDGF-Rbeta, TGFbeta3 and bone morphogenic protein-4 in desmoplastic small round cell tumors with EWS-WT1 gene fusion product and their role in stromal desmoplasia: an immunohistochemical study. *Mod. Pathol.* 18:382-387.
 24. Lee, Y.S., Hsiao, C.H. 2007. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of four patients. *J. Formos Med. Assoc.* 106:854-860.
 25. Kably, M.I., Benjelloun, A., Zamiaty, S., Ksyer, M. 2003. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors: US and CT features. *J. Radiol.* 84:1779-1782.
 26. Raja, V., Lin, J.T., Xiao, S.Y. 2003. Unusual abdominal tumors: case 2. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *J. Clin. Oncol.* 21:951-953.
 27. Yang, S.F., Wang, S.L., Chai, C.Y., et al. 2003. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor with elevated serum CA 125: a case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 19:531-536.
 28. Kretschmar, C.S., Colbach, C., Bhan, I., Crombleholme, T.M. 1996. Desmoplastic small cell tumor: a report of three cases and a review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 18:293-298.
 29. Mead, M., Jones, M.A., Decain, M., Tarraza, H.M. 1994. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor in a postmenopausal female. Report of a case and review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 15:267-271.
 30. Peydro-Olaya, A., Llombart-Bosch, A., Carda-Batalla, C., Lopez-Guerrero, J.A. 2003. Electron microscopy and other ancillary techniques in the diagnosis of small round cell tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 20:25-45.
 31. Lae, M.E., Roche, P.C., Jin, L., et al. 2002. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 26:823-835.
 32. Zhang, P.J., Goldblum, J.R., Pawel, B.R., et al. 2003. Immunophenotype of desmoplastic small round cell tumors as detected in cases with EWS-WT1 gene fusion product. *Mod. Pathol.* 16:229-235.
 33. Rachfal, A.W., Luquette, M.H., Brigstock, D.R. 2004. Expression of connective tissue growth factor (CCN2) in desmoplastic small round cell tumour. *J. Clin. Pathol.* 57:422-425.
 34. Ito, E., Honma, R., Imai, J., et al. 2003. A tetraspanin-family protein, T-cell acute lymphoblastic leukemia-associated antigen 1, is induced by the Ewing's sarcoma-Wilms' tumor 1 fusion protein of desmoplastic small round-cell tumor. *Am. J. Pathol.* 163:2165-2172.
 35. Lal, D.R., Su, W.T., Wolden, S.L., et al. 2005. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *Pediatr. Surg.* 40:251-255.
 36. Kushner, B.H., LaQuaglia, M.P., Wollner, N. et al. 1996. Desmoplastic small round-cell tumor. Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J. Clin. Oncol.* 14:1526-1531.
 37. Kurre, P., Felgenhauer, J.L., Miser, J.S., Patterson, K., Hawkins, D.S. 2000. Successful dose-intensive treatment of desmoplastic small round cell tumor in three children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 22:446-450.
 38. Marina, N.M., Pappo, A.S., Parham, M.D., et al. 1999. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors: A feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J. Clin. Oncol.* 17:180-190.