

Histiocitoma fibroso maligno pleomórfico cutáneo de rápido crecimiento

Cutaneous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma with a rapidly growing

AL Morales, P. Zaballo, C. Ros, MP Grasa, FJC Carapeto

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza. España.

Correspondencia:

Ana Luisa Morales Moya
Paseo Longares, 32, 7.º B

50014 Zaragoza

Tel.: 976 47 58 77 - 649 54 05 36

e-mail: almoralesm@telefonica.net

Resumen

El histiocitoma fibroso maligno es un sarcoma de partes blandas, de presentación preferente entre la cuarta y quinta década de la vida, localizándose principalmente en la zona proximal de extremidades inferiores. Histológicamente existen varios tipos según la morfología celular del tumor: la forma pleomórfica, estoriforme (predominando los fibroblastos o los histiocitos como células dominantes), mixoide, de células gigantes e inflamatorio.

La forma clínica más frecuente de presentación es como lesión tumoral profunda, localizada en el músculo esquelético, que puede protruir la piel que la recubre.

Comentamos el caso de un varón de 81 años que consultó por una tumoración cutánea asintomática, de gran tamaño y rápido crecimiento (siete meses), localizado en pared torácica izquierda. Histológicamente el tumor mostraba un patrón típicamente estoriforme, formado por histiocitos y fibroblastos atípicos. Las células fueron positivas para vimentina, lisozima y CD68, hallazgos compatibles, con un histiocitoma fibroso maligno pleomórfico.

Se revisan las características clínico patológicas y citogenéticas de este tumor, así como las distintas opciones terapéuticas.

(AL Morales, P. Zaballo, C. Ros, MP Grasa, FJC Carapeto. Histiocitoma fibroso maligno pleomórfico cutáneo de rápido crecimiento. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(1):58-63)

Palabras clave: histiocitoma fibroso maligno, pleomórfico, sarcoma de partes blandas, CD68+.

Summary

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) is the most common soft-part sarcoma arising between the fourth and fifth decades of life, that usually involves the proximal lower extremities. Its histology has shown a wide variety of cell morphology, including storiform-pleomorphic (fibroblastic or histiocytic cells dominant), myxoid, giant cell and inflammatory types. The most usual presentation is a tumoral lesion located within skeletal muscle that may spread to the skin as a painless nodule.

We report a 82-years-old man who was seen with 7-month history of a rapidly growing and asymptomatic tumour of the left flank. Histologically the tumor showed a typical storiform pattern consisting of atypical histiocytic and fibroblastic cells. The cells were positive for vimentin, lysozyme and CD68. These findings were compatible with a pleomorphic malignant fibrous histiocytoma.

We review the clinical manifestations, histological findings and histogenesis of this tumour, and the different therapeutical options.

Key words: malignant fibrous histiocytoma, pleomorphic, soft tissue sarcoma, CD68+.

Los tumores fibrohistiocitarios malignos, engloban a diversos sarcomas de tejidos blandos que muestran un espectro de hallazgos clínico-patológicos peculiares, con un comportamiento biológico distintivo. Estos tumores se agrupan en tres subtipos: fibroxantoma atípico, dermatofibrosarcoma protuberans y fibrohistiocitoma maligno[1].

El histiocitoma fibroso maligno (HFM), pertenece al grupo de tumores (malignos y benignos), que inicialmente

O'Brien y Stout[2] y Stout y Lattes[3] propusieron tenían un origen común (tejido histiocitario), concepto que ha sido posteriormente discutido[4]. Este tumor, generalmente es diagnosticado por patólogos generales, oncólogos y cirujanos, debido a que 2/3 de los mismos se localizan en el músculo esquelético. Con menor frecuencia pueden asentar en dermis o tejido celular subcutáneo, extendiéndose secundariamente a la piel o aparecer como metástasis cutáneas[5].

Aunque los sarcomas pleomórficos son raros, el HFM estoriforme-pleomórfico es el subtipo más frecuente de entre ellos[6-8]. El tumor es más frecuente en la edad adulta y raro en la infancia. La forma de presentación cutánea más frecuente, es un nódulo indoloro en región proximal de extremidades inferiores. Su tamaño y la profundidad que alcanza en la dermis, son dos variables importantes dentro del pronóstico del tumor, además, en su crecimiento se puede llegar a invadir el tejido celular subcutáneo, la fascia muscular, incluso el músculo[9]. En ocasiones, los estudios radiológicos muestran afectación de huesos próximos por invasión secundaria, con la posibilidad de fracturas espontáneas.

Presentamos un caso de Histiocitoma Fibroso Maligno Pleomórfico de rápido crecimiento, que tras la extirpación del tumor primario provocó metástasis linfáticas y cutáneas en muy corto espacio de tiempo.

Caso clínico

Varón de 81 años de edad sin antecedentes familiares a destacar. Entre sus antecedentes personales destacan: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, gastroenteritis por *Salmonella* (confirmado mediante coprocultivos) e intervención quirúrgica de hernia inguinal bilateral.

Acudió a nuestras consultas de Dermatología, por presentar una tumoración de gran tamaño localizada en región costal izquierda, entre 7º y 9º arcos costales, de siete meses de evolución y que en ocasiones producía sangrado intenso.

A la *exploración* se apreciaba una tumoración de 10 x 8 x 4 cm con la superficie ulcero-necrótica, existiendo áreas sobreinfectadas y otras hemorrágicas, de consistencia dura, que no producía dolor a la palpación (Figura 1a). No se detectaron adenopatías loco-regionales a la palpación.

En el estudio sanguíneo la bioquímica, el hemograma, la coagulación, el estudio de inmunidad e inmunoglobulinas estaban dentro de la normalidad. La velocidad de sedimentación glomerular era de 18 mm. en la 1ª hora. En la radiografía de tórax no se evidenciaron alteraciones en relación con la tumoración. Tanto la Ecografía abdominal como el TAC toráco-abdominal fueron normales.

Tras descartar neoplasia subyacente, procedimos a la exéresis de la lesión, con amplios márgenes de seguridad (periférico-profundidad).

En el *examen dermatopatológico*, destacaba una tumoración cubierta por un epitelio que mostraba hiperqueratosis, acantopapilomatosis e intensa vacuolización celular. La dermis estaba totalmente invadida por una neoformación constituida por gran cantidad de células intensamente pleomórficas, irregulares, algunas gigantes, de núcleos grandes, hipercromáticos y monstruosos, con índice mitótico elevado y nucleolos eviden-

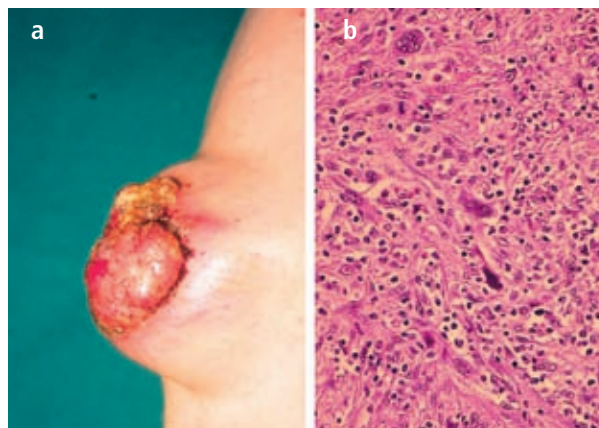


Figura 1. A) Tumoración excrescente, dura, redondeada, bien delimitada de 10 x 8 x 4 cm, no adherida a planos profundos. En la zona central puede observarse formaciones mamelonadas de aspecto costraceo sobreinfectado y con sangrado activo. Localización últimos arcos costales hemitórax izquierdo. B) Células fusiformes dispuestas en remolino o enrejado (HE x 40).

tes, que adoptaban una disposición estoriforme, entremezclándose con gruesos haces de colágena (Figura 1b).

En el estudio inmunohistoquímico las citoqueratinas, el antígeno de membrana epitelial (EMA), la actina, el marcador CD34 y la S-100 fueron negativos, mientras que la vimentina (Figura 2a), la lisozima (Figura 2b) y el CD68 (Figura 3a) se marcaron fuertemente positivos. El factor de proliferación Ki 67 (Figura 3b) presentó un índice proliferativo medio.

En uno de los controles realizados posteriormente (a los dos meses), el paciente se encontraba con buen estado general y la cicatriz de la herida quirúrgica normal, pero a la exploración se detectó una adenopatía axilar izquierda (homolateral), de 3 cm de diámetro, bien delimitada y de

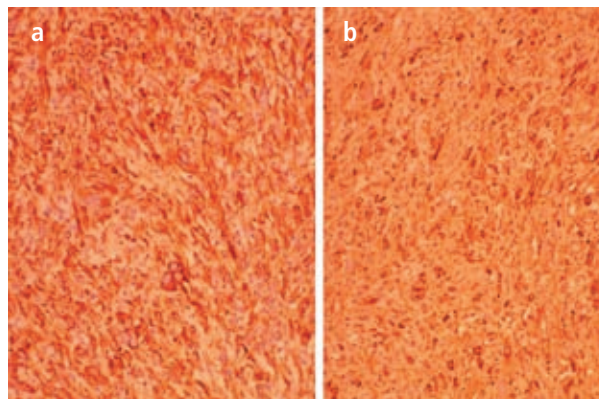


Figura 2. A) Tinción de vimentina fuertemente positiva (vimentina x 40). B) Tinción de lisozima fuertemente positiva demostrando el origen mesenquimal de la tumoración (lisozima x 40).

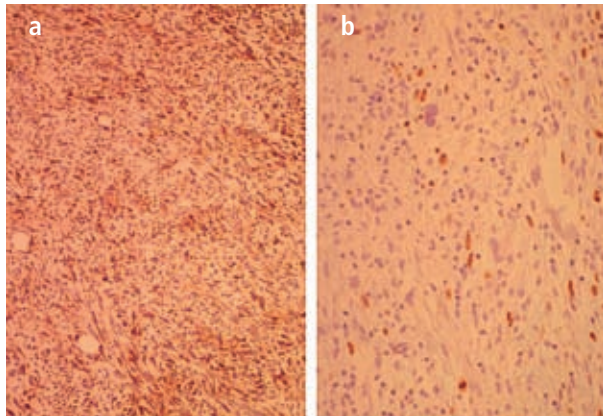


Figura 3. A) CD68 marcador histiocitario que se recomienda actualmente para el diagnóstico del HFM (CD68 x 40). B) Índice proliferativo medio con el marcador de proliferación Ki 67 (Ki 67 x 40).

consistencia dura. Se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAF), siendo la citología compatible con metástasis de HFM pleomórfico, por lo que se remitió al servicio de Cirugía General para realizar linfadenectomía axilar izquierda. De los 24 ganglios aislados, sólo el de mayor tamaño (3 cm) presentó signos de metástasis de HFM pleomórfico. Un mes después, el paciente acudió para su revisión mensual presentando en este momento una nueva tumoración de 3,5 cm. de diámetro mayor, dura y bien delimitada, localizada a nivel de parrilla costal izquierda, a unos diez cm. de la cicatriz de la primera extirpación. Se realizó la extirpación de la nueva masa tumoral, comprobándose una imagen microscópica superponible a la del tumor primitivo.

En el TAC torácico-abdominal en ese momento, se apreciaron alteraciones morfológicas en el músculo de pared torácica izquierda (músculo dorsal ancho y serrato mayor), sin poder concretar si eran secundarios a la intervención quirúrgica o bien una recidiva tumoral, no existiendo ninguna otra modificación sospechosa de metástasis.

El paciente presentó en los primeros tiempos después de la segunda intervención, muy buen estado general, siendo valorado en nuestras consultas cada 15 días, aumentando el periodo de seguimiento paulatinamente. Tras dos años de evolución, en el control radiológico periódico, se detectaron metástasis pulmonares, pleurales y mediastínicas. Se inició entonces, de acuerdo con el criterio del Servicio de Oncología, tratamiento paliativo. Dos años y medio después de su diagnóstico dermatológico, el paciente falleció.

Comentario

El histiocitoma fibroso maligno (HFM), es el sarcoma de partes blandas más común en la edad adulta. Esta observación

está en desacuerdo con otras publicaciones que confirmaban la relativa rareza de este tumor. Probablemente esto dependa de que actualmente existen criterios más restringidos para el diagnóstico de esta entidad, siendo anteriormente incluido dentro de HFM, formas pleomórficas de otros tumores (rhabdiosarcomas, liposarcomas o fibrosarcomas)[4].

Histológicamente se conocen varios subtipos: la variante estoriforme-pleomófica (la más frecuente), el mixoide, el de células gigantes y el inflamatorio. Hasta hace unos años, dentro de este grupo se incluía también la forma angiomatoide, pero actualmente debido a su mejor pronóstico, se la considera un tumor fibrohistiocítico de grado intermedio[9].

Es un tumor más frecuente en varones de raza caucásica. La edad de aparición puede ser cualquiera, aunque tiene su pico de incidencia máximo entre la quinta y la séptima décadas de la vida. La aparición en la infancia es infrecuente y, cuando ocurre, tiende a tener un menor grado de pleomorfismo celular[10]. La localización más frecuente es en el segmento proximal de extremidades, aunque también en pared torácica (como en nuestro caso), cabeza, cuello y retroperitoneo. No existe ningún dato clínico de presentación característico que nos ayude a distinguirlo de otros sarcomas. El tumor puede ser asintomático, aunque la mayoría de los pacientes refieren con cierta frecuencia dolor. En su localización abdominal y/o retroperitoneal, puede provocar signos de compresión intraabdominal. También se han descrito síntomas generales como: fiebre, pérdida de peso o gastrointestinales[9].

Una forma inusual de presentación, incluye episodios de hipoglucemia e hiperinsulinemia, fiebre y leucocitosis, los cuales remiten al extirpar el tumor[5]. Un estudio realizado por Hamada et al.[11], relacionó síntomas acompañantes de la tumoración con un aumento en la producción de citocinas (IL-6 especialmente), las cuales producían sintomatología típica de síndrome constitucional (fiebre, pérdida de peso y astenia). Sin embargo, los mecanismos de inducción y el que unos tumores sean productores y otros no, no se han podido aclarar aún.

En nuestro caso, el paciente no aquejaba dolor en ninguna de las tres tumoraciones, siendo el único síntoma objetivo el sangrado del tumor inicial.

El HFM se ha relacionado con múltiples tumores sincrónicos[12]. Según un estudio realizado por Weiss y Enzinger[4], un 30% de los 200 pacientes con HFM de su serie, tenían una neoplasia secundaria. Un dato de gran interés, es la asociación de este tumor con enfermedades hematopoyéticas: linfoma de Hodgkin's, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple e histiocitosis maligna.

Existen diversos trabajos donde se intentan aclarar los mejores marcadores de malignidad. En opinión de Pezzi et al.[13], el factor pronóstico de mayor importancia es el tamaño tumoral, y el grado del tumor primario siendo los tumores de bajo grado aquellos que están formados predominantemente por células pleomórficas estoriformes y las de alto grado los formados predominantemente por células mixoides. En su serie, ni los nódulos linfáticos, por ser poco frecuentes, ni la localización tumoral, son considerados factores pronósticos mayores. Bertoni et al.[14], estudiaron 78 casos de HFM localizados en extremidades, observando que los tumores mayores de 5 cm tenían peor pronóstico y rápida recidiva. Kearney et al.[9], publicaron un estudio de 167 casos de HFM. Para ellos, el factor de peor pronóstico, fue la profundidad que alcanzaba la masa tumoral y la localización distal o proximal. Weiss et al.[4], indicaron que a mayor profundidad del tumor, mayor capacidad de recidiva, sobre todo aquellos tumores que afectaban al tejido subcutáneo, aunque las metástasis a distancia no sean en estos casos frecuentes. También consideran de gran importancia el tamaño y el componente inflamatorio agudo o crónico, postulando, que cuanto mayor es el componente inflamatorio menor es su tendencia a metastatizar.

A pesar de las diferentes opiniones de los autores interesados en este tema, parece ser que los mejores marcadores para establecer el pronóstico son, el tamaño tumoral y la profundidad del mismo, además de la localización y el componente inflamatorio del tumor. En nuestro caso el gran tamaño tumoral (mayor de 10 cm), asociado a la profundidad del tumor afectando a plano subcutáneo, junto con la ausencia de infiltrado inflamatorio, eran, según lo expuesto, factores de mal pronóstico. En el futuro, creemos que los estudios citogenéticos podrán aportar también información pronóstica[15].

El HFM es por tanto, un sarcoma maligno con una gran capacidad de recurrencia local (44%) y de metastatizar (42%). Las metástasis hematógenas son las más frecuentes, siendo el pulmón la localización habitual seguido de hueso e hígado[16]. Se presentan en forma de nódulos que crecen formando otra neoplasia sólida. Las adenopatías regionales específicas se encuentran entre el 4 y el 17% de los casos según los diferentes autores[17], en estos casos la invasión es difusa, formando nidos de células dispersas. Normalmente, en las lesiones metastáticas es menos común, el que aparezca un patrón estoriforme.

La histogénesis es el aspecto más controvertido de este tumor. En el estudio morfológico e inmunohistoquímico del cultivo y la clonación de las células del HFM, se establece que las células de tipo fibroblasto, histiocito y gigantes multinucleadas de estos tumores, provienen de un fibroblasto

pobremente diferenciado. Otros estudios concluyen, que las células histiocito-like no son un componente neoplásico, sino un infiltrado de macrófagos atraídos por factores tumorales quimiotácticos de los monocitos y que las células tumorales pertenecen a una línea fibroblástica diferenciada de células mesenquimales[18]. Por otro lado, los estudios citogenéticos demuestran dos alteraciones probablemente primarias t[13, 14] y t[5, 7], si bien la existencia de otras alteraciones cromosómicas en la mayoría de los tumores, sin compartir ninguna aberración característica, hace pensar que el HFM, no es una entidad diferenciada sino el nombre para un grupo de sarcomas aún poco definidos.

Nuestra opinión se inclina por considerar el HFM, como un tumor mesenquimal primitivo que muestra diferenciación tanto fibroblástica como histiocítica, además de formación de colágeno y ocasionalmente actividad fagocitaria.

Histológicamente se caracteriza por áreas de células fusiformes fibroblasto-like, células redondeadas histiocito-like y células gigantes multinucleadas pleomórficas. Las células fusiformes se disponen en fascículos cortos, a modo de rueda de carro, alrededor de los vasos, adoptando un patrón estoriforme. El estroma suele estar formado por colágeno fino, aunque en algunas áreas, puede ser más prominente. Pueden existir células inflamatorias y las mitosis son frecuentes, siendo en muchas ocasiones atípicas. Las técnicas inmunohistoquímicas son necesarias para esclarecer el diagnóstico histológico de este tumor, siendo de gran utilidad la vimentina, la lisozima y el marcador CD68 para demostrar su origen mesenquimal. Las citoqueratinas, el antígeno de membrana epitelial, la actina, CD34 y S-100, nos ayudan a descartar otro origen celular. Binder et al.[19], recomiendan la inclusión del Ac (KP1) en el panel inmuohistoquímico para el diagnóstico de este tumor. Antes de la utilización de las técnicas de inmunohistoquímica, muchos tumores eran diagnosticados como HFM (Tabla 1). Actualmente, podemos diferenciar este tumor de otras entidades anatomopatológicas: mixofibrosarcoma, el leiomiomasarcoma o liposarcoma pleomórfico.

Desde el punto de vista ultraestructural, en los HFM pleomórficos estoriforme, se han mencionado la presencia de células en forma de huso y células fibroblásticas gigantes con núcleos multisegmentados y ramas prominentes y dilatadas del retículo endoplasmático. También se observan acumulos significativos de vimentina entre los filamentos del citoplasma proporcionando una apariencia rabdoide en algunas de las células fibroblásticas tumorales. Otras células tumorales son redondas, con abundante citoplasma que contiene un aparato de Golgi bien desarrollado y lisosomas primarios y secundarios en número variable[20].

El tratamiento de elección es la cirugía radical, comprobando microscópicamente márgenes libres de tumoración,

Tabla 1. Antígenos comunes detectables en cortes fijados en formol e incluidos en parafina utilizados en nuestro estudio.

Antígenos	Localización	Captación de nuestro tumor
Citoqueratinas. AE1, AE3, CAM5.2 y CK20	Epidermis, anexos y tumores de estas estructuras.	(-)
Antígeno de membrana epitelial (AME)	Glándulas sudoríparas y sebáceas, carcinomas, sarcoma epiteloide.	(-)
Actina	Fibra muscular.	(-)
Marcador CD34	Células endoteliales, células madres medulares, dermatofibrosarcoma protuberante.	(-)
Proteína S 100	Melanocitos, células de Langerhans, glándulas ecrinas y apocrinas y sus tumores, células de Schwann, nervios, células reticulares interdigitadas, condrocitos, melanoma, tejido adiposo, liposarcoma, histiocitosis X.	(-)
Vimentina	Células mesenquimáticas, melanocitos, linfomas, sarcomas, melanomas.	(+)
Lisozima	Macrófagos, granulocitos, células mieloides.	(+)
CD68	Células histiocíticas.	(+)

siendo fundamental para la mayor supervivencia de los pacientes[21]. No se ha comprobado mayor supervivencia en los pacientes que se les realizó amputación del miembro donde asentaba el tumor. Algunos autores como Zanger et al.[22], afirman que asociando radioterapia local pre o post quirúrgica pueden disminuir las recidivas locales. En cuanto a la quimioterapia también se encuentra gran discrepancia entre los diferentes autores. Para algunos de ellos es un tratamiento que aporta gran beneficio[23], mientras que para

otros no es ventajoso[24]. No se han demostrado diferencias significativas entre los diferentes protocolos de quimioterapia utilizados, aunque también se debe destacar que el número de series estudiadas en todos los casos es pequeña. En resumen, hemos presentado un nuevo caso de HFM pleomórfico de gran tamaño, rápidamente metastatizante, destacando la importancia que para el Dermatólogo tiene su conocimiento, así como los criterios clínico-patológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales para llegar su diagnóstico.

Bibliografía

1. Andrew JE, Silver DN, Latter R. Sarcomas involving the skin and superficial tissues. En Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D (eds.). Cancer of the skin. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 263-87.

2. O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445-55.

3. Stout AP, Lattes R. Tumors of the soft tissues. In Atlas of Tumor Pathology, series 2, fascicle 1. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1967.

4. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;41:2250-66.

5. Enzinger FM, Weiss SW. Soft Tissue Tumors (ed 3). St Louis, Mosby, 1995.

6. Martín E, Arnau A, Cantó A. Fibrohistiocitoma maligno de pared torácica. Recidiva

temprana tras cirugía. *Arch Bronconeumol* 1998;34:467-8.

7. Fletcher CDM, PaTh MRC. Pleomorphic malignant histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:213-28.

8. Grasa MP, Simal E, Lázaro J, Domínguez M, Gracia MT, Martín J, Carapeto FJ. Fibrohistiocitoma maligno. Variante mixoide. *Actas Dermosifiliogr* 1988;79:307-11.

9. Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma. A retrospective study of 167 cases. *Cancer* 1980;45:167-78.

10. Kauffman SL, Stout AO. Histiocytic tumors (fibrous xanthoma and histiocytoma) in children. *Cancer* 1961;14:469-82.

11. Hamada T, Komiya S, Hiraoka K, Zenmyo M, Morimatsu M, Inoue A. Il-6 in a pleomorphic

type of malignant fibrous histiocytoma presenting high fever. *Hum Pathol* 1998;29: 758-61.

12. Merimsky O, Kollender Y, Issakov J, Bickels J, Flusser G, Gutman M et al. Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001;91:1363-71.

13. Pezzi CM, Rawlings MS, Esgro JJ, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1992;69:2098-103.

14. Bertoni F, Capanna R, Biagini R et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: An analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremities. *Cancer* 1985;56:356-67.

15. Rydholm A, Mandahl N, Heim S, Kreicberg A, Willein H, Mitelman F. Malignant Fibrous Histiocytoma with a 19 p + marker chromo-

- some have increased relapse rate. *Genes Chromosom Cancer* 1990;2:296-9.
16. Montgomery E, Fisher C. Myofibroblastic differentiation in malignant fibrous histiocytoma (pleomorphic myofibrosarcoma): a clinicopathological study. *Histopathology* 2001;38:499-509.
 17. Sánchez J, Fernández G, Porras J, Valks R, Fraga J, Aragües M. Placa inflamatoria como manifestación clínica de un fibrohistiocitoma maligno recurrente. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:186-90.
 18. Chibon F, Mairal A, Fréneaux P, Terrier P, Coindre JM, Sastre X, Aurias A. The *RB1* gene is the target of chromosome 13 deletions in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Research* 2000;60:6339-45.
 19. Binder SW, Said JW, Shintaku P, Pinkus GS. A histiocyte-specific marker in the diagnosis of malignant fibrous histiocytoma. Use of monoclonal Antibody KP-1 (CD 68). *Am J Clin Pathol* 1992;97:759-63.
 20. Erlandson R, Woodruff JM. Role of electron microscopy in the evaluation of soft tissue neoplasms, with emphasis on spindle cell and pleomorphic tumors. *Hum Pathol* 1998;29:1372-81.
 21. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, Powell J, Langer F, Fornasier VL et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:370-5.
 22. Zagars GK, Mullen JR, Pollack A. Malignant fibrous histiocytoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:983-94.
 23. Benjamin RS, Terjanian TO, Fenoglio CJ et al. The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk patients with soft-tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer*, vol. 5. Orlando: Grune and Stratton, 1987;734-44.
 24. Wilson RE, Wood RC, Lerner HL et al. Doxorubicin chemotherapy in the treatment of soft-tissue sarcoma: Combined results of two randomised trials. *Arch Surg* 1986;121:1354-9.