

Fibrohistiocitoma maligno (FHM). Estudio óptico e inmunohistoquímico

F. J. Vera-Sempere*,
P. Alemany,
M. Pérez Bacete,
A. Llombart-Bosch

Departamento de Patología de la Facultad de Medicina y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Valencia.

* Profesor Titular de Anatomía Patológica de la Universidad de Valencia.

Correspondencia:
Prof. F. J. Vera Sempere.
Departamento de Patología.
Facultad de Medicina.
Blasco Ibáñez, 17.
46010 Valencia.

SUMMARY

We present a morphological, optical and immunohistochemical study on a malignant fibrohistiocytoma of the breast. The tumor appeared in a 42 year-old woman who, nine years previously, underwent radiotherapy for an inflammatory mammary carcinoma. The neoplasm was located in the same field of irradiation, thus satisfying the criteria for considering the tumor as being radioinduced.

The immunohistochemical study showed tumoral reactivity against α -1-AT and α -1-QT as well as against vimentin. We discuss the histogenetic implications, including the general characteristics of radioinduced tumors.

Malignant fibrohistiocytomas are very rare in breast. Probably the incidence has increased because of radiotherapy and also due to the better survival of such patients. The aggressive behavior implies an unfavourable prognosis. Both the clinician and the pathologist should be more aware of this situation in order to arrive at an accurate clinical and histological diagnosis.

Key words

Malignant fibrous histiocytoma, Breast, Postirradiation sarcoma, Immunohistochemistry.

Palabras clave

Fibrohistiocitoma maligno, Mama, Sarcoma postirradiación, Inmunohistoquímica.

INTRODUCCION

El fibrohistiocitoma maligno (FHM) es una entidad de naturaleza mesenquimal, conocido ya desde hace más de un cuarto de siglo¹ como un proceso sarcomatoso, de histogénesis a menudo controvertida^{2,3,4} y localizado preferencialmente en partes blandas profundas de pacientes en edad adulta.⁵

La aparición de un FHM a nivel de la glándula mamaria, como una lesión tumoral primitiva, no metastásica, es excepcional, no superando la veintena el número de casos publicados^{1,6-16} siendo de destacar que un porcentaje importante de los casos descritos (tabla I) corresponden a formas tumorales que, por otra parte, reúnen criterios suficientes¹⁷ para considerarlos como sarcomas postirradiación.

En 1984 publicamos previamente las características ópticas y ultraestructurales de estos sarcomas mamaros, tanto en su forma primaria como radioinducida.¹⁴ Comunicamos ahora un nuevo caso de FHM mamario que hemos tenido recientemente la oportunidad de estudiar, tanto a nivel óptico como inmunohistoquímico, en una enferma irradiada hacia 9 años por un carcinoma inflamatorio.

MATERIAL Y METODOS

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 43 años de edad, casada, con 2 hijos, indicando ciclos menstruales regula-

TABLA I
FIBROHISTIOCITOMAS MALIGNOS DE MAMA

| Autor | N.º de casos | |
|--|--------------|-----------------|
| | Primario | Postirradiación |
| O'Brien y Stout (1964) ¹ | 2* | — |
| Haagensen (1971) ⁶ | 1** | — |
| Kobayashi y cols. (1977) ⁷ | 1 | — |
| Hardy y cols. (1978) ⁸ | — | 1 |
| Dinner y cols. (1978) ⁹ | — | 1 |
| Tsuneyoshi y Enjoji (1977) ¹⁰ | — | 1 |
| Azzopardi (1979) ¹¹ | 1*** | — |
| Hanada y cols. (1980) ¹² | 1**** | — |
| Liebert y Edwards (1982) ¹³ | 1 | — |
| Vera y Llombart (1984) ¹⁴ | 1 | 1 |
| Langham y cols. (1984) ¹⁵ | 1 | — |
| Sanz y cols. (1985) ¹⁶ | 1***** | — |

* Aparecen bajo la denominación de fibroxantomas malignos.
 ** Se trata de un caso ya descrito por O'Brien y Stout (1964).
 *** Se trata de un sarcoma estromal tipo dermatofibrosarcoma.
 **** Se trata de un FHM sobre un cistosarcoma phyllodes.
 ***** Se trata de un FHM afectando la mama de un varón.

res desde la menarquía, referida a los 14 años, y que acude a su médico en 1978 por presentar una tumoración en la mama izquierda.

A la exploración existe una tumoración en la mama izquierda de 8 x 9 cm de bordes mal definidos, con piel enrojecida y caliente, de apariencia infiltrada a la palpación, acompañándose de escozor y prurito local (figs. 1 A y B), junto a una adenopatía homolateral fija de 2 cm de diámetro.

La enferma fue diagnosticada clínicamente de carcinoma inflamatorio de glándula mamaria izquierda, siendo el estudio de extensión negativo. Se procedió a iniciar un tratamiento radioterápico con telecobaltoterapia mediante la siguiente metódica:

- Mama izquierda y la pared torácica subyacente recibieron 80 Gy, más 20 Gy en superimpresión sobre el resto tumoral. La dosis máxima en los puntos más calientes, correspondientes al surco submamario en su porción externa, fue de 120,35 Gy.
- Región supraclavicular y axilar recibieron 45 Gy y 60 Gy, respectivamente.
- La cadena mamaria interna homolateral recibió 60 Gy.

La paciente fue asimismo tratada con tamoxifen y poliquimioterapia según un esquema de Cooper modificado (VCR, 5FU, CPM y MTX) con 9 ciclos de tratamiento.

Al año de realizar este tratamiento la mama izquierda

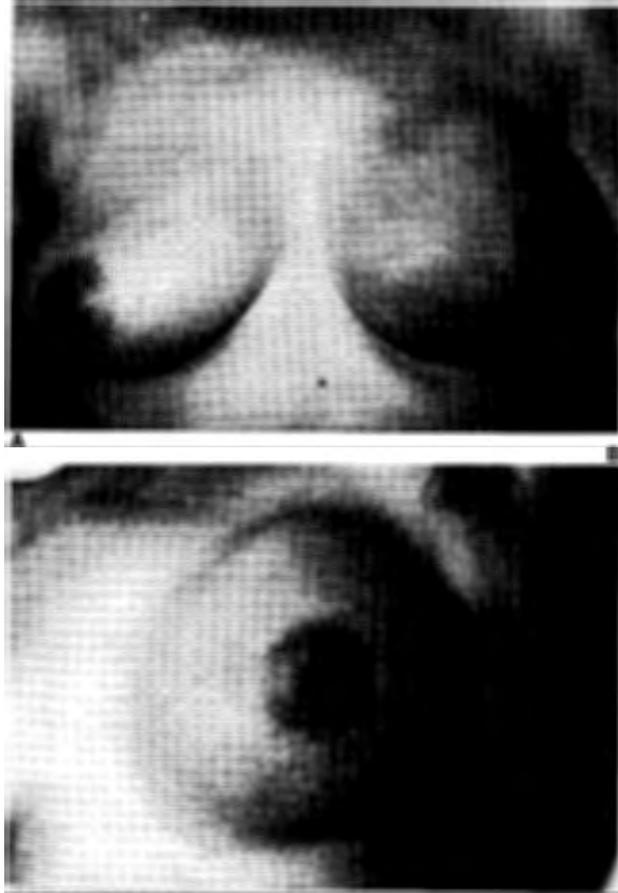


Fig. 1 A y B. Imagen de la presentación clínica inicial de la paciente mostrando una mama izquierda con piel enrojecida y caliente y una adenopatía axilar fija de 2 cm estableciéndose el diagnóstico clínico de carcinoma inflamatorio.

aparecía aparentemente libre de lesión tumoral, con una palpación blanda y sin evidenciarse la adenopatía axilar izquierda (fig. 2 A y B). A partir de entonces la enferma fue revisada periódicamente durante 8 años, lo que totaliza un intervalo libre de enfermedad clínicamente estimado en 9 años.

En 1987 la enferma acude por presentar a nivel del surco submamario izquierdo del cuadrante inferoexterno una lesión tumoral, de rápido crecimiento, que en el momento de explorar a la enferma ya alcanzaba los 20 cm de diámetro máximo (fig. 3). Esta tumoración necrosaba y ulceraba la piel y aparentemente se extendía ya a la pared costal.

La enferma fue sometida a una tumorectomía paliativa, falleciendo a los pocos meses de su segundo ingre-

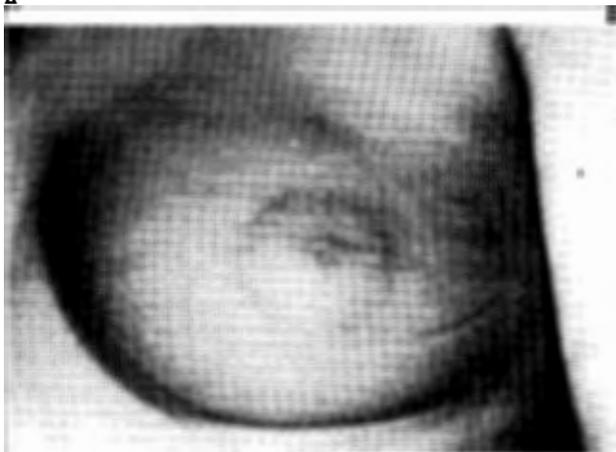
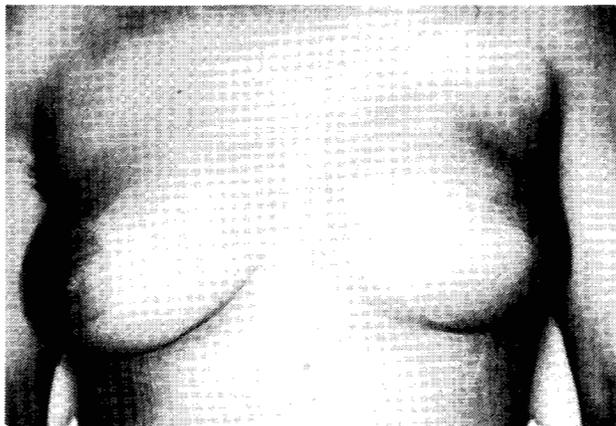


Fig. 2 A y B. Estado clínico de la paciente al cabo de 6 meses de evolución tras haber recibido la radioterapia. No tumoración palpable, no signos inflamatorios.

so, por enfermedad generalizada con metástasis pulmonares, no siendo practicada la autopsia clínica.

Estudio morfológico

La pieza quirúrgica de resección paliativa incluía piel y glándula mamaria con un tamaño de $19 \times 15 \times 8$ cm, mostrando una tumoración ulcerada, exofítica, con un diámetro a la sección de 14 cm de diámetro máximo. Esta tumoración presentaba un color blanquecino, consistencia blanda, aspecto de carne de pescado, con bordes mamelonados, amplias áreas de necrosis y hemorragia, extendiéndose al borde profundo de resección. La pieza reseçada no incluía grasa axilar, por lo que no pudo objetivarse la presencia de metástasis axilares.



Fig. 3. Imagen de la tumoración ulcerada y sangrante aparecida al cabo de 9 años de evolución postradioterápica. La tumoración en el momento de la exploración medía ya 20 cm de diámetro. La enferma refería un rápido crecimiento en escasas semanas.

De la tumoración, así como de la areola, piel suprayacente, plano muscular profundo y glándula periférica aparentemente indemne se tomaron múltiples muestras tisulares que fueron fijadas en formaldehído tamponado al 10 % y fueron incluidas en parafina mediante un procesador automático de tejidos (Histokinette); a partir de los correspondientes bloques de parafina obtenidos se realizaron secciones de 4-5 micras de espesor que fueron teñidas, mediante una técnica histológica estándar con HE, PAS, tricómico de Masson y reticulina de Gomori.

El estudio inmunohistoquímico se realizó, asimismo, sobre secciones de 4-5 micras de material incluido en parafina. Tras la desparafinización se procedió al bloqueo de la actividad peroxidásica endógena con metanol-agua oxigenada al 3 % durante 10 minutos.

Posteriormente se incubaron las secciones histológicas con una serie de antiseros poli y monoclonales, durante una hora a temperatura ambiente, utilizando las diluciones expuestas en la tabla II. Los anticuerpos de enlace se incubaron durante 30 minutos, así como los complejos PAP y ABC. Las laminillas fueron lavadas repetidamente con PBS (tampón fosfato-sódico) después de cada incubación con los diferentes inmunoseros.

La reacción peroxidásica fue revelada con bencidina (50 mg de 3'-3-diaminobencidina + 100 cc de tampón TRIS 0.2M, pH 7.4 + 30 cc de agua oxigenada) durante 5 minutos en oscuridad. Tras el lavado se contrastaron los núcleos con hematoxilina de Harris y se procedió a

TABLA II

MATERIAL Y METODOS. REACTIVOS INMUNOHISTOQUIMICOS UTILIZADOS Y SUS DILUCIONES

| Anticuerpo | Animal | Dilución | Proveedor |
|---|--------|----------|--------------|
| <i>Monoclonales</i> | | | |
| Citoqueratina (clono CK-1) | Ratón | 1/100 | DAKO |
| Antígeno de membrana epitelial | Ratón | 1/200 | DAKO |
| Anticuerpo HNK-1 (Leu-7) | Ratón | 1/50 | Becton-Dick. |
| Vimentina (clono V9) | Ratón | 1/30 | DAKO |
| <i>Policionales</i> | | | |
| α -1-antitripsina | Conejo | 1/200 | DAKO |
| α -1-antiquimotripsina | Conejo | 1/200 | DAKO |
| Desmina* | Conejo | 1/250 | DAKO |
| Lisozima | Conejo | 1/200 | DAKO |
| Proteína S-100 bovina | Conejo | 1/200 | DAKO |
| <i>Anticuerpos de enlace</i> | | | |
| Anti IGs conejo | Cerdo | 1/50 | Bio-Makor |
| Anti IGs ratón biotinizado | Cabra | 1/100 | Bio-Makor |
| Complejo PAP | Conejo | 1/100 | Bio-Makor |
| Complejo avidina-biotina peroxidasa | | kitt | Sera-Lab |

* La desmina se incubó toda la noche en cámara húmeda a 4° C.

la deshidratación y montaje en resina sintética (Entellan-Merck). Se hicieron reaccionar, asimismo de forma simultánea, preparaciones de control (positivos y negativos) frente a cada inmunosuero para demostrar la especificidad de la inmunotinción.

RESULTADOS

La tumoración, reseca de forma paliativa, aparecía superficialmente ulcerada y se disponía por la práctica totalidad de todas las secciones histológicas estudiadas, extendiéndose desde la dermis cutánea hasta la capa de músculo estriado pectoral.

Esta tumoración presentaba a pequeño aumento un patrón arquitectural formado por haces o fascículos entrelazados, estableciendo en algunas áreas un claro aspecto estoriforme junto a otras de apariencia cordonal o fascicular de disposición irregular (fig. 4 A y B).

Ya a pequeños aumentos la tumoración se revelaba muy polimorfa a nivel citológico, observándose junto a células de perfil fusiforme y hábito elongado elementos de aspecto histiocitario de núcleos redondeados o irregulares, con cromatina clara y nucleolos llamativos, y citoplasma eosinófilo o finamente granular. Estas últimas células ocasionalmente aparecían con un carácter multinucleado, con 3 a 5 núcleos, a veces superpuestos de forma conglomerada.

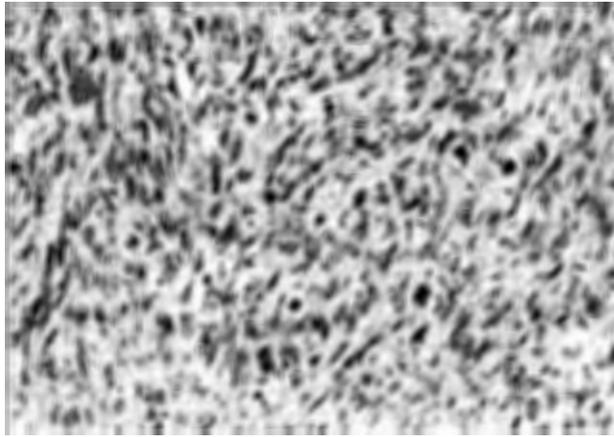
Ambos tipos celulares, elementos fusiformes e histo-

citarios, aparecían íntimamente entremezclados en una buena asociación. Las mitosis eran muy frecuentes, con 5-6 mitosis por HPF, con figuras divisionales bien conformadas junto a formas de mitosis atípica con imágenes de división explosiva. Estas figuras divisionales afectaban tanto a los elementos fusiformes como a las células de hábito histiocitario.

La tumoración presentaba una abundante vascularización, siendo frecuentes los focos de hemorragia y de necrosis intratumoral. La vascularización era de una parte finamente capilar, dispuesta en las áreas centrales de un patrón estoriforme y de otra estaba constituida por amplios vasos, de tipo venoso, con luz dilatada y completamente rodeados por áreas tumorales que llegaban a adosarse a la pared vascular. Estos vasos ocasionalmente aparecían trombosados parcialmente en su luz.

El estudio inmunohistoquímico practicado reveló una negatividad constante frente a la citoqueratina de bajo peso molecular, así como frente a la desmina, el antígeno HNK-1 y la proteína S-100.

Sin embargo, la α -1-antitripsina (α -1-AT) apareció intensamente positiva tanto a nivel de los elementos histiocitarios como de los elementos fusiformes (fig. 5 A y B). Asimismo, la α -1-antiquimotripsina (α -1-QT) fue positiva en ambos tipos celulares y muy intensamente positiva en las células gigantes. La vimentina fue también positiva, marcando fundamentalmente el citoplasma de los elementos fusiformes. Por último, la liso-



A

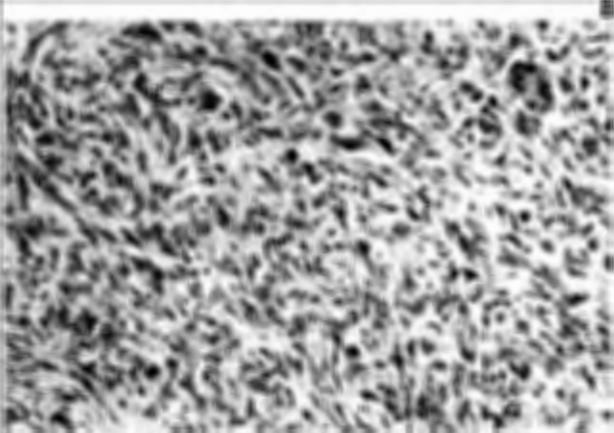
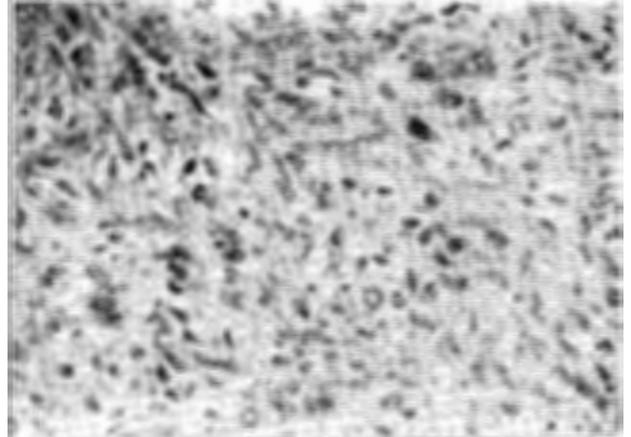


Fig. 4 A y B. Aspecto histológico de la tumoración resecada, mostrando un patrón trabecular con haces y fascículos entrelazados. Obsérvese el notable polimorfismo celular y las frecuentes mitosis, a menudo atípicas, con presencia de ocasionales células gigantes. HE 250x.

zima fue negativa dentro del tumor y sólo débilmente positiva en algún elemento histiocitario, de apariencia reactiva, no tumoral, dispuesto de forma dispersa.

DISCUSION

El caso clínico aquí expuesto plantea dos tipos de cuestiones diferentes. La primera hace referencia a la propia estructura morfológica del tumor aparecido en nuestra paciente, un fibrohistiocitoma maligno de glándula mamaria, a la vista de los resultados ópticos e inmunohistoquímicos obtenidos. La segunda cuestión está centrada en el significado de la irradiación a altas dosis como factor promotor en la aparición de estos tu-



A



B

Fig. 5 A y B. Inmunotinción citoplásmica difusa para la α -1-AT a nivel de los elementos histiocitarios y fusiformes (40x) (5A). Reactividad para la vimentina sobre todo a nivel del citoplasma de los elementos fusiformes (250x) (5B).

mores, lo que permitiría su adscripción como un sarcoma radioinducido.

Los fibrohistiocitomas malignos (FHM) desde un punto de vista morfológico son tumores sarcomatosos de morfología variable, con formas fibrosas, histiocíticas y pleomórficas, y variedades mixoide, angiomatoide, gigantocelular e inflamatoria, si bien de forma constante existe en ellos una doble población celular con elementos que semejan fibroblastos y elementos de hábito histiocitoide (Weiss y Enzinger, 1978)¹⁸ (Lentini y cols., 1986).¹⁹ El caso estudiado por nosotros, a nivel de la glándula mamaria, corresponde a un FHM estoriforme —pleomórfico de tipo convencional, dotado de un alto índice divisional e importantes fenómenos de necrosis.

Desde un punto de vista inmunohistoquímico, nuestro estudio reveló una marcada positividad a la α -1-antitripsina (α -1-AT) y α -1-quimiotripsina (α -1-AQT) a nivel de los elementos tumorales con negatividad frente a la lisozima, que sólo fue positiva en algunos elementos histiocitarios de apariencia reactiva.

Estos resultados inmunohistoquímicos referentes a la α -1-AT y α -1-AQT han sido señalados ya por otros autores (Choudhury y cols., 1980)²⁰ (Meister y Nathrath, 1980)²¹ (Dubolay, 1982)²² y en principio podrían argumentar a favor de un origen histiocítico para este tipo tumoral si bien diversos estudios demuestran que ninguna de estas 2 reactividades son específicas de la línea celular histiocítica-macrofágica. Así la α -1-AT ha sido descrita en hepatocitos y en otros sarcomas no histiocíticos (Kindblom, Jacobsem y Jacobsen, 1982)²³ (Rohol y cols., 1985)²⁴ y la α -1-AQT se ha detectado en una amplia variedad de sarcomas, carcinomas y tumores melánicos (Leader y cols., 1987)²⁵ (Soini y Miel-tineu, 1988),²⁶ no pudiendo, por tanto, considerarlos como verdaderos marcadores «específicos» histiocitarios.

Con respecto a la lisozima o muramidasa, este enzima ha sido demostrado en los histiocitos normales (Mason y Taylor, 1978),²⁷ si bien a nivel de los elementos tumorales del FHM éstos suelen ser negativos a la lisozima, como ocurrió en nuestra observación, y sólo los macrófagos reactivos, al igual que en nuestro estudio, son positivos a este inmunosuero (Lawson y cols., 1987).²⁸

El caso por nosotros estudiado fue también intensamente positivo para los filamentos intermedios de vimentina, al igual que los 10 casos estudiados por Lawson y cols. (1987),²⁸ lo cual sugiere que sea un elemento mesenquimal primitivo con capacidad de diferenciación en distintas direcciones el origen celular de la transformación neoplásica que ocurre en el FHM (Enzinger y Weiss, 1988).²⁹ Esta hipótesis explicaría la posibilidad de que estos tumores coexpresen en ocasiones otros tipos de filamentos intermedios, tales como la desmina (Miettinen, Lehto y Virtanen, 1984)³⁰ (Lawson y cols. 1987),²⁸ hecho que no estuvo presente en nuestro estudio inmunohistoquímico y que podría orientar hacia la existencia de una diferenciación miofibroblástica intratumoral.

De más difícil explicación es la positividad ocasionalmente referida a la citoqueratina, tal como señalan Lawson y cols. (1987)²⁸ en un caso de FHM, y más recientemente por Sharon Weiss y cols. (1988)³¹ en un caso de FHM postirradiación tras un carcinoma primiti-

vo de endometrio. Esta coexpresividad de filamentos intermedios de citoqueratinas no se manifestó en nuestro estudio inmunohistoquímico.

El segundo aspecto de interés del caso estudiado, hace referencia al efecto de la radioterapia en el origen de estos tumores. Efectivamente los FHM de mama son tumores infrecuentes y en un 30 % aproximadamente de los casos descritos (tabla I) se trata de pacientes previamente irradiados. Nuestra paciente había sido diagnosticada con anterioridad, hacia 9 años, de un carcinoma inflamatorio de mama, que fue aparentemente curado tras radioterapia, siendo sometida a una dosis máxima estimada en los puntos más calientes, de 120,35 Gy, coincidiendo el área estimada más caliente con la zona donde surgió el FHM.

Ya en 1948 Cahan y cols.¹⁷ establecieron en este sentido el término de sarcoma postirradiación para definir aquellos tumores sarcomatosos que aparecían tras un periodo de latencia prolongado, 3-4 años a juicio de Arlen y cols. (1977),³² en un área anatómica sometida a tratamiento radioterápico, precisándose de confirmación histológica para establecer su naturaleza distinta a la del tumor original.

En relación a los tipos histológicos el sarcoma osteogénico y el fibrosarcoma, incluyendo dentro de este último las formas de FHM convencional, parecen ser las formas sarcomatosas de mayor incidencia tras un tratamiento radioterápico. Así en la revisión de Robinson y cols. (1988),³³ quienes recopilan 344 casos de sarcomas postirradiación recogidos de la literatura, se señalan 60 casos correspondientes a fibrosarcoma-fibrohistiocitoma maligno, siendo por orden de frecuencia sólo precedidos por el sarcoma osteogénico de hueso (95 casos); en relación al órgano irradiado son las enfermas con carcinoma primitivo de mama las más afectadas (38 % de todos los casos descritos).

En la inducción de estos tumores no se ha establecido una relación directa causa/efecto entre el tipo de radioterapia utilizada y la dosis aplicada con la aparición de la neoplasia. En este caso la enferma recibió telecobaltoterapia con una dosis máxima estimada de 120,35 Gy (para una isodosis de referencia de 80 Gy/pared torácica y 100 Gy/tumoración), siendo esta dosis superior a la referida previamente en otras observaciones de sarcomas mamarios postirradiación.^{14,10,34}

El comportamiento biológico agresivo de estos tumores radioinducidos suele conferirles un pronóstico evolutivo muy desfavorable y habitualmente los sarcomas postirradiación son diagnosticados en estadios avanzados con bajos índices de supervivencia. Así Sim y

cols. (1972)³⁴ estimaron un periodo medio de supervivencia de 2 años en una serie de 150 sarcomas radioinducidos.

El fibrohistiocitoma maligno es, por tanto, una patología tumoral maligna poco frecuente en la glándula mamaria, con una incidencia probablemente incrementada por el tratamiento radioterápico y por el aumento del índice de supervivencia de las enfermas afectas de cáncer de mama. Su existencia, sin embargo, debe ser recordada por todos, clínicos, cirujanos, radioterapeutas y patólogos, teniendo en cuenta que su aparición conlleva un pronóstico muy desfavorable, como ocurrió en nuestra paciente, lo cual obliga a una sospecha clínica precoz y a un adecuado diagnóstico histológico.

RESUMEN

Presentamos un estudio morfológico, óptico e inmunohistoquímico, efectuado sobre un fibrohistiocitoma

maligno de mama. La tumoración surgió en una paciente de 42 años que había recibido 9 años antes un tratamiento radioterápico por un carcinoma inflamatorio de mama. La neoplasia asentaba en el campo sometido a la irradiación, cumpliendo los criterios para ser considerado como un tumor radioinducido.

El estudio inmunohistoquímico demostró reactividad tumoral frente a la α -1-AT y la α -1-QT, así como frente a la vimentina. Se discuten las implicaciones histogénicas de estos resultados inmunohistoquímicos, así como las características generales de los tumores radioinducidos.

Los fibrohistiocitomas malignos (FHM) son tumores poco frecuentes en la mama. Su incidencia probablemente se ha visto incrementada por la radioterapia exclusiva a altas dosis, junto al aumento de la supervivencia de las enfermas así tratadas. Su comportamiento biológico agresivo le confiere un pronóstico muy desfavorable, siendo necesaria la mentalización del clínico y del patólogo para una rápida sospecha clínica y un adecuado diagnóstico histológico.

REFERENCIAS

1. O'Brien JE, Stout AD. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-1455.
2. Fu YS, Gabbiani G, Kaye GI, Lattes R. Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytoma): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer* 1975; 35: 176-198.
3. Ozello LL, Stout AP, Murray MR. Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer* 1963; 16: 331-344.
4. Taxy JB, Battifora H. Malignant fibrous histiocytoma. A clinico-pathologic and ultrastructural study. *Cancer* 1977; 40: 254-267.
5. Hadju SI. Pathology of soft tissue tumors. Lea & Febiger. Philadelphia 1979; págs. 57-164.
6. Haagensen CD. Diseases of the breast. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 2nd ed. Revised Reprint, 1971; págs. 293-295.
7. Kobayashi Y, Kitamura T, Yaso K, Ogawa M, Aikawa T, Kozaki G. A case of primary malignant fibrous histiocytoma of the breast. *Gann-No-Rinsho* 1977; 23: 1085-1089.
8. Hardy TJ, An T, Brown PW, Terz JJ. Postirradiation sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) of the axilla. *Cancer* 1978; 42: 118-124.
9. Dinner MI, Anderson R, Kay PP. Repair of defect of anterior chest wall with a turnover dermal-fat, deltopectoral flap. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 115-117.
10. Tsuneyoshi M, Enjoji M. Postirradiation sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) following breast cancer. An ultrastructural study of a case. *Cancer* 1979; 45: 1419-1423.
11. Azzopardi JG. Sarcomas of the breast. En: Problems of Breast Pathology, vol. 11 de la serie Major Problems in Pathology. W.B. Saunders Co., London, pág. 365.
12. Hanada M, Maeda T, Takeuchi N. Cytosarcoma phyllodes of the breast with features of malignant fibrous histiocytoma. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30: 91-99.
13. Liebert CW, Edwards DK. Malignant Fibrous Histiocytoma of the breast. *Southern Med J* 1982; 75: 1281-1283.
14. Vera Sempere FJ, Llombart-Bosch A. Malignant fibrohistiocytoma of the breast. Primary and postirradiation variants. An ultrastructural study. *Path Res Pract* 1984; 178: 289-296.
15. Langham MR Jr, Mills AS, De May RM, O'Dowd GJ, Grathwohl MA, Horsley SJ. Malignant Fibrous Histiocytoma of the breast. A case Report and review of the literature. *Cancer* 1984; 54: 558-563.
16. Sanz Esponera J, Blanco González J, Ortega Medina L, López García-Asenjo JA, De la Peña Mayor ML, La Fuente A. Histiocitoma Fibroso Maligno (HFM) de la mama masculina. Comunicación al XII Congreso Nacional de la SEAP. Granada. Libro de Actas. Patología, suppl. 1985; pág. 386.
17. Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL. Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* 1948; 28: 1087-1099.
18. Weiss S, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1983; 41: 2250-2266.
19. Lentini M, Grosso M, Carrozza G, Risitano G. Fibrohistiocytic tumors of soft tissues. An immunohistochemical study of 183 cases. *Path Res Pract* 1986; 181: 713-717.
20. Choudhury LN, Swerdlow M, Wellington J et al. Postirradiation malignant fibrous histiocytoma of the lung. Demonstration of alpha-1-antitrypsin like material in neoplastic cells. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 820-826.
21. Meister P, Nathrath W. Immunohistochemical markers of histiocytic tumors. *Hum Pathol* 1980; 11: 300-301.
22. Du Bolai CEH. Demonstration of alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin in fibrous histiocytomas using the immunoperoxidase technique. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 559-564.

23. Kindblom LG, Jacobsen GK, Jacobsen M. Immunohistochemical investigations of tumours of supposed fibroblastic-histiocytic origin. *Hum Pathol* 1982; 13: 834-840.
24. Roholl PJ, Kleijne J, Van Basten CDH, Van der Butte SCJ, Van Vunnik JAM. A study to analyse the origin of tumor cells in malignant fibrous histiocytomas. A multiparametric characterization. *Cancer* 1985; 56: 2809-2815.
25. Leader M, Patel J, Collins M, Henry K. Anti-alpha-1-antichymotrysin staining of 194 sarcomas, 38 carcinomas and 17 malignant melanomas. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 133-139.
26. Soini Y, Miettinen M. Widespread immunoreactivity for alpha-1-antichymotrysin in different types of tumors. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 131-136.
27. Mason DY, Taylor CR. The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues. *J Clin Pathol* 1978; 28: 124-132.
28. Lawson CW, Fisher C, Gatter KC. An immunohistochemical study of differentiation in malignant fibrous histiocytoma. *Histopathology* 1987; 11: 375-383.
29. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. C.V. Mosby Co. St. Louis, Missouri, 2nd ed., págs. 269-300, 1988.
30. Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I. Antibodies to intermediate filament proteins in the diagnosis and classification of human tumours. *Ultrastruct Pathol* 1984; 7: 83-107.
31. Weiss WS, Bratthauer GL, Morris PA. Postirradiation malignant fibrous histiocytoma expressing cytokeratin. Implications for the immunodiagnosis of sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 554-558.
32. Arlen M, Higinbotham NC, Huvos AG. Radiation-induced sarcomas of bone. *Cancer* 1971; 28: 1087-1099.
33. Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of post-irradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 233-240.
34. Shim FM, Cupps RE, Dahlin DC. Postirradiation sarcomas of bone. *J Bone Joint Surg* 1972; 54: 1479-1489.
35. Adam YG, Reif R. Radiation-induced fibrosarcoma following radiotherapy for breast cancer. *Surgery* 1977; 81: 421-425.