

FIBROXANTOMA ATÍPICO: REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Ana Marta António¹, João Alves¹, Diogo Matos¹, João Goulão², Elvira Bártolo³

¹Interno da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

³Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/ Consultant Chief Dermatology and Venereology, Diretora do Serviço de Dermatovenereologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: O fibroxantoma atípico (FXA) é um tumor raro de histogénese indeterminada mais frequente em idosos nas áreas fotoexpostas da cabeça e pescoço. Trata-se de um tumor indiferenciado sendo o seu diagnóstico histológico de exclusão. Apesar de classicamente indolente, os casos descritos associados a metastização atribuem-lhe uma malignidade intermédia. **Material e métodos:** Foi objetivo deste estudo retrospectivo rever e caracterizar os casos de FXA diagnosticados no nosso serviço entre 2008 e 2014. Foram avaliadas variáveis demográficas, clínicas, dados histológicos, imunohistoquímicos, terapêutica cirúrgica e recidiva. **Resultados:** Foram diagnosticados 12 casos de FXA, 11 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, o mais novo com 25 anos e os restantes com idade média de 76 anos. Apresentaram-se como nódulos/tumores com diâmetro médio de 1,9cm, todos localizados na cabeça. Histologicamente revelaram-se lesões bem delimitadas com grande atipia citológica e elastose solar frequente, todas classificadas na variante mista (células fusiformes e histiocitárias). Na imunohistoquímica verificou-se positividade para a vimentina e negatividade para as citoqueratinas e proteína S100 em todos os casos, sendo positivos o CD10 e CD99 na maioria dos casos. A terapêutica foi cirúrgica com excisão radical da lesão em 10 doentes, sendo a recidiva local de 10% num seguimento médio de 3 anos. **Conclusões:** Os resultados obtidos foram concordantes com outras séries da literatura. Dada a clínica inespecífica e tratando-se de um tumor histologicamente indiferenciado a imunohistoquímica é essencial, não existindo ainda marcadores suficientemente específicos. Apesar do bom prognóstico na maioria dos casos a vigilância destes doentes é recomendada.

PALAVRAS-CHAVE – Fibroxantoma atípico; Fibrohistiocitoma maligno.

ATYPICAL FIBROXANTHOMA: CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

ABSTRACT – Introduction: Atypical fibroxanthoma (AFX) is a rare cutaneous tumor without a completely defined histogenesis which frequently develops on head and neck of elderly people. Its diagnosis is histological, of exclusion with other tumors with identical morphology. Despite its classical benign behavior some rare cases reporting distant metastasis classified it on intermediate malignancy. **Material and methods:** We performed a retrospective analysis with purpose of reviewing the AFX diagnosis made in our department between 2008 and 2014. We analyzed demographic, clinical, histological and immunohistochemical data and also surgical treatment and recurrence. **Results:** We obtained 12 cases of AFX, 11 males and 1 female, the youngest was 25 years old and the others had a median age of 76 years. The lesions were nodules or tumors with 1.9cm median size, all of them located on the head. Histology revealed well defined lesions with atypical pleomorphic cells and frequent solar elastosis, classified as mix variant (spindle and histiocytic cells) in all cases. Immunohistochemical study showed positivity for vimentin and negativity for cytokeratins and S100 protein in all cases and CD10 and CD99 were frequently positive. Surgical excision was performed in 10 cases with 10% rate of recurrence during 3 years of median follow-up. **Conclusions:** These results were similar with other published series. This tumor is clinically unspecified and histologically undifferentiated and so immunohistochemistry is essential for diagnosis, however, for now, available makers are not sufficiently specific. Despite its good prognosis in most cases clinical surveillance is recommended.

Artigo Original

KEY WORDS – *Atypical fibroxanthoma; Histiocytoma, malignant fibrous.*

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2014; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

Correspondência:

Dr.^a Ana Marta António

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Garcia de Orta

Avenida Torrado da Silva

2805-267 Almada, Portugal

E-mail: anamartantonio@gmail.com

INTRODUÇÃO

O fibroxantoma atípico (FXA) é um tumor cutâneo raro que tipicamente ocorre na área da cabeça e pescoço em indivíduos com idade avançada¹. Foi descrito pela primeira vez em 1963 por Helwig como um tumor de baixo grau de malignidade com origem na derme em células fusiformes atípicas². Apesar de não ter a sua histogénese totalmente clarificada, vários trabalhos apontam para a sua origem em células tipo “miofibroblasto”^{3,4}. No que respeita à sua patogénese, de entre os fatores de risco que têm sido reportados, a radiação ultravioleta (UV) assume um papel essencial, facto suportado pela localização preferencial deste tumor nas áreas fotoexpostas¹, pela elevada frequência de mutações no gene p53 relacionadas com o efeito da radiação UV^{5,6} e também pela ocorrência reportada em indivíduos com *xeroderma pigmentosum* (XP)^{7,8}.

Apesar do seu comportamento clínico tipicamente indolente e do bom prognóstico reportado na literatura^{1,9,10} os raros casos publicados associados a metastização e mortalidade¹¹⁻¹³, conferem-lhe uma malignidade intermédia e obrigam a uma vigilância clínica.

O FXA é caracterizado por uma dissociação clínico-patológica, na qual o seu comportamento clínico classicamente benigno se opõe a uma aparência histológica com elevado grau de atipia e pleomorfismo¹⁴. Sendo clinicamente inespecífico, o seu diagnóstico é histológico e de exclusão com outras neoplasias com

morfologia idêntica, principalmente com o carcinoma espinocelular (CEC) de células fusiformes, com o melanoma de células fusiformes e com o leiomiossarcoma. A imunohistoquímica não sendo patognomónica tem um papel fundamental nesta distinção¹⁴.

O objetivo deste estudo foi caracterizar os casos de FXA diagnosticados no nosso serviço e comparar os resultados obtidos com os de outras séries publicadas, com especial enfoque nos achados histológicos e de imunohistoquímica.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma análise retrospectiva dos casos de FXA diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta, entre janeiro de 2008 e março de 2014. Este estudo teve por base a consulta dos processos clínicos, a reavaliação dos exames histopatológicos e a recuperação do seguimento dos doentes que tinham abandonado a consulta. Foram avaliadas variáveis demográficas (género, idade, raça), clínicas (localização, dimensão e tempo de evolução da lesão), histológicas (variante histológica, localização, tipo de crescimento, invasão vascular, elastose solar), imunohistoquímicas (vimentina, proteína S100, citoqueratinas MNF116 e AE1/AE3, CD10, CD99, CD31, actina), terapêutica cirúrgica efetuada, recidiva e associação a outros tumores cutâneos.

Tendo em conta a reduzida dimensão da amostra a comparação dos resultados obtidos com os de outras séries da literatura foi realizada com base na comparação de frequências relativas.

RESULTADOS

No período estudado foram diagnosticados 12 casos de FXA, todos em indivíduos caucasianos, 11 do sexo masculino e 1 do sexo feminino (relação 11:1), com uma média de idades de 76 anos, compreendidas entre 60 e 88 anos, não incluindo na média o indivíduo mais jovem da amostra com 25 anos. Os diagnósticos foram feitos por biópsia incisional prévia em 10 casos, sendo que nos restantes 2 casos se realizou biópsia excisional com encerramento direto. Todos os tumores surgiram ao nível da cabeça, 5 casos localizaram-se no couro cabeludo (Fig. 1), 3 casos no nariz, 2 casos no pavilhão auricular (Fig. 2) e 2 casos no maxilar inferior. A lesão primária consistiu em todos os doentes numa pápula, nódulo ou tumor com diâmetro médio de 1,9cm (variando entre 0,5 e 5cm), ligeiramente superior nas lesões do couro cabeludo (2,5cm). Em 6 casos (50%) a ulceração estava presente à data do diagnóstico. O tempo médio de evolução até ao diagnóstico foi de 7 meses, variando entre 2 e 12 meses.



Fig 1 - Nódulo com 2,5cm de diâmetro, erosionado, localizado no vértex.

Ao exame histológico estas lesões revelaram-se bem delimitadas e a colarete epidérmica característica foi observada em alguns casos (Fig. 3). Constatou-se em todos os casos pleomorfismo celular marcado e mitoses



Fig 2 - Nódulo com 1,5cm de diâmetro, erosionado, localizado na hélix esquerda.

atípicas (Fig. 4), e foi observada elastose solar em 10 casos (Fig. 3). Os 2 casos nos quais não foi observada elastose solar tratavam-se de doentes que não foram submetidos a excisão do tumor, pelo que a amostra analisada resultou apenas de biópsia incisional.

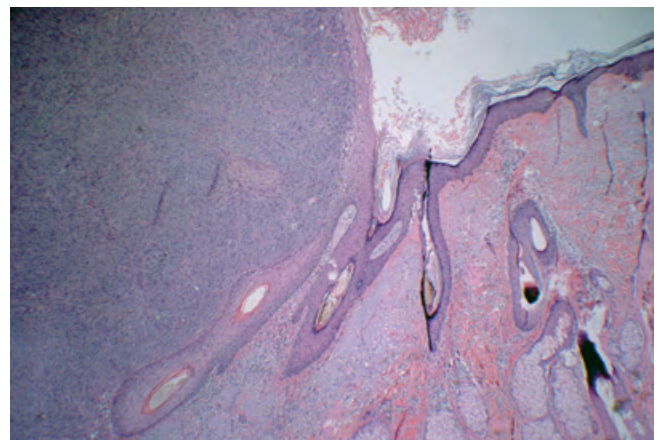


Fig 3 - Nódulo bem delimitado, crescimento expansivo empurrando a derme e hipoderme. A-colarete epidérmica. B-elastose solar (H&E, x40).

Artigo Original

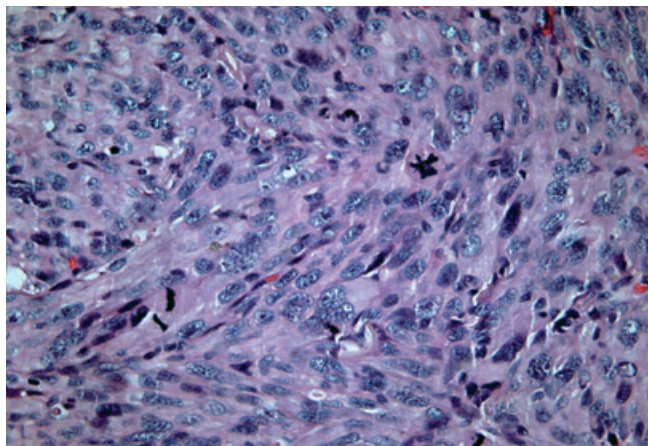


Fig 4 - Pleomorfismo celular marcado, elevado índice mitótico, mitoses atípicas (H&E, x400).

Tendo em conta a classificação nas variantes histológicas mista (células fusiformes e histiocitárias), predominantemente fusiforme, predominantemente histiocitária e puramente fusiforme, todos os casos foram classificados na variante mista. Quanto à localização do tumor, ao tipo de crescimento e invasão vascular, estes parâmetros foram avaliados apenas nos 10 doentes que foram submetidos a excisão cirúrgica em que pôde ser analisada a totalidade do tumor. Em 6 casos o tumor estava confinado à derme e nos restantes 4 casos atingia a hipoderme. Mesmo nos casos em que o tumor atingia a hipoderme as lesões eram bem delimitadas, com crescimento expansivo, identificando-se um comportamento infiltrativo em apenas 1 caso (Tabela 1). Não foi observada invasão vascular em nenhum caso. Os resultados da análise imunohistoquímica encontram-se detalhados na Tabela 2. Verificou-se positividade para a vimentina e negatividade para as citoqueratinas testadas e proteína

Tabela 2 - Comparação dos resultados obtidos no estudo atual com os de *Luzaar e Calonje*¹⁴.

	Estudo atual	Luzaar e Calonje ¹⁴
Variante histológica	Mista 100%	Mista 60% Outras variantes 40%
Localização	Derme 60% Hipoderme 40%	Derme 58% Hipoderme 42%
Tipo de crescimento (hipoderme)	Expansivo 75% Infiltrativo 25%	Expansivo 86% Infiltrativo 14%
Invasão vascular	Ausente 100%	Ausente 100%
Elastose	Muito frequente Presente 83%	Muito frequente Marcada 80%
Vimentina	+ 100% (12/12)	Não referido
S100	- 100% (12/12)	-100% (66/66)
CK MNF116; CK AE1/AE3	- 100% (9/9; 12/12)	-100% (63/63; 47/47)
CD10	+100% (9/9)	+63% (5/8)
CD99	+75% (9/12)	+90% (9/10)
Actina	-100% (8/8)	+45% (28/62)
Desmina	Não testado	-100% (66/66)
CD31	-100% (5/5)	+9,5% (4/42)

Frequência relativa em % (X/X- número de casos/ número total de casos avaliados)

S100 em todos os casos. Registou-se positividade para o CD10 e CD99 na maioria dos casos testados para estes marcadores. Quando avaliados os marcadores CD31 e actina, estes foram negativos, facilitando o diagnóstico diferencial com tumores de origem vascular e com leiomiossarcoma, respetivamente.

Tabela 1 - Resumo dos resultados histológicos.

Variante histológica	Características Adicionais	Localização	Tipo de crescimento (hipoderme)	Invasão vascular	Elastose solar
Mista (100%; 12/12)	Áreas pseudoangiomas (10%; 1/12)	Derme (60%; 6/10)	-	Ausente (100%; 10/10)	Presente (83%; 10/12)
		Hipoderme (40%; 4/10)	Expansivo (75%; 3/4) Infiltrativo (25%; 1/4)		
	Células tipo osteoclasto (10%; 1/12)	Variáveis não avaliadas em 2 doentes Apenas material de biópsia incisional disponível			Não encontrada (17%; 2/12)

Frequência relativa em %; X/X- número de casos/ número total de casos avaliados

Todos os doentes foram propostos para excisão radical do tumor com margem de 1-2cm consoante a localização. A cirurgia não chegou a ser realizada em 2 doentes por motivos de doença grave não relacionada com o tumor. Foi realizada excisão com encerramento direto em 5 doentes e excisão com encerramento por retalho ou enxerto nos restantes 5 doentes.

O tempo médio de seguimento dos doentes operados foi de 3 anos (mínimo de 9 meses e máximo de 5 anos e 5 meses). Registou-se apenas 1 caso de recidiva local num homem de 75 anos, com história de transplante hepático há 1 ano e imunossupressão farmacológica com corticoterapia sistémica, tacrolimus e micofenolato de mofetil, cuja apresentação inicial do FXA foi um nódulo ulcerado do couro cabeludo com 3cm de diâmetro, histologicamente com comportamento infiltrativo. Este doente teve uma recidiva local precoce aos 2 meses pós-cirurgia tendo sido submetido a excisão cirúrgica alargada da recidiva, incluindo ressecção da gália subjacente, que decorreu sem intercorrências, objetivando-se nova recidiva local multifocal após 1 mês. Iniciou terapêutica com radioterapia sem resposta, verificando-se progressão local da doença durante o tratamento. O doente foi posteriormente avaliado pela especialidade de Cirurgia Plástica e Reconstructiva no Hospital de Santa Maria e submetido a nova intervenção cirúrgica com remoção de parte de osso da calote craniana. Cerca de 1 ano e 6 meses depois o doente encontrava-se bem, sem evidência de recidiva, tendo sido submetido a cirurgia de reconstrução. Não se verificou nenhum caso de metastização ganglionar nem metastização à distância, inclusive no doente descrito com doença localmente invasiva.

A existência de outros tumores cutâneos ou lesões pré-malignas no período prévio ou subsequente ao aparecimento do FXA foi encontrada em 7 doentes (58%). As queratoses actínicas foram as lesões mais frequentes, presentes nos 7 doentes. Destes doentes, um tinha também história prévia de melanoma maligno da face e de carcinoma basocelular (CBC) superficial da região lombar, e outro doente veio a desenvolver CBC nodular do pavilhão auricular.

DISCUSSÃO

O FXA é um tumor clinicamente inespecífico interpretado muitas vezes na avaliação clínica como CBC, CEC, carcinoma de células de Merkel, tumor dos anexos ou por vezes como granuloma piogénico¹⁵. Representa um desafio diagnóstico para o dermatopatologista

na exclusão de outros tumores com morfologia semelhante como o melanoma de células fusiformes, o CEC de células fusiformes e o leiomiossarcoma, sendo a imunohistoquímica essencial a este nível¹⁴. A distinção histológica entre o FXA e o fibrohistiocitoma maligno, atualmente designado por Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado (SPI), é praticamente impossível, e os resultados obtidos em relação a novos marcadores diferenciadores são controversos¹⁶. Alguns autores advogam que o FXA constitui uma variante superficial do SPI, podendo representar a fase inicial de progressão do mesmo tumor original¹⁷. Dados da literatura apontam para que tumores superiores a 2cm de diâmetro, com áreas focais de necrose, com crescimento infiltrativo no tecido celular subcutâneo, invasão da fáscia ou tecido muscular, ou com invasão vascular deverão ser considerados como SPI e estão associados a pior prognóstico¹⁴. Outros autores, à parte da controvérsia se estes tumores têm ou não a mesma origem patológica, defendem a adoção da designação de SPI em todos os casos de FXA para justificar os casos relatados de metastização ganglionar e à distância e orientar a terapêutica e seguimento como se de um tumor "maligno" se tratasse¹⁸.

Os resultados deste estudo são concordantes com a literatura no que respeita à média de idade de aparecimento (76 anos), o predomínio do género masculino, a localização preferencial na cabeça e o tipo de manifestação clínica como pápula-nódulo frequentemente ulcerado^{1,9,10,14}. Nos indivíduos mais jovens o FXA é mais raro e afeta preferencialmente os membros. Neste estudo registou-se apenas um doente desta faixa etária, com 25 anos, do género masculino, com o tumor localizado no nariz. Este caso não é inédito, e já *Fretzin e cols.*¹ reportaram a localização na face em 6% dos casos de FXA em indivíduos entre os 20-39 anos.

Quando comparados os resultados histológicos com uma completa revisão de 66 casos de FXA de *Luzar e Calonje*¹⁴ verifica-se que estes foram também concordantes na maior parte dos pontos (Tabela 2). Salienta-se o facto de o estudo em comparação reportar uma maior variedade de variantes histológicas face ao presente estudo, que apenas identificou a variante mista, mais frequente, provavelmente devido ao menor número de casos estudados. Analisando a imunohistoquímica salienta-se a positividade para a vimentina em todos os casos desta revisão traduzindo a origem mesenquimatosa do FXA, não tendo sido referido este marcador no estudo em comparação¹⁴. Em ambas as revisões verificou-se negatividade para a proteína S100 em todos os casos estudados, sendo este o marcador mais útil

Artigo Original

no diagnóstico diferencial com o melanoma de células fusiformes, que por norma é negativo para melan A e HMB-45 conservando a positividade para S100¹⁴. *Luzar* e *Calonje*¹⁴ reforçam no entanto que algum grau de positividade para a proteína S100 pode ser observada no FXA, atribuindo-se à presença das células de Langerhans, que podem estar dispersas no tumor ou em aglomerados dando origem a uma positividade focal para este marcador, tornando mais difícil o diagnóstico diferencial com o melanoma de células fusiformes. A positividade para as citoqueratinas é esperada no CEC de células fusiformes, especialmente para as citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/7, 34 β E12),^{19,20} sendo negativas no FXA como se verificou em todos os casos de ambas as revisões. No entanto, existem casos reportados de CEC de células fusiformes que perderam a positividade para as citoqueratinas pelo grau de indiferenciação²¹. Quando comparados os resultados de imunohistoquímica verificaram-se as principais diferenças nas frequências relativas dos marcadores CD10 e CD99 tendo sido testados num reduzido número de casos da revisão de *Luzar* e *Calonje*¹⁴. Estes autores consideram que estes marcadores, embora frequentemente positivos, têm pouca utilidade no diagnóstico do FXA, principalmente quando utilizados isoladamente, podendo ser encontrada positividade ocasional em CEC de células fusiformes (CD99) e em melanomas de células fusiformes/desmoplásicos (CD10). *Luzar* e *Calonje*¹⁴ preferem utilizar a desmina no diagnóstico diferencial com o leiomiossarcoma, sendo consistentemente negativa no FXA, enquanto a positividade focal para a actina foi por eles documentada em 45% dos casos de FXA testados para este marcador, facto já previamente reportado por outros autores em provável relação com a diferenciação miofibroblástica deste tumor²². Nos casos deste estudo não foi utilizada a desmina e a positividade para a actina não se verificou em nenhum caso. *Luzar* e *Calonje*¹⁴ encontraram positividade para o marcador CD31 em 9,5% dos casos estudados, sendo negativos outros marcadores de diferenciação vascular, podendo a marcação focal para o CD31 no FXA ser indicador de diferenciação histiocitária e não vascular.

Em 3 anos de seguimento médio verificou-se recidiva local em apenas 1 caso (10%), valor próximo das taxas de recidiva entre 7-9% reportadas pelas maiores séries^{1,10}. Alguns autores demonstraram ser necessária uma margem cirúrgica de 2cm para garantir a excisão completa do tumor em cirurgia convencional, sendo necessárias margens muito inferiores se utilizada a cirurgia micrográfica de Mohs¹⁰, o que representa uma vantagem tendo em conta a localização frequente

desde tumor na face. Com esta técnica cirúrgica são também reportadas taxas de recidiva inferiores¹⁰.

Analizando o único caso de recidiva deste estudo supõe-se que a imunossupressão associada ao transplante tenha contribuído para o desenvolvimento do FXA e para o comportamento infiltrativo e agressividade local do tumor. Semelhante ao que já foi descrito para outros tumores cutâneos, existem dados na literatura que apontam a imunossupressão farmacológica associada ao transplante como fator de risco para o desenvolvimento do FXA²³⁻²⁵. Tendo em conta que neste caso em particular se tratava de um tumor de grandes dimensões (3 cm de diâmetro) e com crescimento infiltrativo no tecido celular subcutâneo, pode colocar-se a hipótese de não se tratar de um caso de FXA mas antes de um SPI.

A associação a outras neoplasias cutâneas é elevada nos casos de fibroxantoma atípico. Na presente revisão encontrou-se uma frequência de 58% de associação a lesões pré-malignas, CBC e melanoma. Noutra série de 91 doentes com FXA¹⁰ os autores reportaram história prévia de outros tumores cutâneos entre CBC, CEC e melanoma em 54% dos casos, com 14% de casos adicionais de desenvolvimento de novos tumores após o diagnóstico de FXA. Esta associação é esperada tendo em conta o dano actínico elevado reconhecido aos doentes com FXA.

CONCLUSÕES

O FXA é um tumor cutâneo raro, clinicamente inespecífico e cujo diagnóstico histológico continua a representar um desafio para o dermatopatologista. A imunohistoquímica continua a ser essencial sendo reconhecidos como marcadores mais importantes no diagnóstico diferencial com outros tumores a vimentina, as citoqueratinas de alto peso molecular, a proteína S100 e a desmina. A investigação neste âmbito deverá ser incentivada e poderá no futuro contribuir para encontrar novos marcadores mais específicos no diagnóstico deste tumor.

Não existe ainda na literatura evidência científica segura quanto à associação entre características clínicas e histológicas e a probabilidade de recidiva, metastização e mortalidade, sendo necessários estudos prospetivos com maior número de casos objetivando o estabelecimento de critérios de prognóstico e linhas orientadoras do seguimento destes doentes. Apesar do esperado bom prognóstico do FXA, os raros casos reportados associados a metastização e mortalidade não podem ser

ignorados e obrigam-nos a manter a vigilância destes doentes. Além disso, a associação frequente com outros tumores cutâneos apoia a manutenção deste seguimento na promoção do seu diagnóstico precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Fretzin DF, Helwig EB. Atypical fibroxanthoma of the skin – A clinicopathologic study of 140 cases. *Cancer*. 1973; 31(6):1541-52.
2. Helwig EB. Atypical fibroxanthoma. *Text J Med*. 1963; 59:664-7.
3. Weedon D, Kerr JF. Atypical fibroxanthoma of skin: an electron microscope study. *Pathology*. 1975(3); 7:173-7.
4. Woyke S, Domagala W, Olszewski W, Korabiec M. Pseudosarcoma of the skin: an electron microscopic study and comparison with the fine structure of spindle-cell variant of squamous carcinoma. *Cancer*. 1974; 33(4):970-80.
5. Lee CS, Chou ST. P53 protein immunoreactivity in fibrohistiocytic tumors of the skin. *Pathology*. 1998; 30:272-5.
6. Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, Gasparotto D, Boiocchi M, Laurino L, et al. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. *Am J Pathol*. 1994; 145(1):11-7.
7. Patterson JW, Jordan WP Jr. Atypical fibroxanthoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol*. 1987; 123(8):1066-70.
8. Dilek FH, Akpolat N, Metin A, Ugras S. Atypical fibroxanthoma of the skin and the lower lip in xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2000; 143(3):618-20.
9. Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol* 2005; 46(4):235-8.
10. Ang GC, Roenigk RK, Otlew CC, Kim Phillips P, Weaver AL. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg*. 2009; 35(5):765-72.
11. Kargi E, Gungor E, Verdi M, Kuiaçogiu S, Erdogan B, Alli N, et al. Atypical fibroxanthoma and metastasis to the lung. *Plas Reconstr Surg* 2003; 111(5):1760-2.
12. Giuffrida TJ, Kligora CJ, Goldstein GD. Localized cutaneous metastases from an atypical fibroxanthoma. *Dermatol Surg*. 2004; 30(12): 1561-4.
13. Lum DJ, King AR. Peritoneal metastases from an atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(8):1041-6.
14. Luzar B, Calonge E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*. 2010; 37(3):301-9.
15. Iorizzo LJ, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2011; 37(2): 146-57.
16. Hollmig ST, Rieger KE, Henderson MT, West RB, Sundram UN. Reconsidering the diagnostic and prognostic utility of LN-2 for undifferentiated pleomorphic sarcoma and atypical fibroxanthoma. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35(2):176-9.
17. MCCalmont TH. AFX: what we now know. *J Cutan Pathol*. 2011; 38(11):853-6.
18. Gru AA, Santa Cruz DJ. Atypical fibroxanthoma: a selective review. *Semin Diagn Pathol*. 2013; 30(1):4-12.
19. Dotto J, Glusac E. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. 2008; 132(5):732.
20. Gray Y, Robidoux HJ, Farrel DS, Robinson-Bostom L. Squamous cell carcinoma detected by high-molecular-weight cytokeratin immunostaining mimicking atypical fibroxanthoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(6):799-802.
21. Sigel JE, Skacel M, Bergfeld WF, House NS, Rabkin MS, Goldblum JR. The utility of cytokeratin 5/6 in the recognition of cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2001; 28(10):520-4.
22. Sakamoto A, Oda Y, Yamamoto H, Oshiro Y, Miyajima K, Itakura E, et al. Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma. *Virchows Arch*. 2002; 440(4):404-9.
23. Hafner J, Kunzi W, Weinreich T. Malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthoma in renal transplant recipients. *Dermatology*. 1999; 198(1):29-32.
24. Kanitakis J, Euvrard S, Montazeri A, Garnier JL, Faure M, Claudy A. Atypical fibroxanthoma in a renal graft recipient. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(2):262-4.
25. Ferri E, Iaderosa GA, Armato E. Atypical fibroxanthoma of the external ear in a cardiac transplant recipient: case report and the causal role of the immunosuppressive therapy. *Auris Nasus Latynx*. 2008; 35(2):260-3.