

## CARCINOMUL CU CELULE MERKEL

### MERKEL CELL CARCINOMA

ALEXANDRA-SÎNZIANA DUMITRU\*, TEODORA PREDESCU\*, ARINA MARGINĂ\*,  
IRINA MĂRGĂRITESCU\*\*, ANA-MARIA FORSEA\*\*\*, CĂLIN GIURCĂNEANU\*\*\*

#### Rezumat

Carcinomul cutanat cu celule Merkel (MCC) este o tumoră malignă rară, dar extrem de agresivă a pielii, cu origine neuroendocrină. Aceasta este mai frecventă la vârstnici și deseori este asociată cu infecția cu Polyoma virus. De asemenea are o creștere rapidă și metastazare precoce, fiind rezistentă la tratament, iar aspectul său clinic de nodul monomorf și nepigmentat predispune la erori de diagnostic și în consecință la întâzieri în tratament. Prin urmare, clinicienii ar trebui să cunoască particularitățile acestei tumori, ca să poată asigura depistarea sa precoce și astfel un prognostic mai bun.

Expunem cazul unei paciente în vârstă de 79 ani, diagnosticată în clinica noastră cu un carcinom cu celule Merkel cu creștere nodulară rapidă și trecem în revistă provocările diagnostice și noutățile în abordarea acestei tumori agresive.

**Cuvinte cheie:** Carcinom cu celule Merkel, neuroendocrin, infecție cu Polyoma virus, radioterapie.

Intrat în redacție: 24.07.2017

Acceptat: 25.08.2017

#### Summary

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but highly aggressive primary cutaneous carcinoma of the skin with neuroendocrine origin. It occurs mostly in elderly and is often associated with Polyoma virus infection. It grows rapidly and metastasizes quickly and is highly resistant to treatment, while its monomorphous nodular, non-pigmented appearance predisposes to misdiagnosis and late treatment. The clinician should be advised of the characteristics of this tumor, in order to ensure early detection and a better prognosis.

We present the case of a 79 year old woman with rapidly growing nodular Merkel cell carcinoma and briefly review the challenges in diagnosis and the updates in the management of this deadly tumor.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, neuroendocrine, Polyoma virus infection, radiotherapy.

Received: 24.07.2017

Accepted: 25.08.2017

#### Introducere

Carcinomul cutanat cu celule Merkel (MCC) este o tumoră malignă rară, dar agresivă. Pentru descrierea acestei tumori au fost utilizați o varietate de termeni, cum ar fi: carcinom cutanat

#### Introduction

Merkel cell carcinoma (MCC) of the skin is a rare, but aggressive tumor. A variety of other terms have been used to describe this tumor, including neuroendocrine or primary small cell

\* Clinica de Dermatologie Oncologică și Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România.  
Clinic of Oncological Dermatology and Allergology, Elias University Emergency Hospital, Bucharest, Romania.

\*\* Onco Diagnostic, Departamentul de Patologie, Spitalul Monza.

Onco Team Diagnostic, Department of Pathology, Monza Hospital.

\*\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România.  
University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania.

primar/neuroendocrin cu celule mici, carcinom cu celule trabeculare, APUDom cutanat și cancer cutanat anaplastic.

Celulele Merkel sunt mecanoreceptori implicați în sensibilitatea tactilă fină, dar numeroase teorii despre originea MCC sunt citate în literatură: neuroendocrină, celule stem pluripotente și chiar celule limfoide.

Incidența MCC nu este cunoscută exact, dar este estimată la ~0.13-0.4/100000 în Europa, reprezentând sub 1% din totalitatea tumorilor cutanate maligne.[1-2]

MCC afectează predominant persoanele în vârstă, cu ten fotosensibil și are tendință marcată la recurență locală și metastazare ganglionară regională.

Mortalitatea acesteia este ridicată, mai ales în condițiile în care tratamentul rămâne puțin eficient în stadii avansate, iar supraviețuirea la 10 ani este sub 50% (46%). [1-2]

Detecția precoce și excizia promptă sunt factorii cheie pentru îmbunătățirea prognosticului, astfel încât cunoașterea caracteristicilor diagnostice ale MCC și recunoașterea rapidă a acestei tumori sunt esențiale în practica medicală.

## Prezentare de caz

Expunem cazul unei femei în vârstă de 79 ani, care s-a prezentat la un consult dermatologic pentru o arie pruriginoasă și exudativă, cu debut acut, la nivelul zonei cubitale stângi, după câteva zile de aplicare din proprie inițiativă a diverse preparate topice. Leziunea a fost diagnosticată ca dermatită de contact alergică, dar pacienta a fost îndrumată către departamentul nostru pentru diagnosticarea unui nodul cutanat subiacent.

Antecedentele patologice personale includeau hepatită inactivă cu virus C, tuberculoză în copilărie, regresie cognitivă moderată legată de vârstă și hipertensiune arterială moderată. Pacienta avea fototip Fitzpatrick II, și nu avea istoric de expunere excesivă la soare, profesională sau recreațională sau semne de agresiune solară.

Examenul clinic al tegumentelor a relevat un nodul ușor eritematos, asimptomatic, localizat la nivelul feței interne a antebrațului stâng, anamnetic în evoluție de câteva luni. (Fig.1) Aspectul dermatoscopic nu a fost specific, prezentând zone omogene roz și vase polimorfe distribuite neuniform.

carcinoma of the skin, trabecular cell carcinoma, APUDoma of the skin and anaplastic cancer of the skin.

Merkel cells are part of the mechanoreceptors implicated in the fine touch, but many theories about the MCC's origin are cited in the literature, including neuro-endocrine, pluripotent stem cells or even lymphoid cells.

Its incidence is not precisely known, but is estimated to be vary between ~0.13-0.4/100 000 persons/year in Europe, representing less than 1% of all cutaneous malignancies.[1-2]

It predominantly affects older adults with fair skin types and has a high propensity for local recurrence and regional lymph node metastases.

Its mortality is high, as treatment in advanced stages remains elusive and the 10-years survival rate is under 50% (46%). [1-2]

Early detection and prompt surgical treatment are key factors for improving prognosis, so knowing the diagnostic characteristics of this tumor and recognizing it promptly are important for the clinical practice.

## Case presentation

We report the case of a 79 year old woman who presented to dermatologic consultation for pruritus and oozing on left cubital area, onset several days after applying various self-administered topicals. She was diagnosed with allergic contact dermatitis, but was also referred to our Department for the diagnosis of an underlying cutaneous nodule.

Her past medical history included inactive HCV Hepatitis, tuberculosis in childhood, mild age-related cognitive regression, mild arterial hypertension. She had Fitzpatrick phototype II, had worked indoors and had no history of extensive sun exposure, nor significant skin sun damage.

The clinical examination revealed an asymptomatic smooth, slightly erythematous nodule on the internal side of the left forearm, reportedly developed on normal skin over several months. (Fig.1) Dermoscopy was unspecific, with pink homogeneous areas and some scattered polymorphous vessels.

The clinical differential diagnosis included nodular melanoma, cutaneous lymphoma, cutaneous metastases but also a benign tumor.

Fig. 1. Clinic: nodul roz/roșu, cu suprafață netedă la nivelul feței interne a brațului stâng

Fig. 1. Clinical: pink / red nodule with smooth surface on the inner side of the left arm

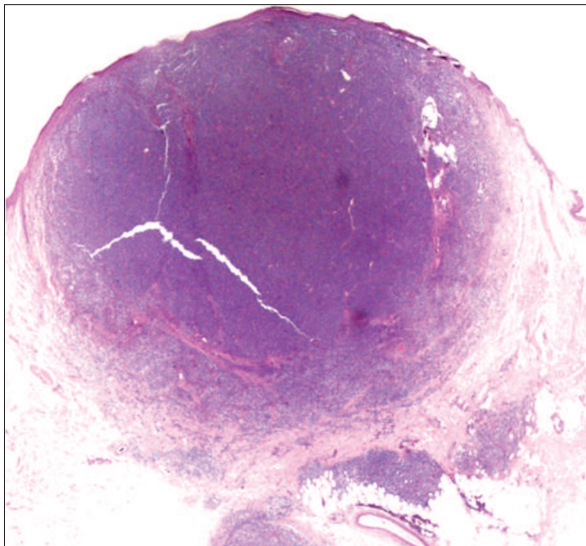


Fig. 2. HE, magnificație 20x: Carcinom cu celule Merkel cu creștere nodulară, difuză; fără microsateliți, fără regresie  
Fig. 2. HE, magnification 20x: Merkel cell carcinoma with nodular, diffuse growth; Without microsatellite, without regression

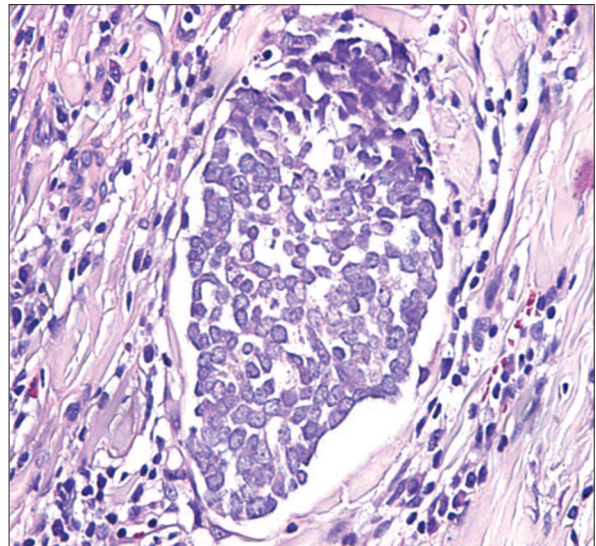


Fig. 3. HE, magnificație 400x: Invazie limfovaculară  
Fig. 3. HE, magnification 400x: Lymphovascular invasion

Diagnosticul diferențial a inclus: melanom nodular, limfom cutanat, metastaze cutanate, dar și o tumoră benignă.

S-a efectuat excizia in toto a tumorii pentru examinarea histopatologică, care a relevat o proliferare nodulară cu celule rotunde, albastre, de talie medie, cu nuclei bazofili, veziculoși și citoplasmă redusă, extinsă până la nivelul hipodermului superficial, pe o grosime maximă de 1 cm. S-au evidențiat invazie limfovaculară și activitate mitotică crescută, cu 43 de mitoze/mm<sup>2</sup>. Imunohistochimia a relevat CK20 difuz pozitiv cu aspect de puncte paranucleare și a fost negativă pentru S100, neurofilament, TTF1. În consecință s-a stabilit diagnosticul de carcinom cu celule Merkel cu creștere nodulară, tipul intermediar, cu indice mitotic crescut și invazie limfovaculară. (Fig. 2-5)

The tumor was completely excised for pathologic examination which revealed a nodular proliferation of round blue cells of medium size, with basophilic, vesicular nuclei and reduced cytoplasm, extending to superficial hypodermis, over a diameter of 1cm. Lymphovascular invasion was present, along 43 mitoses/mm<sup>2</sup>.

Immunohistochemistry revealed CK20 diffuse positive staining, with "nuclear dot" aspect and staining was negative for S100, neurofilament and TTF1. Therefore the diagnosis of Merkel cell carcinoma with nodular growth, intermediate type, with high mitosis activity and lymphovascular invasion was settled. (Fig. 2-5)



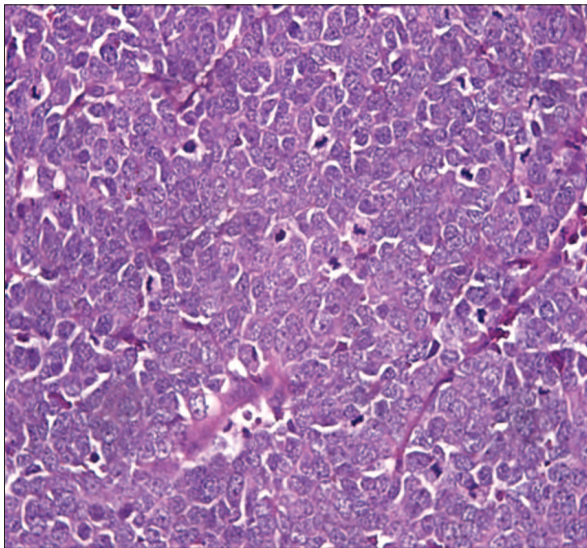


Fig. 4. HE, magnificație 400x: Celule medii cu nuclei bazofili, veziculoși, monomorfi și citoplasmă redusă; cu semne de apoptoză și mitoze tipice și atipice

Fig. 4. HE, magnification 400x: Medium cells with basophilic nuclei, vesiculos, monomorphs and reduced cytoplasm; With signs of apoptosis and typical and atypical mitosis

Investigațiile imagistice care au inclus CT toraco-abdomino-pelvin și ecografie ganglionară nu au relevat diseminări secundare, iar testele de laborator s-au situat în limitele normale vârstei. Pacienta a refuzat efectuarea biopsiei ganglionului santinelă.

S-a efectuat reexcizia cu margini oncologice de 2 cm a tumorii primare, urmată de radio-terapie locală a ariei tumorii primare, cu rol adjuvant.

Evoluția a fost favorabilă, fără leziuni noi la monitorizarea la 6 luni.

## Discuții

Carcinomul cutanat cu celule Merkel este o tumoră malignă, rară, dar cu o incidență în creștere, și cu o rată a fatalității de 2 ori mai mare ca melanomul (33-46%). [3] Cel mai frecvent este întâlnită la pacienți vârstnici, mai ales de sex masculin (>60%). [1] Marea majoritate (80%) a cazurilor sunt asociate cu infecția cu polyomavirus [4], dar imunosupresia și radiațiile ultraviolete joacă de asemenea un rol în patogeneza acestei tumori, zonele fotoexpușe, în special cap/gât și extremități, fiind cele mai

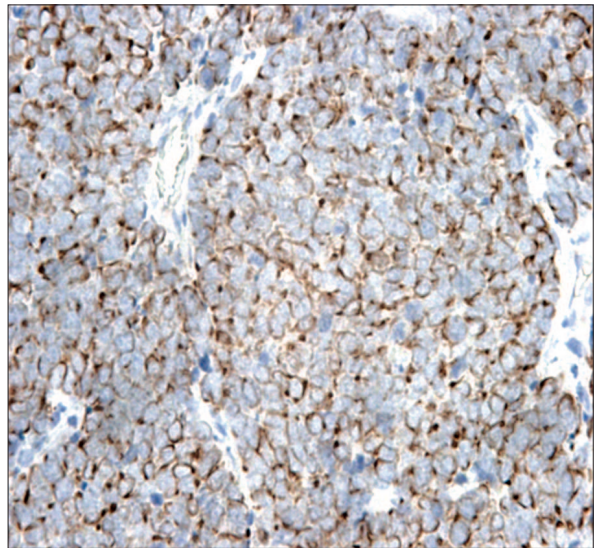


Fig. 5. CK 20, magnificație 400x: Proliferare tumorală intens pozitivă sub formă de punct paranuclear pentru CK20

Fig. 5. CK 20, magnification 400x: Paranuclear intense positive proliferation in CK20

The imaging investigations, including thorax-abdomen-pelvis computed tomography and lymph nodes ultrasound were unremarkable, as was the laboratory work. The patient refused the sentinel lymphnode biopsy (SLNB).

The patient was subsequently treated by wide re-excision of the primary tumor site with 2 cm oncological margins, followed by adjuvant radiotherapy of the tumor site.

The evolution was favorable, with no new lesions at 6 months follow-up.

## Discussion

Merkel cell carcinoma is an increasingly detected tumor, twice as lethal as melanoma (33-46% fatality rate).[3] It affects primarily elder patients, predominantly males (>60%). While 80% of cases can be associated with a Polyoma virus infection [4], immunosuppression and UV exposure have been showed to play a role in its pathogenesis, with exposed regions of the head and neck area being the most frequent sites. Interestingly, our female patient showed no signs

frecvente localizări. În mod particular, pacienta noastră nu avea istoric de expunere solară și nici semne de elastoza actinică, iar tumora s-a dezvoltat pe o zonă relativ fotoprotejată, la nivelul feței interne a antebrațului.

Caracteristicile principale ale carcinomului cu celule Merkel respectă formula mnemotehnică *AEIOU* (Asimptomatică, Extensie rapidă, Imunosupresie, vârstă peste 50 ani și zonă expusă la ultraviolete la o persoană cu fototip deschis). În 85% din cazuri 3 din 4 criterii sunt prezente [5], acesta fiind și cazul pacientei noastre.

Prezentarea clinică tipică este cea pe care am întâlnit-o și la pacienta noastră, și anume un nodul roșu/roz, cu suprafață netedă, asimptomatic și cu o creștere rapidă. [6]

Principalii factori prognostici pentru carcinomul cu celule Merkel sunt: dimensiunea tumorii primare și diseminarea la distanță. Astfel, metastazarea ganglionară se produce la aproximativ 14% din tumorile cu diametru 0.5 cm, la 25% din tumorile mai mici de 1.7 cm și la 36% din cele mai mari de 6 cm. Rata de supraviețuire la 5 ani este 76% pentru tumora localizată fără afectare ganglionară, 50% pentru cazurile cu un singur ganglion afectat metastatic și scade la 24% când peste 6 ganglioni sunt afectați tumoral. [1] [7] [10]

Markeri adiționali pentru prognostic nefavorabil sunt: sexul masculin, imunosupresia, vârsta înaintată și localizarea la nivelul capului și gâtului. Este încă subiect de controversă rolul prognostic al altor elemente cum ar fi: invazia limfovaculară, modelul de creștere tumorală, prezența mitozelor, sau a nucleilor tumoralii în fază G2+ și deficitul de vitamină D.

Stadializarea tumorală urmează clasificarea TNM a AJCC (*American Joint Commission on Cancer*) din 2010. [1] [7]

Pacienta noastră nu a prezentat cei mai mulți dintre factorii de prognostic negativ, iar tumora a fost identificată relativ precoce, la sub 2 cm în diametru. Totuși a existat invazie limfovaculară și activitate mitotică crescută la nivelul tumorii primare. Deoarece pacienta a refuzat tehnica ganglionului santinelă, este recomandată monitorizarea ecografică regulată a ariilor ganglionare.

Tratamentul de primă intenție este excizia locală largă și radioterapia cu rol adjuvant. [1] Radioterapia adjuvantă a ganglionilor limfatici regionali pare să nu aducă beneficii semni-

of cutaneous sun damage, and developed the tumor on the photo-protected inner side of the forearm.

The main characteristics of Merkel cell carcinoma respect the *AEIOU* mnemonic (Asymptomatic, Expanding rapidly, Immune suppression, Older than 50 years, and Ultraviolet-exposed site on a person with fair skin). Three of four criteria have been showed to be present in ~85% of cases [5], and our patient was in the same situation.

The typical clinical presentation is the one seen in our patient, of an asymptomatic, rapidly growing pink/red, smooth nodule. [6]

The main prognostic factors for Merkel cell carcinoma are: the primary tumor size and the distant spread. Thus nodal involvement occurs in about 14% of tumors smaller than 0.5 cm diameter, in 25% of those smaller than 1.7 cm, and in about 36% of tumors larger than 6 cm. The survival rate at 5 years is 76% for localized tumor without nodal involvement, 50% for 1 involved lymph node and drops to 24% for over 6 metastatic nodes. [1] [7] [10]

Additional markers of unfavorable prognosis are: male sex immunosuppression, older age and head and neck location. The prognostic role of lymphovascular invasion, tumor growth pattern, the presence of mitotic features, G2+ tumour nuclei and vitamin D deficiency are still debated.

The tumor staging occurs according to the American Joint Commission on Cancer (AJCC) TNM classification of year 2010. [1] [7]

Our patient did not present most of the markers of unfavorable prognosis, and her tumor was detected relatively early, at under 2 cm diameter. However, lymphovascular invasion was present in the primary tumor along with high mitotic activity. Since the patient refused SLNB, close monitoring of the nodal status through ultrasound is necessary.

The primary treatment of choice is wide excision and local adjuvant radiotherapy [1]. Adjuvant radiotherapy of regional lymph-nodes does not seem to bring any significant benefit.

Sentinel lymph node biopsy is recommended in patients with clinically normal lymphnodes. [1]

For long time metastatic Merkel carcinoma was considered resistant to classic antineoplastic medicines, with no established therapy for this

ficative. Tehnica ganglionului santinelă este recomandată pentru pacienții fără ganglioni detectabili clinic. [1]

Pentru mult timp carcinomul cu celule Merkel metastatic a fost considerat rezistent la terapiile antineoplazice clasice, fără a exista o variantă terapeutică pentru acest stadiu. Recent (2017) US Food and Drug Administration (FDA) a aprobat în SUA Avelumab - un anticorp anti PD-L1[8] pentru tratamentul carcinomului Merkel metastatic.

În plus, un studiu recent al unui anticorp monoclonal anti-PD1, Pembrolizumab, la pacienții cu carcinom cu celule Merkel metastatic, netratați în prealabil, a dat rezultate bune, având 56% rată de răspuns, independent de prezența sau absența infecției cu Polyoma virus, iar 86% din răspunsuri au fost durabile, la 33 de săptămâni. Pe baza acestor rezultate, Pembrolizumab a fost introdus recent printre opțiunile de tratament pentru pacienții cu MCC metastatic în versiunea 2017 a ghidului National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [9]

Înrolarea în trialurile clinice ar trebui încurajată deoarece apar potențiale terapii inovative, cum ar fi imunoterapia cu anticorpi anti CTLA4, tratamentul cu inhibitori de pantirozin kinază sau analogi de somatostatina. (Tabel 1) [1]

## Concluzie

Prezentăm cazul unui carcinom cu celule Merkel, reunind trăsături clinice tipice, dar și atipice, care este ilustrativ pentru provocările din diagnosticul și tratamentul acestei tumori. Evoluția sa rapidă și asimptomatică, ignorată de pacienți, și aspectul său clinic nespecific duc adesea la erori de diagnostic și, în consecință, la un prognostic nefavorabil. Suspiciunea de carcinom cu celule Merkel ar trebui ridicată în fața oricărui nodul cutanat nepigmentat, cu creștere rapidă în dimensiuni, la pacienții vârstnici, în special, deși nu exclusiv la nivelul zonelor fotoexpuze.

Histopatologia și imunohistochimia sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului, iar în așteptarea unor terapii sistemice noi, excizia largă cât mai precoce este principala metodă de ameliorare a prognosticului.

stage. Very recently (2017) Food and Drug Administration (FDA) approved Avelumab an antibody against PD-L1 for this stage in US.[8]

Moreover, a recent clinical trial of PD1-inhibiting monoclonal antibody Pembrolizumab in therapy-naive metastatic Merkel cell carcinoma patients, showed good results with 56% overall response rate, independent of Polyoma virus infection status, out of which 86% durable responses at 33 weeks. Based on this data, Pembrolizumab was recently listed as a treatment option for patients with metastatic MCC in the 2017 version of US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. [9]

Enrolment in clinical trials should be encouraged as potential innovative therapies emerge, such as immunotherapy including anti CTLA4, a pan tyrosine kinase inhibitors and somatostatin analogues. (Tabel 1) [1]

## Conclusion

We present a case of Merkel carcinoma, blending typical clinical and atypical features and illustrative for the challenges of diagnostic and treatment of this tumor. Its rapid asymptomatic evolution to large size, being ignored by the patient, its unspecific clinical aspect prone to misdiagnosis and poor prognosis. The suspicion of Merkel cell carcinoma should be raised in any non-pigmented cutaneous nodule, rapidly enlarging, in elderly patients, especially but not exclusively on photo-exposed areas.

Histopathology and immunohistochemistry are mandatory for diagnosis, and in the wait for established new systemic therapies, the early wide excision is the main method to improve prognosis.

Tabel 1. Managementul Carcinomului cu Celule Merkel (adaptat după[1])

Management	
Tumoră primară	Excizie cu 1-2 cm
Metastaze ganglionare	Disecție ganglionară: dacă SLNB + (fără beneficiu dovedit pentru prognostic)/ dacă se obiectivează macrometastaze
Terapii adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Local după excizia tumorii primare: crește supraviețuirea (OS);</li> <li>- Loco-regional: beneficii pentru controlul local, nu influențează supraviețuirea; recomandată dacă există invazie extracapsulară sau evoluție a bolii</li> </ul> </li> <li>• Chimioterapie: nu influențează supraviețuirea</li> <li>• Imunoterapie: studii clinice</li> <li>• Când chirurgia tumorii primare/ganglionară este contraindicată: radioterapie locală și regională</li> </ul>
Metastaze la distanță	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioterapie: răspuns pe termen scurt, nu influențează supraviețuirea</li> <li>• Imunoterapii: Avelumab anticorp anti PD-L1-aprobat în 3/23/2017; trialuri clinice</li> </ul>

Table 1. Merkel Cell Carcinoma Management (adapted after [1])

Management	
Primary tumor	Excision 1-2 cm
Lymph node metastases	Node Dissection: if SLNB + (no proven prognostic benefit) / if macrometastases are targeted
Adjuvant therapies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Local after primary tumor excision: Increases survival (OS);</li> <li>- Loco-regional: benefits for local control, do not influence survival; recommended if there is extracapsular invasion or disease progression</li> </ul> </li> <li>• Chemotherapy: does not affect survival</li> <li>• Immunotherapy: clinical trials</li> <li>• When primary / lymph node surgery is contraindicated: local and regional radiotherapy</li> </ul>
Remote metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapy: Short-term response does not affect survival</li> <li>• Immunotherapy: Avelumab anti-PD-L1 antibody-approved on 3/23/2017; clinical trials</li> </ul>

## Bibliografie/Bibliography

1. Lebbe C. et al., Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline, *Eur J Cancer* (2015),
2. Dirk Schadendorf, Céleste Lebbé, Axel zur Hausen, Marie-Françoise Avril, Subramanian Hariharan, Murtuza Bharmal, Jürgen C. Becker, Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs, *Eur J Cancer* January 2017, Volume 71, Pages 53-69, DOI:
3. Houben R, Schrama D, Becker JC., Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol.* 2009 Mar;18(3):193-8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00853.x
4. Liu W, MacDonald M, You J, Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Virol.* 2016 Oct;20:20-27. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011. Epub 2016 Aug 10.
5. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P, Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features, 2008 Mar; 58 (3): 375-81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020.



6. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, et al.- Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Seventh Edition. McGraw-Hill Medical; section 21 (120): 1088-1094
7. Merkel Cell Carcinoma. In: AJCC Staging Manual, Springer, New York 2010. p.315.
8. FDA D.I.S.C.O.: Avelumab in Merkel Cell Carcinoma Transcript.
9. Paul T. Nghiem, M.D. et al,PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma, *N Engl J Med* 2016; 374: 2542-2552 June 30, 2016, DOI: 10.1056/NEJMoa1603702
10. Jayasri G. Iyer, MD,a Barry E. Storer, et al, Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma April 2014, Volume 70, Issue 4, Pages 637–643

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Ana-Maria Forsea  
Departament Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias  
Bulevardul Mărăști nr. 17  
E-mail: aforsea@yahoo.com

*Correspondance address:* Ana-Maria Forsea  
Blvd Marasti no. 17  
281 Mihai Bravu street  
E-mail: aforsea@yahoo.com