

**CARCINOMUL MUCINOS CUTANAT PRIMAR
- prezentare de caz -
MUCINOUS CARCINOMA PRIMARY CUTANEOUS
- case report -**

DELIA BOTEZATU*, DENISA URZICEANU*, MIHAELA ȚOVARU*, IRINA TUDOSE*,
MARIA GRIGORE**, SIMONA ROXANA GEORGESCU*

Rezumat

Carcinomul mucinos cutanat primar este o tumoră malignă foarte rară ce afectează cel mai frecvent zona periorbitală cu originea din zona profundă a ductelor sudoripare ecrine. Acesta este dificil de diferențiat de leziunile metastatice cutanate.

Prezentăm cazul unui pacient de 78 de ani care se internează pentru o leziune nodulară asimptomatică, supraclavicular drept ce evoluează de 3 ani; nu se evidențiază limfadenopatii în regiunea capului și gâtului.

Pe baza examenului clinic, histopatologic și a investigațiilor sistemice s-a stabilit diagnosticul de carcinom mucinos cutanat primar. S-a practicat rezecția tumorii în limite de siguranță oncologică. Pacientul rămâne în evidența clinicii, fără semne de recidivă la 18 luni de la intervenție. Excizia în limite oncologice reprezintă cea mai bună conduită terapeutică în cazul carcinomului mucinos cutanat.

Cuvinte cheie: carcinom mucinos cutanat primar, tumoră malignă rară, metastază cutanată.

Summary

Primary mucinous carcinoma is a rare malignant tumor that most frequently occurs in the periorbital area. This tumor originates from the deepest portion of the eccrine sweat duct. It is difficult to differentiate this tumor histologically from metastatic lesions.

We present a 78 - years - old man with 3 years history of slowly augmentation, asymptomatic reddish nodule on the right supraclavicular area and presented in our clinic. No lymphadenopathy was evident in the head and neck region.

The clinical exam, histopathological examination and systemic investigations confirmed the diagnosis of primary mucinous carcinoma of the skin.

To ensure complete tumor removal, the patient underwent surgery in an oncological safe manner. He remains disease-free 13 months after surgical excision, surgery procedure appears to be a rational and effective treatment for this type of cutaneous tumour.

Key words: primary mucinous carcinoma of the skin, rare malignant tumor, cutaneous metastasis.

Intrat în redacție: 6.04.2015

Acceptat: 5.05.2015

Received: 6.04.2015

Accepted: 5.05.2015

Introducere

Carcinomul mucinos cutanat primar (CMCP) este o tumoră malignă extrem de rară ce derivă din zona profundă a ductelor sudoripare ecrine [1]. Au fost citate mai puțin de 200 de cazuri în literatură, [2,3]. Tumora a fost pentru prima dată

Introduction

Primary mucinous carcinoma of the skin (PMCS) is an extremely rare adnexal tumor that is thought to originate from eccrine sweat glands [1]. There have been sporadic cases, less than 200 reported in English literature[2,3]. The tumor was

* Clinica de Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Boli Tropicale "Prof. Dr. Victor Babeș", București
Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases "Prof. Dr. Victor Babeș", Department of Dermato-Venerology, Bucharest

** Departamentul de histopatologie, Spitalul Clinic "Prof. Dr. Victor Babeș", București
Clinical Hospital "Prof. Dr. Victor Babeș", Department of Histopathology, Bucharest

raportată de Lotzbeck în 1859, apoi descrisă de către Lennox et al în 1952, iar mai târziu aprofundată de Mendoza și Helwig în 1971[4].

Caz clinic

Prezentăm cazul pacientului R.D, în vârstă de 78 de ani, din mediul urban, Fitzpatrick tip II ce se internează în clinica noastră pentru apariția unui nodul roșu-violaceu, asimptomatic, situat la nivelul fosei supraclaviculare drepte, cu o evoluție lentă de circa 3 ani.

Din antecedentele personale patologice reținem HTA primară, stadiul II, sub tratament și diabet zaharat tip II în tratament cu antidiabetice orale, antecedentele heredo-colaterale fiind nesemnificative.

Examenul obiectiv identifică un pacient astenic, normoponderal, cu o TA medie de 130/70 mmHg, compensat hemodinamic și respirator.

Examenul local relevă formațiunea tumorală, nodulară, solitară, bine-delimitată, de dimensiuni aproximative 0,7x0,4cm, de culoare roșie-violacee, neulcerată, asimptomatică, cu telangiectazii vizibile pe suprafață, situată la nivelul fosei supraclaviculare drepte. La palpate, nodul mobil și ferm, fără adenopatii regionale.

Pe baza datelor anamnestice, examenului clinic și local ne putem orienta către un diagnostic diferențial de etapă, ce include: carcinomul bazo-celular nodular, chistul epi-

first described by Lotzbeck in 1859, than by Lennox et al in 1952 and later designated by Mendoza and Helwig in 1971[4].

Clinical Case

We present the case of a 78-year old male patient, Fitzpatrick type II, from the urban area, with 3 years history of slowly augmentation, asymptomatic reddish nodule on the right supraclavicular area presented in our clinic.

Personal history showed arterial hypertension type II under treatment and diabetes mellitus type II treated with oral anti-diabetic medication. Clinical examination revealed a pale patient with a mean arterial pressure 130/70 mmHg. Local exam pointed out one nodular tumor, well-circumscribed, 0.7x0.4 dimensions, reddish, non-ulcerated, asymptomatic, with telangiectases on the surface, situated in the right supraclavicular area.

Based on personal history, general and local exam a differential diagnosis that included epidermoid cyst, nodular/cystic basal cell carcinoma, hidrocystoma, sebaceous carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma, pilomatricoma was made.

Histological examination of a biopsy specimen revealed dermal strands of uniform-appearing tumour cells embedded in pools of mucin, separated by thin fibrovascular septae. Mucinous masses stained positive with periodic

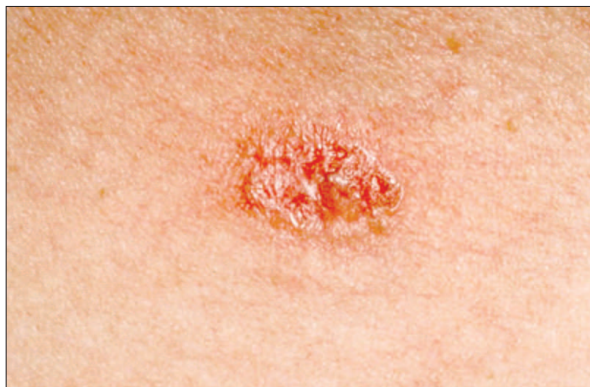


Fig. 1 – Formațiune tumorală, nodulară, solitară, bine-delimitată, roșie-violacee, neulcerată, asimptomatică
Fig. 1 – One, well-circumscribed, reddish non-ulcerated, asymptomatic nodule on the supraclavicular area

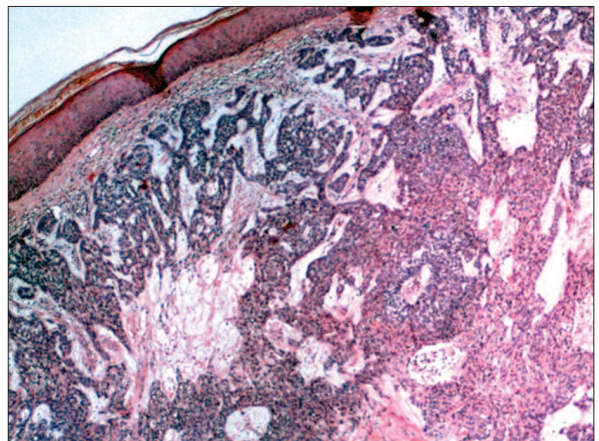


Fig. 2 HEx40 – Celule tumorale dispuse în travee, cordoane integrate în acumulări de mucus, separate de septuri fibrovasculare.
Fig. 2 – HEx40 Dermal strands of uniform-appearing tumour cells embedded in pools of mucin, separated by thin fibrovascular septae

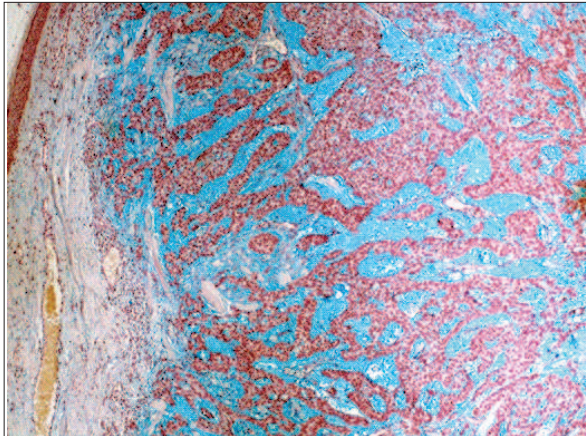


Fig. 3 – Alcianx40 - tumoră formată din celule predominant bazaloide, cu citoplasma Alcian+; masele de mucus se mențin pozitive cu albastru Alcian.

Fig. 3 – Alcianx40 - Mucinuous masses stained positive with Alcian blue stains

dermoid, hidrocistomul apocrin, carcinomul sebaceu, carcinomul spino-celular, melanomul amelanotic, pilomatrixomul.

S-a practicat biopsie excizională cu examen histopatologic ce a decelat tumora formată din celule predominant bazaloide, cu citoplasma PAS+, în travee anastomozate, plaje, cordoane și grupuri de celule izolate, marcat pleomorfism nuclear și numeroase mitoze atipice intratumoral; arii de diferențiere adenoidă; invazie în dermul profund cu interesarea joncțiunii dermo-hipodermice și a limitei profunde de rezecție; zone de necroză tumorală; marcat infiltrat inflamator polimorf și marcată reacție desmoplazică intra și peritumorală evidențiată la colorația Albastru alcian prin prezența de lacuri întinse de mucus, epidermal supraiacent cu arii de atrofie și ștergere a reliefului dermului papilar; fără conexiuni între epiderm și proliferarea tumorală.

Nu s-au efectuat teste de imunohistochimie.

Pe baza rezultatului histopatologic, s-a realizat diagnosticul diferențial între carcinomul mucinos cutanat primar și metastaza cutanată a adenocarcinomului (AC) mucinos. Pacientul a fost îndrumat către clinica de medicină internă pentru a i se efectua investigațiile suplimentare. Investigațiile sistemice pentru a găsi o eventuală tumoră malignă cu o altă localizare au fost: radiografia toracică, ecografie abdominală și tiroidiană, CT abdominal, endoscopie digestivă

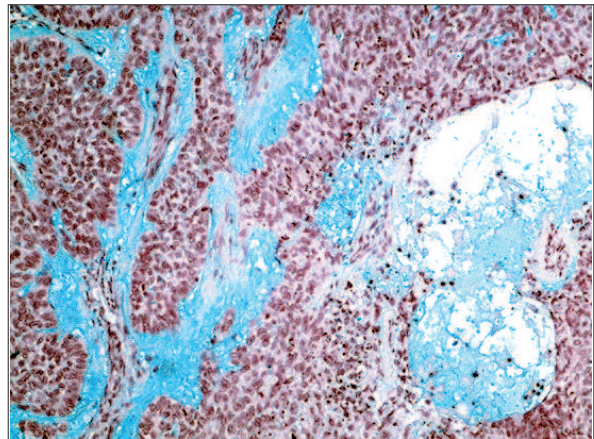


Fig. 4 – Alcianx100 – Pleomorfism nuclear și numeroase mitoze atipice intratumoral prezente; marcat infiltrat inflamator polimorf și marcată reacție desmoplazică intra și peritumorală evidențiată la colorația Albastru Alcian prin prezența de lacuri întinse de mucus, epidermal supraiacent cu arii de atrofie și ștergere a reliefului dermului papilar.

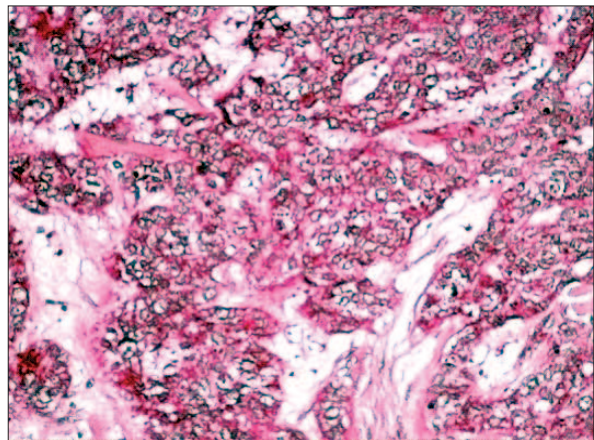


Fig. 5 – PASx100 – Prezența lacurilor întinse de mucus PAS+. În unele părți, celulele tumorale sunt organizate în cuiburi de glande de mici dimensiuni.

Fig. 5 – PASx100 – Mucinuous masses stained positive with periodic acid-Schiff. In some parts tumour cells were organized into small-sized glands

acid-Schiff and Alcian blue stains. In some parts tumour cells were organized into small-sized glands. The cells had centrally placed round nuclei with a moderate amount of cytoplasm. The nuclei showed a marked degree of pleomorphism, vesicular chromatin, small nucleoli and multiple mitosis.

superioară și inferioară, două teste hemocult consecutive negative, iar nivelul antigenului specific al prostatei (PSA) și antigenul carcinoembrionar (CEA) au fost în limite normale.

S-a stabilit diagnosticul final de carcinom mucinos cutanat primar pe baza examenului histopatologic și a investigațiilor sistemice efectuate.

S-a reintervenit în clinica de chirurgie practicându-se rezecția chirurgicală a tumorii în limite de siguranță oncologică (până la nivelul planului muscular, cu margini de siguranță de 1.5 cm).

Pacientul rămâne în evidența clinicii noastre, fără semne de recidivă la 18 luni de la intervenție, excizia în limite oncologice fiind cea mai bună conduită terapeutică, cu atât mai mult cu cât datele din literatură descriu o rată de recurență locală de 30%.

Discuții

Carcinomul mucinos cutanat primar este acceptat ca fiind o tumoră ce derivă din glandele sudoripare, clasificat ca o tumoră malignă, cu diferențiere apocrină și ecrină[2]. CMCP este mai frecvent întâlnit la sexul masculin și apare de obicei la vârste cuprinse între 50 și 70 de ani. Din punct de vedere anatomic, tumora se întâlnește cu predilecție la nivelul capului și gâtului, pleoapa fiind localizarea preponderentă a acesteia în 41% din cazuri[3]. Alte localizări descrise sunt scalpul(17%), fața(14%), axila(9%), torace/abdomen(7%), gât(2%), ureche(1%)[3,5]. Mendoza și Helwig au demonstrat prima descriere contemporană a acestei tumori cu localizare la nivelul pleoapei. Mai târziu, Wright și Font au publicat cel mai mare studiu efectuat incluzând 21 de cazuri de CMCP al pleoapei.

Datorită rarității acestei tumori, un diagnostic cert nu poate fi făcut până nu au fost efectuate investigații suplimentare ce au exclus tumora malignă primară cu o localizare viscerală care produce mucină și poate metastaza la nivelul cutanat, cum ar fi cea de la nivelul sânelui, tractului gastro-intestinal, plămâni, rinichi, ovar, pancreas și prostată. Leziunile metastatice cu origine la nivelul sânelui sau colonului sunt predispuse frecvent să mimeze carcinomul mucinos al pielii[4].

We couldn't do the immunohistochemical analysis.

Based on histopathological findings, a differential diagnosis between primary mucinous carcinoma of the skin and metastatic mucinous adenocarcinoma was offered.

Systemic investigations to search for a primary tumor else where were negative and included: chest X-ray, ultrasonography of the thyroid gland, abdomen, total body computer tomograph and upper and lower gastrointestinal endoscopy. Serum levels of prostate-specific antigen and carcinoembryonic antigen were normal. Two consecutive stool samples for faecal occult blood were also negative.

Based on the clinical history of a slow-growing mass of long duration and negative systemic work-up for a primary lesion else where, a diagnosis of primary mucinous carcinoma of the skin was made.

To ensure complete tumor removal, the patient underwent surgery (scar resection till the muscular layer- in an oncological safe manner) in surgery department.

He remains disease-free 18 months after surgical excision, surgery procedure appears to be a rational and effective treatment for this type of cutaneous tumour because of the high local recurrence rate (30% of cases).

Discussions

PMCS is accepted to be a tumor that originates from the deepest portion of the sweat glands, currently classified as a malignant one with apocrine and eccrine differentiation [2]. Primary mucinous carcinoma of the skin is slightly more common in men and occurs more frequently between the ages 50 and 70 years. Anatomically, it arises in the head and neck region, the eyelid being the most commonly affected (41% of cases). Additional locations include the scalp (17%), face (14%), axilla (9%), chest/abdomen (7%), neck (2%), ear (1%)[3,5]. Mendoza and Helwig provided the first contemporary report of mucinous carcinoma of the eyelid. Soon there after, Wright and Font published the largest study to date of mucinous carcinoma of the eyelid (21 cases), including 2 previously reported cases.

Due to its rarity, an affirmative diagnosis can't be made until further investigations have ruled out other primary malignancies of other organs that may produce mucin and metastasize to the skin, specifically, breast, lung, gastro-

Clinic, pacienții pot prezenta frecvent un nodul, chist, o papulă sau formațiune ulcerată mică, solitară, asimptomatică, cu o evoluție lungă de la 2-3 luni la câțiva ani. Nu există constatare clinică specifică pentru acest tip de tumoră, aspectul variind de la un pacient la altul. Impresia clinică inițială este cea a unui chist, carcinom bazo-celular, keratoacantom, naevus sau hidrocistom apocrin și în anumite circumstanțe diferențierea clinică include leziuni vasculare ca cele din sarcomul Kaposi[5].

CMCP rar metastazează, dar rata de recurență locală este mare (până la 30% din cazurile descrise în literatură). Metastazele regionale apar la o rată cuprinsă între 5-15%, iar cele la distanță între 2-7% la pacienții afectați. Pacienții descriu o evoluție lentă a leziunii de mai mulți ani, complet asimptomatică. Ocazional, tumorile foarte vechi sau cele agresive pot invada structurile adiacente[6]. Ipoteza cursului lent, benign al acestei tumori este corelată cu producția de mucină (ce se leagă de gradul înalt de diferențiere celulară a acesteia). Mai mult, prezența lacurilor întinse de mucus pot servi ca o barieră fizică în extinderea tumorii, făcând compresie pe stroma tumorală, împiedicând creșterea, inhibând sinteza de ADN și scăzând rata angiogenezei[8].

Deși prezentarea clinică a CMCP este non-specifică, examinarea histopatologică este patognomonică. Tumora este de obicei bine delimitată, cu insule mici sau tubuli ai celulelor epiteliale ce plutesc în mucină. Mucina e separată prin septuri fine de fibre de colagen și este pozitivă la colorația acid periodic Schiff (PAS), mucicarmina, albastru alcian la un pH de 2,5 și fier coloidal. Mucina a fost caracterizată ca și sialomucina, fiind și sialidazo-labilă. Celulele sunt mici, bazaloide, vacuolizate cu citoplasmă eozinofilică. Pleomorfismul celular și mitozele sunt rare[7].

Diagnosticul diferențial între metastaza cutanată a AC colo-rectal/sân sau cu o altă localizare sus-amintită și CMCP este dificil, examenul histopatologic fiind similar în ambele situații. Investigații suplimentare sunt necesare în vederea excluderii metastazei cutanate [7,8].

Testele de imunohistochimie pot facilita diagnosticul diferențial. Celule CMCP rămân pozitive pentru citokeratina (CK) 7 și negative

intestinal tract, kidney, ovaries, pancreas and prostate. Metastatic lesions from the breast or colon are most likely to mimic mucinous carcinoma of the skin.

Clinically, patients usually present with small, solitary, asymptomatic papules, nodules, cysts or ulcerated lesions that have been present from several months to years. There are no specific clinical findings that are particularly characteristic of mucinous carcinoma; the clinical appearance may vary from patient to patient. Initial clinical evaluation generally yields a differential diagnosis that includes epidermoid cyst, cystic basal cell carcinoma, keratoacanthoma, nevus or apocrine hidrocystoma and, in some instances, the clinical differential includes vascular lesions such as Kaposi sarcoma[5].

Tumors rarely metastasize, but the local recurrence rate is high (30% of cases). Regional metastasis occurs at a rate of 5 to 15 percent and distant metastasis occurs in only 2 to 7% of affected patients. Patients have been described who have had a lesion for many years without seeking treatment and yet still rarely experience symptoms. Occasionally, longstanding neoplasms or more aggressive tumors may invade into adjacent structures [6]. The generally benign, slow-growing course of mucinous carcinoma is hypothesized to be correlated with the production of mucin, which may correlate with a high degree of cellular differentiation. Additionally, the presence of copious amounts of mucin may serve as a physical barrier to spread, compressing the tumor stroma and restricting growth, as well as inhibiting DNA synthesis and, hence, decreasing the rate of angiogenesis [8].

Although the clinical presentation of mucinous carcinoma is nonspecific, the histologic and pathologic examination is very characteristic. Tumors are generally well circumscribed with small islands or tubules of epithelial cells floating in large pools of mucin. The mucin is separated by thin fibrocollagenous septa and is positively stained with periodic acid Schiff (PAS), mucicarmine, alcian blue at pH 2.5 and colloidal iron. The mucin has been characterized as sialomucin; it is however sialidase-labile. Cells are small, cuboidal and vacuolated with eosinophilic cytoplasm. Mitoses and cellular pleomorphism are rare. [7]

Differential diagnosis between PMCS and cutaneous metastasis particularly of gastrointestinal and breast origin is difficult to make, further investigations are required.

pentru CK 20, similar AC mucinos al sânului, dar diferite față de AC mucinos colo-rectal – CK7 negative și CK20 pozitive. Astfel, absența citokinei(CK) 20 exclude metastaza cutanată ce provine de la AC mucinos colo-rectal. Utilizarea CK7 și CK20 prin colorații imunohistochimice ne permite diagnosticarea a aproximativ jumătate din carcinoamele mucinoase cu localizare viscerală, facilitând diagnosticul final. Alte tumori CK7+ și CK20- ca AC de la nivelul plămânului sau vezicii biliare pot da de asemenea, metastaze cutanate. Acestea pot fi excluse prin investigații sistemice suplimentare și utilizarea altor colorații imunohistochimice specifice lor[9].

Utilizarea expresiei p63 prin imunohistochimie în diagnosticul CMCP este controversată deoarece și metastaze cutanate cu origine mamară și pulmonară pot exprima această proteină, investigațiile suplimentare adiționale fiind obligatorii. Cazuri de CMCP au fost găsite a fi estrogen, progesteron și GCFDP-15 pozitive [8,9]. Quereshi et al sugerează că pozitivarea tumorii cutanate pentru p63/CK5/6 ajută în excluderea metastazei cutanate cu origine mamară [8]. Într-o analiză complexă a metastazelor cutanate, Brownstein et al au descoperit că doar 6% dintre acestea erau localizate la nivelul capului și gâtului[10].

Tratamentul CMCP impune excizie chirurgicală locală. Datorită ratei de recidivă locală înaltă, excizia adecvată cu margini de siguranță oncologică (cel puțin 1cm) este recomandată. Au fost citate câteva cazuri tratate cu succes prin chirurgie Mohs, un caz descris, tratat cu succes prin chirurgie Mohs și utilizarea markerilor imunohistochimici cu greutate moleculară mică. Alte tratamente ca radio și chimioterapia nu sunt eficiente în cazul acestui tip de tumoră[7-10]. Pacienții sunt informați de importanța controlului periodic în ceea ce privește recurența locală sau apariția limfadenopatiilor regionale.

Concluzii

CMCP este o tumoră rară de natură malignă ce trebuie evaluată și tratată corect. Stabilirea cu certitudine a diagnosticului final se face prin examen histopatologic, investigații sistemice suplimentare, +/- teste de imunohistochimie, urmate de un tratament chirurgical radical cu

Immunohistochemical analysis of PMCS may help in differentiation of cutaneous metastases of internal neoplasm. The tumor cells of primary mucinous carcinoma stain positively for CK7 and negative for CK20, similar to breast cancer, but different from gastrointestinal adenocarcinoma which is CK7 negative and CK20 positive. Use of CK7 and CK20 immunostains thus allows approximately one-half of cases of mucinous carcinomas to be effectively eliminated from consideration. Other CK7-positive and CK20-negative tumors such as adenocarcinoma of the lung and gallbladder may metastasize to the skin; these can be differentiated from a primary skin form based largely on clinical investigation with potential assistance from other immunohistochemical stains [9].

The expression of p63 by PMCS and its diagnostic utility are controversial due to its presence also on cutaneous metastases of breast and lung adenocarcinoma, further systemic investigations being mandatory. Cases of primary mucinous carcinoma of the skin have been found to be estrogen receptor, progesterone receptor and GCFDP-15 positive. Quereshi et al suggest that finding an in-situ component of tumor that stains positive for p63 and CK5/6 can help to exclude metastatic mucinous breast carcinoma [8]. Brownstein et al found that only 6% were located on the head and neck region [10].

Treatment of mucinous carcinoma entails local excision. Because of the high rate of recurrence, adequate excision with generous margins (at least 1cm) is recommended. Several reports of successful treatment using Mohs micrographic surgery have been described; one successfully treated case used low-molecular weight immunostaining in the Mohs's sections. Other treatments, such as chemotherapy and radiation, generally are not employed in the management of these tumors [7-10]. Patients should be counseled about the importance of frequent follow-up, for evaluation for local tumor recurrence or development of regional lymphadenopathy.

Conclusions

PMCS is a rare malignant tumor which must be correct evaluated and treated. The practitioner establishes an accurate diagnosis based on histopathological findings, additional systemic investigations, +/- immunohistochemical analysis

marginii de siguranță oncologică sau chirurgie Mohs și un follow-up periodic[8,9].

De subliniat în cazul pacientului nostru, progresia lentă a leziunii, examenul clinic local nespecific, localizarea rară la nivelul fosei supraclaviculare și rezultatul histopatologic, toate fiind compatibile cu diagnosticul de CMCP. În plus, pacientul a fost complet investigat sistemic în clinica de medicină internă în vederea descoperirii unei malignități viscerale, dar rezultatele au fost negative. Rămâne în evidența clinicii noastre, la 18 luni de la excizia chirurgicală, fără semne de recidivă locală sau adenopatii regionale.

succeeded by radical surgical treatment and frequent follow-up [8,9].

Particularly in our case is to remark the progressive evolution of the lesion, the local clinical non-specific appearance, the supraclavicular area as localization and the histologic findings; all of these are consistent with the diagnosis of primary mucinous carcinoma of the skin. Further more, our patient underwent complete systemic evaluation for other internal malignancies that may manifest as metastatic disease to the skin, but the work-up was negative. He remains under our observation; no recurrence has been detected during follow-up period of 18 months.

Bibliografie/Bibliography

1. Weber PJ, Hevia O, Gretzula JC, Rabinovitz HC. Primary mucinous carcinoma, *J Dermatolog Surg Oncol* 1988, 14:170-2.
2. Pilgrim JP, Kloss SG, Wolfish PS, Heng MC. Primary mucinous carcinoma of the skin with metastases to the lymph nodes. *Am J Dermatopathol* 1985; 7:461-9.
3. Urso C, Bondi R, Paglierani M, Salvadori A, Anichini C, Giannini A. Carcinomas of sweat glands, report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:498-505.
4. Smith CC Metastazing carcinoma of the sweat-glands. *Br J Surg* 1955, 43 (177)80-84.
5. Breiting L, Christensen L, Dahlstrom K, Breiting V, Winther JF. Primary mucinous carcinoma of the skin: A population based study. *Int J Dermatol.* 2008; 47:242-5.
6. Karimpour DJ, Johnson TM, Kang S, Wang TS, Lowe L. Mucinous carcinoma of the skin, *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:323-6.
7. Aijthkumar TV, Nileena N, Abraham EK, James FV, Nair MK. Bone marrow relapse in primary mucinous carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:303-4.
8. Kelly Brent C, Koay J, Driscoll MS, Raimer SS, Colome-Grimmer MI. Report of a case: primary mucinous carcinoma of the skin, *Dermatol On J*, 14(6), 2008.
9. Papalás JA, Proia AD. Primary mucinous carcinoma of the eyelid, a clinicopathologic and immunohistochemical study of 4 cases and an update on recurrence rates; *Arch Ophthalmol* 2010; 128(9):1160-1165.
10. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumours of the skin. *Cancer.* 1972; 29:1298-307.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Delia Botezatu
Spitalul Clinic "Prof. Dr. Victor Babeș", București – Șoseaua Mihai Bravu nr 281;
e-mail: delia_botezatu@gmail.com

Correspondance address:

Delia Botezatu
Clinical Hospital "Prof. Dr. Victor Babeș", Bucharest – Mihai Bravu street, no 281;
e-mail: delia_botezatu@gmail.com