

(48)

Ocena wewnątrzgałkowych powikłań po terapii protonowej czerniaków naczyniówki

Evaluation of intraocular proton beam irradiation complications after choroidal melanoma treatment

Bożena Romanowska-Dixon^{1,2}, Anna Markiewicz^{1,2}, Beata Sas-Korczyńska³, Dominik Medoń², Tomasz Walasek³

¹ Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

³ Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
Dyrektor: prof. dr hab. Jerzy Jakubowicz

Abstrakt:

Cel: badanie przeprowadzono w celu oceny popromiennych powikłań wewnątrzgałkowych, które wystąpiły po protonowej terapii czerniaków błony naczyniowej.

Materiał i metody: badaniami objęto 105 pacjentów (grupa liczyła 48 kobiet i 57 mężczyzn) poddanych terapii protonowej czerniaka naczyniówki, leczonych na Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Średnia wieku wszystkich chorych wynosiła 52,3 roku (kobiet – 51,8 roku, mężczyzn – 52,6 roku).

Całkowita dawka promieniowania na guz to 60 cGy, była aplikowana w 4 frakcjach po 15 cGy (przez 4 kolejne dni). Ocenie poddano zależność wystąpienia powikłań od następujących czynników: wieku pacjenta, umiejscowienia czerniaka, wielkości guza – tj. jego wysokości (grubości), średnicy południkowej i równoleżnikowej podstawy, a także od czasu trwania obserwacji. Okres obserwacji wynosił od 5 do 57 miesięcy.

Wyniki: wewnątrzgałkowe powikłania popromienne zaobserwowano u 33 spośród 105 leczonych chorych – u 18 chorych pod postacią retinopatii, w tym 4 przypadki obrzękowej makulopatii. Neuropatię stwierdzono u 8 chorych, jaskrę wtórną u 6 chorych, pojawienie się zaćmy lub progresję zaćmy już istniejącej u 9 chorych, zespół suchego oka u 4 chorych i zakrzep żyły środkowej siatkówki u 1 chorego. Wykazano istotną statystycznie zależność między czasem obserwacji a wystąpieniem powikłań. Powikłania występowały częściej i były bardziej nasilone w miarę wydłużania się czasu obserwacji. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między występowaniem powikłań a wiekiem pacjenta, wysokością, średnicami równoleżnikową i południkową podstawy guza oraz jego umiejscowieniem.

Wnioski: każdy rodzaj radioterapii guzów wewnątrzgałkowych niesie ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych, to dotyczy także terapii protonowej.

Słowa kluczowe:

terapia protonowa, czerniak naczyniówki, popromienne powikłania.

Abstract:

Purpose: The aim of the research was to evaluate of intraocular complications after proton beam therapy of choroidal melanomas.

Material and methods: A total 105 patients (48 female and 57 male) from Department of Ophthalmology and Ocular Oncology of University Hospital in Cracow, who received proton beam radiation due to choroidal melanoma were enrolled. The mean age was 52.3 years (51.8 y. in females, 52.6 y. in males). Total irradiation dose was 60 cGy and it was applied in 4 fractions per 15 cGy (on 4 consecutive days). We evaluated the incidence of complications classifying patients by age, tumor location, tumor thickness, longitudinal and transversal basal diameter and follow-up period, which ranged between 5 and 57 months.

Results: Complications of intraocular irradiation were observed in 33 out of 105 treated patients. Retinopathy occurred in 18 cases, including 4 patients with macular edema. Neuropathy was confirmed in 8 patients, secondary glaucoma in 6 cases; we noted 9 cases of initial or progress existing cataract, 4 cases of dry eye syndrome and 1 patient with central retinal vein occlusion. A statistically significant positive correlation was demonstrated between the length of the follow-up period and the incidence of complications, which were more common and more severe with the longer follow-up period. There was no statistically significant correlation between the incidence of complications and patient's age, tumor location, tumor thickness as well as longitudinal and transversal basal diameter.

Conclusion: All forms of radiation therapy used in intraocular tumors are associated with some risk of complications; proton beam radiotherapy is not free of that risk, either.

Key words:

proton beam treatment, choroidal melanoma, radiation complications.

Wstęp

Najczęściej stosowaną metodą leczenia nowotworów wewnątrzgałkowych jest napromienianie. W ośrodkach onkologii

okulistycznej na świecie stosuje się dwie metody napromieniania: brachyterapię i/ lub radioterapię z zewnętrznego źródła. W brachyterapii są stosowane radioaktywne izotopy rutenu

(Ru-106), jodu (I-125) lub – rzadziej – innych pierwiastków. W radioterapii z zewnętrznego źródła najczęściej jest używana wiązka protonów (terapia protonowa). Miejscowe leczenie czerniaka naczyniówki, najczęstsze pierwotnego nowotworu wewnątrzgałkowego, napromienianiem przynosi dobre wyniki. Skuteczność leczenia brachyterapią lub terapią protonową przekracza 90%, ale różni się w zależności od wielkości guza, jego umiejscowienia, wieku pacjenta i innych czynników. Następstwem działania promieniowania jonizującego są nasilające się w czasie obserwacji popromienne powikłania: zespół suchego oka, zaćma, jaskra oraz retinopatia i neuropatia popromienna, które wpływają na utratę ostrości wzroku (1–9).

Ocenę stopnia zaawansowania zmian popromiennych i ich wpływu na ostrość wzroku zaproponowali Finger i wsp. w 2005 roku (10).

Cel

Badania przeprowadzono w celu oceny popromiennych powikłań wewnątrzgałkowych, które wystąpiły po protonowej terapii czerniaków błony naczyniowej. Przeprowadzono je, ponieważ dostępne dane na temat popromiennych powikłań i możliwości ich leczenia u chorych z tej grupy są nieliczne, a w podobnych badaniach prowadzonych wcześniej nieliczne były także grupy chorych.

Materiał i metody

Do badań włączono pacjentów poddanych terapii protonowej czerniaka błony naczyniowej leczonych na Oddziale Klinicznym Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie od lutego 2011 do lipca 2015 roku. Grupa badanych liczyła 105 chorych na czerniaka błony naczyniowej – 48 kobiet i 57 mężczyzn, średnia wieku wszystkich chorych wynosiła 52,3 roku (kobiet – 51,8 roku, mężczyzn – 52,6 roku). Całkowita dawka promieniowania obliczana na guz wynosiła 60 cGy i była aplikowana w 4 frakcjach (przez 4 kolejne dni). Analizowano zależność wystąpienia popromiennych powikłań od wieku pacjenta, umiejscowienia czerniaka, wielkości guza i jego wysokości (grubości), średnic południkowej i równoleżnikowej podstawy guza. Okres obserwacji wynosił od 5 do 57 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem następujących metod statystycznych: testu t-Studenta oraz testu istotności dla zmiennych skategoryzowanych – statystyka Chi² Pearsona.

Wyniki

Popromienne powikłania wystąpiły u 33 pacjentów (31,5%) leczonych radioterapią protonową z powodu czerniaka błony naczyniowej. Popromienną retinopatię rozpoznano u 18 chorych (17,1%), w tym u 4 chorych (3,8%) makulopatię obrzękową udokumentowaną wynikami badań optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT) i angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA). W okresie obserwacji popromienna neuropatia wystąpiła u 8 chorych (7,6%), wtórna jaskra u 6 chorych (5,7%), pojawienie się zaćmienia w soczewce lub progresję już istniejących stwierdzono u 9 chorych (8,6%) i z tego powodu 4 chorych operowano. U 1 chorego (0,9%) doszło do zakrzepu żyły środkowej siatkówki, a u 4 chorych (3,8%) wystąpił zespół suchego oka.

Nie wykazano statystycznie istotnej zależności wystąpienia popromiennych powikłań ($t = -1,12$ dla $\alpha = 0,26$) od wieku pacjenta (średnia wieku badanych, u których nie wystąpiły powikłania, wynosiła 51,32 roku, SD równe 14,1; a u badanych, u których powikłania wystąpiły – 54,5 roku, SD równe 10,8).

Nie wykazano także statystycznie istotnej zależności między umiejscowieniem czerniaka a wystąpieniem powikłań (Chi² Pearsona = 4,23, dla błędów $\alpha = 0,89$ i Chi²W = 4,35 dla błędów $\alpha = 0,88$).

U naszych badanych wielkość guza nie miała wpływu na wystąpienie powikłań.

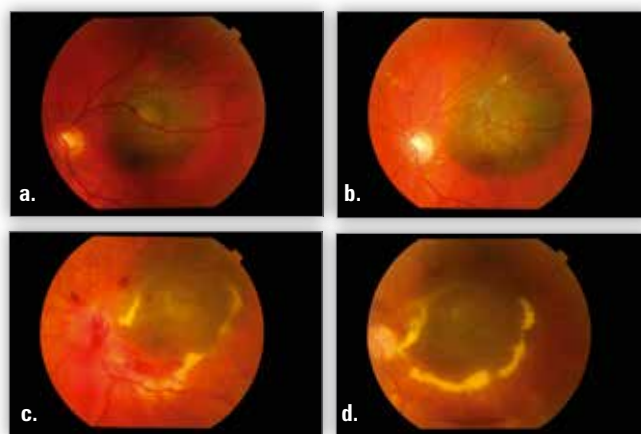
Analiza dotycząca wysokości (grubości) guza wykazała, że nie ma statystycznie istotnej różnicy (test $t = -1,69$ dla błędów $\alpha = 0,09$) między średnią wysokością guza u badanych, u których doszło do powikłań (4,30 mm, SD = 2,93), a jego wysokością u badanych, u których do powikłań nie doszło (średnia wysokość 3,47 mm, SD = 2,00).

Ocena stanu chorych, u których doszło do powikłań, wykazała, że różnica wartości średniej wielkości południkowej podstawy guza (10,92 mm, sd = 3,73) nie była istotna statystycznie (test $t = -0,49$ dla błędów $\alpha = 0,62$) w porównaniu do tej wartości u chorych, u których do powikłań nie doszło (średnia wysokość 10,54 mm, sd = 3,62).

Podobnie było w odniesieniu do średnicy równoleżnikowej. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy (test $t = -1,21$ dla błędów $\alpha = 0,23$) między wartościami średnich wielkości podstawy równoleżnikowej guza chorych, u których doszło do powikłań, a wartościami (9,71 mm, sd = 3,89) u chorych, u których do powikłań nie doszło (średnia wysokość 10,57 mm, sd = 3,89).

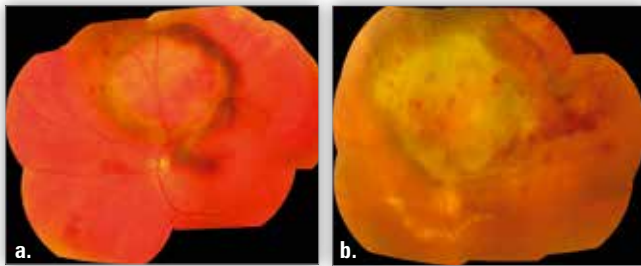
Wykazano statystycznie istotną różnicę między czasem obserwacji chorych z grupy z powikłaniami a czasem obserwacji chorych z grupy bez powikłań ($t = -4,17$ dla błędów $\alpha = 0,0001$).

Średni czas obserwacji chorych, u których rozpoznano powikłania, był statystycznie dłuższy (29,93 miesiąca, SD = 16,5).



Ryc. 1. Początkowe zmiany popromienne w tylnym odcinku gałki ocznej i ich ewolucja u chorego po terapii protonowej w 4-letnim okresie obserwacji (a. – stan przed leczeniem, b. – po roku leczenia, c. – po 2,5 roku leczenia, d. – po 4 latach leczenia).

Fig. 1. Early post-radiation lesions within the posterior segment and their evolution following proton therapy in a 4-year follow-up (a. – baseline status, before treatment, b. – at 1 year after treatment, c. – at 2.5 years after treatment, d. – at 4 years after treatment).



Ryc. 2. Początkowe zmiany popromienne u 38-letniego chorego po roku od ukończenia terapii (a. – stan przed leczeniem, b. – stan po leczeniu).

Fig. 2. Early post-radiation lesions within the posterior segment and their evolution following proton beam therapy in a 38-year-old male (a. – baseline status, before treatment, b. – at 1 year after treatment).

od czasu obserwacji chorych, u których powikłań nie rozpoznano (średni czas 18,41 miesiąca, SD = 11). Pierwsze powikłania rozpoznano średnio po upływie 6 miesięcy od zakończenia radioterapii protonowej (ryc. 1, ryc. 2.).

Omówienie

Popromienne retinopatia i makulopatia początkowo były rozpoznawane w 10–63% oczu (1, 2, 4–9). Według wyników badań COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study) stwierdzono ich obecność aż w 90,7% oczu z czerniakiem naczyniówki leczonych brachyterapią I-125 (11). Są najczęstszą przyczyną utraty wzroku po radioterapii. Po raz pierwszy popromienna retinopatia została opisana przez Stallarda w 1933 roku (12). Jest to powoli postępująca waskulopatia okluzyjna, a na jej obraz kliniczny składają się: obrzęk siatkówki, przesięki, krwawienia, ogniska waciaste, mikrotętniaki, teleangiektazje, obszary awaskularne oraz neowaskularyzacja na powierzchni siatkówki, a następnie w ciele szklistym i w tęczęwce. Badania FA wykazały jej duże podobieństwo do cukrzycowej retinopatii (13, 14). Opisywano też zamknięcia naczyń siatkówki, zator tętnicy lub zakrzep żyły centralnej siatkówki. W analizowanym przez nas materiale do zakrzepu żyły środkowej siatkówki doszło u 1 chorego, u którego napromieniany guz był usytuowany w oku lepiej widzącym. W drugim oku tego chorego utrzymywało się widzenie resztkowe z powodu przebytego 3 lata wcześniej zakrzepu żyły środkowej siatkówki. U naszego pacjenta zastosowaliśmy doszkliskowe iniekcje octanu triamcynolonu, to spowodowało znaczną poprawę funkcji. Caminal i wsp. leczyli 12 oczu z popromienną retinopatią, stosując doszkliskowy implant dexametazonu (Ozurdex), i uzyskali poprawę stanu anatomicznego i funkcji lezonego oka (15).

Popromienne powikłania mogą się pojawić już po upływie 6 miesięcy od napromienienia, i zwykle nie później niż po 24 miesiącach od zakończenia leczenia. Czynniki ryzyka wystąpienia popromiennej retinopatii i makulopatii są: umiejscowienie lezonego guza w pobliżu plamki, w tylnym biegunie oka, wielkość guza i dawka promieniowania obliczona na podstawie guza. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są cukrzyca lub systemowa chemioterapia (4).

Większość guzów, które poddaliśmy terapii protonowej, była usytuowana w tylnym biegunie. Ponieważ można dokładnie określić napromienianą w terapii protonowej objętość, leczeniu poddaliśmy tylko guz z niewielkim marginesem. Takie

postępowanie umożliwia oszczędzenie zdrowych tkanek otaczających guz, w tym plamki i tarczy nerwu wzrokowego. To może powodować zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań, a w konsekwencji wpływać na zachowanie lepszej funkcji lezonego oka w porównaniu do brachyterapii.

Dzięki zastosowaniu wiązki protonów rozkład dawki był równomierny w całej objętości guza, to mogło zmniejszyć liczbę powikłań.

W naszym materiale przeważały guzy małe i średnie, stosowane dawki promieniowania były niskie (również w otaczających guz tkankach), niewątpliwie powoduje to mniejszą liczbę powikłań niż w przypadku leczenia guzów dużych.

Powyżej wymienione czynniki mogły mieć wpływ na to, że nie wystąpiła statystyczna zależność między liczbą powikłań a umiejscowieniem, wielkością i największymi średnicami południkową i równoleżnikową podstawy guza.

Popromienna retinopatia o niewielkim nasileniu zmian postępuje zwykle powoli i ostrość wzroku może być stosunkowo długo (wiele lat) użyteczna, jeśli tylko nie nastąpi uszkodzenie obszaru plamki.

W naszym materiale wykazano statystycznie istotną różnicę między czasem obserwacji badanych, u których doszło do powikłań ($t = -4,17$ dla błędu alfa = 0,0001), a czasem obserwacji badanych, u których do powikłań nie doszło.

Średni czas obserwacji badanych, u których doszło do powikłań, był statystycznie dłuższy (29,93 miesiący z SD=16,5) od czasu obserwacji badanych, u których powikłania nie wystąpiły (18,41, SD = 11). Pierwsze powikłania pojawiły się średnio po 6 miesiącach od zakończenia terapii protonowej.

Spostrzeżenia innych badaczy potwierdzają narastanie liczby popromiennych powikłań i stopnia ich ciężkości w okresie obserwacji.

U części chorych dochodzi do obrzęku siatkówki centralnej i konieczne jest leczenie makulopatii. Po napromienianiu guza dużymi dawkami częściej występuje neowaskularyzacja siatkówki i ciała szklistego, która może być z różnym efektem leczona fotokoagulacją, iniekcjami preparatów przeciw śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń (anty-VEGF, anti Vascular Endothelial Grow Factor – anti-VEGF) i/lub triamcynolonu i – w wybranych przypadkach – witrektomią.

Nie ma konkretnych wskazań dotyczących leczenia popromiennej retinopatii i makulopatii. Popromienną retinopatię porównuje się do retinopatii cukrzycowej. W leczeniu retinopatii cukrzycowej stosuje się laserokoagulację siatkówki, doszkliskowe iniekcje preparatów przeciw śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń, którego poziom istotnie wzrasta i jest przyczyną rozwoju neowaskularyzacji. W leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki wykorzystuje się przeciwzapalne oddziaływanie kortykosteroidów podawanych w postaci iniekcji doszkliskowych. Pojedyncze doniesienia dotyczące leczenia popromiennej retinopatii i makulopatii oparte są również na ww. metodach. Jest to uzasadnione, ponieważ istotną rolę w rozwoju popromiennej retinopatii odgrywa niedokrwienie. W 2007 roku Finger i wsp. opublikowali doniesienie o zastosowaniu bewacyzumabu (Avastinu), preparatu anty-VEGF, podawanego w doszkliskowych iniekcjach (17). Podobnie Mason i wsp. stosowali doszkliskowo bewacyzumab, ta terapia spowodowała, że u 50% chorych obrzęk plamki ustąpił w ciągu 6 tygodni i pojawił się ponowne

w ciągu 4-miesięcznej obserwacji (18). Ustąpieniu obrzęku nie zawsze towarzyszyła poprawa funkcji oka, a jeśli towarzyszyła, była niewielka.

W 2005 roku Shields i wsp. opublikowali pracę nt. zastosowania triamcynolonu podawanego w doszkliskowych iniekcjach w leczeniu powstałego po brachyterapii obrzęku płamki (16). Uzyskali oni poprawę ostrości wzroku u 68% chorych w ciągu 1 miesiąca obserwacji, lecz stopniowo pogarszała się ona w następnych miesiącach (po 3 i 6 miesiącach obserwacji). Podobne zjawisko obserwowaliśmy u naszych chorych. W przypadku zastosowania takiego sposobu leczenia należy pamiętać o zwiększonym ryzyku rozwoju zaćmy i jaskry posterooidowej.

U naszych pacjentów leczonych bevacyzumabem lub octanem triamcynolonu również zaobserwowaliśmy poprawę funkcji oka i czasowe ustąpienie obrzęku płamki. Stwierdziliśmy jednak, podobnie jak inni badacze, że korzystny efekt leczenia jest przemijający i pomimo podawania kolejnych iniekcji doszkliskowych powikłania nasilają się i postępuje pogorszenie funkcji oka.

Gorsze wyniki leczenia od uzyskiwanych za pomocą podobnych metod w retinopatii cukrzycowej można tłumaczyć większymi uszkodzeniami popromiennymi i bardziej nieodwracalnym procesem zamykania się naczyń w porównaniu z patomechanizmem zmian cukrzycowych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że każdy rodzaj radioterapii guzów wewnątrzgałkowych niesie ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych i dotyczy to także terapii protonowej. Niemniej jednak ze względu na znaczne ograniczenie napromienianego obszaru można oczekiwać, że w przypadku wykorzystania do leczenia nowotworów wiązki protonów zarówno częstość popromiennych powikłań, jak i ich nasilenie będą mniejsze.

Piśmiennictwo

- Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ: *Radiation retinopathy*. Ophthalmology. 1982; 89: 1494–1501.
- Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA: *Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma*. Ophthalmology. 2010; 117: 1005–1012.
- Romanowska-Dixon, Markiewicz A: *Jaskra następcza po brachyterapii u chorych z czerniakiem naczyniówki i ciała rzęskowego*. Okulistyka 2008; XI: 60–64.
- Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM: *Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation*. Ophthalmology. 1999 Aug; 106(8): 1571–1577; discussion 1577–1578.
- Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT: *Long term results of iodine-125 radiation of uveal melanoma*. Ophthalmology. 1992; 99: 767–774.
- Summamen P, Immonen I, Kivela T, Tommila P, Heikonen J, Tarkkanen A: *Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma*. Brit J Ophthalmol. 1996; 80: 732–739.
- Markiewicz A, Romanowska-Dixon B: *Proton radiation therapy of eye neoplasms*. 145–154, ISBN 978-83-7430-400-0, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2015. Rozdział książki: Innovative Technologies in Biomedicine, edycja Figiel H, Undas A, Gajos G.
- Sas-Korczyńska B, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Pluta E: *Preliminary results of proton radiotherapy for choroidal melanoma - the Kraków experience*. Contemp Oncol. (Pozn) 2014; 18(5): 359–366. DOI:10.5114/wo.2014.42233
- Romanowska-Dixon B, Pogrzebielski A, Bogdali A, Markiewicz A, Swakoń J, Olko P i wsp.: *Radioterapia protonowa czerniaka błony naczyniowej – wstępne wyniki leczenia/ Proton beam radiotherapy of uveal melanoma—preliminary results*. Klin Oczna. 2012; 114(3): 173–179.
- Finger PT, Kurlı M: *The Finger Classification of Radiation Retinopathy*. Br J Ophthalmol. 2005; 89: 730–738.
- Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T: *Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas*. Ophthalmology. 2004 Sep; 111(9): 1768–1777.
- Stallard HB: *The histological appearances of an eye successfully treated by diathermy for retinal detachment. Fatal termination from pulmonary thrombosis on the nineteenth day after operations*. Br J Ophthalmol. 1933 May; 17(5): 294–297.
- Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD: *Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review*. Br J Ophthalmol. 1991 Oct; 75(10): 629–632.
- Gass A, Flammer J, Linder L, Romero SC, Gasser P, Haefeli WE: *Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997 Oct; 235(10): 634–638.
- Caminal JM, Flores-Moreno I, Arias L, Gutiérrez C, Piulats JM, Català J, et al.: *Intravitreal dexamethasone implant for radiation maculopathy secondary to plaque brachytherapy in choroidal melanoma*. Retina. 2015 Sep; 35(9): 1890–1897. doi: 10.1097/IAE.0000000000000537.
- Shields CL, Demirci H, Dai V, Marr BP, Mashayekhi A, Materin MA, et al.: *Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma*. Retina. 2005 Oct-Nov; 25(7): 868–874.
- Finger PT, Chin K: *Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (avastin) for radiation retinopathy*. Arch Ophthalmol. 2007 Jun; 125(6): 751–756.
- Mason JO 3rd, Albert MA Jr., Persaud TO, Vail RS: *Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma*. Retina. 2007 Sep; 27(7): 903–907.

Praca wpłynęła do Redakcji 23.02.2016 r. (KO-00057-2016)
Zakwalifikowano do druku 07.01.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
Oddział Kliniczny Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: romanowskadixonbozena1@gmail.com