

(23)

Przerzuty nowotworów litych do narządu wzroku. Charakterystyka częstości występowania i lokalizacji ognisk pierwotnych

Ocular metastases of solid extraocular tumours. Frequency of ocular metastases and localization of primary foci

Katarzyna Królewska¹, Olgierd Palacz¹,
Stanisław Zajączek²

¹Z Katedry i Kliniki Okulistyki (WS) Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Olgierd Palacz

²Z Zakładu Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Summary: The aim of this paper is, to characterize ocular metastases of solid extraocular tumors and analyze the frequency and localization of their primary sites, according to literature data of 1967- 2002 years. The most common source of this metastases are breast, lung and prostate cancers in adults and neuroblastoma in children. Practically used diagnostic ways of ocular metastases in many cases omit histopathology investigation and for this reason in some cases, particularly with coexistence of hereditary cancer predisposition, second primary tumors may be misdiagnosed, as the distant - time ocular metastases.

Słowa kluczowe: przerzuty nowotworowe do narządu wzroku, częstość, lokalizacja ogniska pierwotnego, nowotwory dziedziczne.

Key words: ocular metastases, frequency, localization of primary foci, hereditary cancers.

Przerzuty nowotworów do gałki ocznej uważa się za najczęstsze guzy wewnątrzgałkowe u dorosłych, stanowią zatem znaczący problem w praktyce okulistycznej (3,6). Mimo to do niedawna przerzuty nowotworów do narządu wzroku oceniano jako rzadkie i wciąż jeszcze są one rzadko wykrywane, a ich rzeczywista częstość w stosunku do ogólnej liczby zachorowań na nowotwory nie została ostatecznie określona. Jest to spowodowane m. in. trudnościami diagnostycznymi wynikającymi z niecharakterystycznych objawów, traktowaniem zmian ocznych u chorych z rozszanym procesem nowotworowym jako drugoplanowych oraz pomijaniem dokładnego badania narządu wzroku w rutynowych procedurach sekcyjnych.

Pierwsi przerzuty nowotworowe do oka opisali Horner w 1864 r. i Perl w 1872 r. (cyt. wg 1,7). Lemoine i Mc Leod w 1936 r. dokonali przeglądu 229 opublikowanych dotąd przypadków przerzutów do narządu wzroku (p. d. n. w.); liczbę tę podwyższył do ~300 Greear w 1950 r. (cyt. wg 6). W 1967 r. Albert i wsp. opisali dalszych 213 przypadków p. d. n. w. z lat 1950-1967, rozpoznając je u 2,3% chorych z uogólnioną chorobą nowotworową (1). Największe dotąd serie p. d. n. w. opisali na podstawie *USA Registry of Ophthalmic Pathology at the Armed Forces Institute of Pathology* Hart – 133 najwcześniej zarejestrowanych pacjentów (cyt. wg 15) oraz Ferry i Font – dalszych 227 chorych tego rejestru z lat 1958-

1974 (6). 420 chorych z przerzutami zlokalizowanymi wyłącznie w naczyniówce, leczonych w latach 1974-94 w Ocular Oncology Service et Wills Eye Hospital Philadelphia PA., opisali Shields i wsp. (15). Trzy ostatnie wyżej wymienione publikacje wskazują wyraźnie, że proces tworzenia się przerzutów w narządzie wzroku zachodzi częściej niż pierwotnie sądzono. W piśmiennictwie polskim opublikowano niewielką liczbę przypadków p. d. n. w. (8,11,19).

W materiale sekcyjnym częstość występowania p. d. n. w. wydaje się wyższa niż stwierdzana przyżyciowo. W badaniu gałek ocznych chorych zmarłych z powodu uogólnionego procesu nowotworowego Bloch i Gartner stwierdzili przerzuty wewnątrzgałkowe u 10% chorych (3). Nelson i wsp. przeprowadzili prospektywną analizę z badaniem sekcyjnym gałek ocznych w ciągłej grupie chorych zmarłych z powodu choroby nowotworowej w latach 1973-1982 w Duke University Medical Center. W badaniu histopatologicznym *post mortem* 716 oczu stwierdzili oni przerzuty do gałki ocznej u 9,3% chorych (cyt. wg 7). Elliasi-Rad i wsp., oceniając gałki oczne pobrane od zmarłych dla Wisconsin Eye Bank w latach 1988-1993, rozpoznali histopatologicznie przerzuty nowotworowe u 12,6% pacjentów (cyt. wg 18).

Izolowane przerzuty do powiek wydają się rzadsze niż do gałki ocznej. Częstość ich występowania szacuje się na blisko 1% wszystkich zmian złośliwych powiek.

Piśmiennictwo autor/ rok Literature author/ year	Ognisko pierwotne nowotworu/ Cancer primary focus															
	rak sutka breast cancer		rak płuca lung cancer		czerniak złośliwy skóry malignant melanoma of the skin		nowotwory przewodu pokarmowego tumours of the gastrointestinal tract		rak prostaty prostate cancer		rak nerki kidney cancer		inne nowotwory* other tumours*		o.p.n.cancer primary focus unknown	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Albert D.M. i wsp./ 1967	7	70	2	20	-	-	-	-	1	10	-	-	-	-	-	-
Bloch R.S., Gartner S./ 1971	28	67,8	3	10,7	-	-	1	3,6	1	3,6	1	3,6	3	10,7	-	-
Ferry A.P., Font R.L./ 1974	227	40	66	29,5	-	-	8	3,5	3	1	9	4	10	4	41	18
Stephens R.F., Shields J.A./ 1979	70	65	10	14	3	4	3	4	-	-	1	1	2	3	6	9
Freedman M.L., Folk J.C./ 1987	112	49	16	14,3	5	4,5	7	6,3	4	3,5	1	1	15	13,4	9	8
Shields C.L. i wsp. / 1988	34	53	2	6	1	3	2	6	6	17	-	-	1	3	4	12
Goś R. i wsp. / 1993	7	57	2	29	-	-	-	-	1	14	-	-	-	-	-	-
Char D.H. i wsp. / 1997	31	29	1	3,2	6	19,4	1	3,2	2	6,5	1	3,2	5	16,1	6	19,4
Shields C.L. i wsp./ 1997a	36	36,1	4	11,1	2	5,5	2	5,5	3	8,3	1	3	3	8,3	8	22,2
Shields C.L. i wsp./ 1997b	420	47	90	21,4	9	2	18	4,2	9	2	9	2	16	4	73	17,4
Krzysztofik Z. i wsp. / 1998	17	53	4	23	-	-	2	12	-	-	-	-	2	12	-	-
Składzień J. / 2000	9	33,3	1	11,1	-	-	1	11,1	-	-	-	-	4	44,5	-	-
Shields J.A. i wsp./ 2000	30	43	8	27	-	-	1	3	1	3	1	3	-	-	6	20
Shields J.A. i wsp./ 2001	100	53	8	8	6	6	5	5	12	12	5	5	4	4	7	7
Holland D. i wsp./ 2003	20	40	2	10	-	-	3	15	2	10	-	-	4	20	1	5
Fahmy P. i wsp./ 2003	76	29	18	23,7	11	14,5	13/17,1 (dane nie uwzględnione w podsumowaniu)						5	6,6		
Ogółem	1227	46,5	237	19,3	43	3,5	54	4,4	45	3,7	29	2,6	69	5,6	166	13,5

Tab. I. Pochodzenie p. d. n. w. w materiale opublikowanych dotąd serii pacjentów (1,3,6,20,7,13,8,4,14,15,11,19,16,17,9,5).

Tab. I. Origin of the ocular metastases in the published cases (1,3,6,20,7,13,8,4,14,15,11,19,16,17,9,5).

N – liczebność grupy badanej; number of individuals

*inne nowotwory – rak jajnika, trzonu macicy, jądra, trzustki, krani, tarczycy, zatoki szczękowej, pęcherza moczowego, ślinianki, dróg żółciowych, rakowiak, chłoniak, czerniak naczyńiówki, mięsak, neuroblastoma

*others tumours – carcinoma of the ovary, uterus, testis, pancreas, larynx, thyroid, maxillary sinus, urinary bladder, salivary gland, cholangiocarcinoma, carcinoid, lymphoma, melanoma of the choroid, sarcoma, neuroblastoma.

Rzeczywisty odsetek pojawiania się przerzutów w oczodole u pacjentów z chorobą nowotworową również nie jest znany, jednakże – jak podają Goldberg i wsp. – częstość ich wykrywania rośnie (cyt. wg 17). W materiale Alberta i wsp. wystąpiły one (podobnie jak przerzuty do gałki ocznej) u około 2,5% z 213 chorych z nowotworami (1). Bloch i Gartner, badając sekcyjnie serię 230 chorych zmarłych z powodu uogólnionej choroby nowotworowej, stwierdzili przerzuty do oczodołu u 14% pacjentów (3). W materiale 227 przypadków p. d. n. w. opisanych przez Ferriego i Fonta przerzuty w oczodole stanowiły 12% (6). Spośród różnych rozpoznawanych guzów oczodołu przerzuty stanowią 1-13%. Wzajemny stosunek częstości przerzutów do gałki ocznej i przerzutów do oczodołu jest określany przez Shieldsa i wsp. jako 1-8: 1 (13), a później przez Goldberga i wsp. jako 2,3-8: 1 (cyt. wg 17).

Wymienione prace wyjątkowo tylko spełniają rygorystycznie kryteria ciągłych serii pacjentów z przerzutami nowotworów, u których stosowano jednakowe postępowanie diagnostyczne wraz z weryfikacją histopatologiczną (15). Do chwili obecnej nie ustalono ujednoczonych standardów wymaganych do rozpoznania i rejestracji p. d. n. w. Rzadko też obecność p. d. n. w. decyduje o podstawowych mechanizmach przebiegu choroby i losach chorego, zatem tylko wyjątkowo są one przedmiotem specjalnych poszukiwań sekcyjnych (11). Tym samym brak dotąd szerszych danych konfrontujących zgodność rozpoznania p. d. n. w. *in vivo* i *post mortem*, a zatem rzeczywista częstość występowania p. d. n. w. nie jest jeszcze ostatecznie ustalona.

Nie wszystkie występujące u człowieka nowotwory, nawet te o stosunkowo długim przebiegu choroby, jak guzy tarczycy czy krtani, dają przerzuty do oka. Na przykład w materiale Shieldsa i wsp. spośród 420 pacjentów z przerzutami do naczyńówki tylko u 0,48% tych chorych odnotowano przerzuty raka tarczycy mimo jej stosunkowo długotrwałego procesu chorobowego, bliskiego położenia, obfitego unaczynienia i częstego występowania nowotworów w tym narządzie. Natomiast przerzuty raka sutka stanowiły aż 47% wszystkich obserwowanych p. d. n. w. (15). Sugeruje to, że mechanizmy prowadzące do preferencyjnego lokalizowania się właśnie w oku przerzutów różnych nowotworów dalece wykraczają poza prosty mechanizm hemodynamiczny, a częstość występowania p. d. n. w. guzów pierwotnie zlokalizowanych w różnych narządach nie jest bezpośrednim wykładnikiem zależności anatomicznych (odległość, połączenia naczyniowe itp.). Tab. I przedstawia pochodzenie p. d. n. w. w materiale opublikowanych dotąd serii pacjentów.

Dane te wskazują, że przerzuty do narządu wzroku obserwuje się najczęściej w przebiegu raka sutka. Stanowi on punkt wyjścia niemal połowy wszystkich opisanych w zestawieniach seryjnych p. d. n. w. Drugie co do częstości w większości zestawień są nowotwory płuc. Wyjątkiem są dane opublikowane przez Shieldsa C. L. i wsp. (13) oraz Shieldsa J. A. i wsp. (17) – w których drugie pod względem częstości są nowotwory prostaty – a także serie Chara i wsp. (4) oraz Hollanda i wsp. (9), w których drugimi co do liczebności są przerzuty czerniaka skóry i nowotworów przewodu pokarmowego. Proces nowotworowy o niezidentyfikowanym ognisku pierwotnym jest punktem wyjścia od 5-6,6 do 22,2% opisanych w cytowanych opracowaniach p. d. n. w. (9,5,14). Jedynie serie o małej liczebności grupy badanej (7-28 pacjentów) nie zawierają takich chorych (1,3,8,11,19). Kategoria złożona z różnych, niekiedy rzadkich guzów, jest pierwotnym ogniskiem dla

czwartej co do częstości grupy p. d. n. w. Opisano je ogółem w 6% przypadków, jedynie Składzień odnotował je u czworga z 9 chorych z przerzutami do oczodołu (19). Pozostałe lokalizacje ognisk pierwotnych wykazują małą powtarzalność częstości występowania w analizach różnych autorów. Wysoką częstość ogólną umiejscowienia ogniska pierwotnego w przewodzie pokarmowym wymieniają Krzystolik i wsp., odnotowując w swoim materiale 12% takich przypadków (11). Nie znajduje to jednak odzwierciedlenia w zbiorczej analizie materiału wszystkich autorów, gdzie guzy te stanowią tylko 4,4% ognisk pierwotnych, zajmując piątą co do częstości pozycję, wyprzedzają jednak guzy nerki, prostaty i czerniaka skóry. Niektóre nowotwory charakteryzują się preferencyjnym występowaniem u jednej tylko płci. Płeć jest zatem dodatkowym czynnikiem wpływającym na charakterystykę częstości rozpoznawania przerzutów do oka. Nowotwory dające najczęściej przerzuty do narządu wzroku u kobiet i mężczyzn zestawiono w tab. II.

Zwiększona skłonność raka sutka do tworzenia przerzutów w narządzie wzroku w porównaniu z innymi nowotworami wynika najprawdopodobniej z tego, że rak sutka jest nowotworem częstym, o stosunkowo długim przebiegu choroby (2). Badania własne sugerują, że może istnieć związek pomiędzy występującą u części chorych dziedziczną predyspozycją do raka sutka a preferencyjnym występowaniem przerzutów tego nowotworu w narządzie wzroku (10). Odsetek przerzutów w gałce ocznej u pacjentów zmarłych z powodu raka sutka waha się od 8,3% do 36,5% (4).

Stosunkowo często u chorych z p. d. n. w. nie udaje się ustalić lokalizacji nowotworu pierwotnego. Przypadki takie stanowią np. 18,5% pacjentów serii Ferriego i Fonta (6) oraz 17% chorych serii Shieldsa i wsp. (15), a w opracowaniu przeglądowym Goldberga dotyczącym guzów oczodołu – 11% przypadków (cyt. wg 17). Rozpoznanie p. d. n. w. nierzadko stawiane jest wtedy również bez oceny histopatologicznej przerzutu, sugerującej typ i pochodzenie guza macierzystego. Często jest ono jedynie negatywnym wynikiem poszukiwań przeprowadzonych różnymi metodami diagnostycznymi w potencjalnie wyjściowym narządzie. W praktyce klinicznej często postępowanie takie przyjmuje się za wystarczające w różnicowaniu z powtórny debiutem nowotworowym, który jest cechą wysoce charakterystyczną dla dziedzicznej predyspozycji do nowotworów.

Lokalizacja i typ pierwotnych nowotworów dających przerzuty do narządu wzroku są inne u dorosłych i u dzieci. U dorosłych pacjentów większość guzów przerzutowych stanowią raki, natomiast u dzieci najczęstszym punktem wyjścia są tzw. nowotwory embrionalne i mięsak Ewinga. *Neuroblastoma* jest najczęstszym guzem litym wieku dziecięcego dającym przerzuty do narządu wzroku; występują one u 10-40% chorych. Względnie często, ale znacznie rzadziej niż w *neuroblastoma*, u dzieci obserwuje się przerzuty mięsaka Ewinga. W materiale Coleya i wsp. (wg Alberta i wsp.) pojawiły się one u 9/80 chorych, a w badaniach Alberta i wsp. odnotowano je u 5/12 pacjentów z tym rozpoznaniem (1967, pt II, cyt. wg 7). Inne nowotwory, jak np. guz Wilmsa czy mięsak prądkowokomórkowy, dają przerzuty do narządu wzroku na tyle rzadko, że są przedmiotem doniesień kazuistycznych. Praktycznie wszystkie przypadki przerzutów guzów litych do narządu wzroku u dzieci to przerzuty do oczodołu.

Stosunkowo często rozpoznawano p. d. n. w. po 10-15 latach od rozpoznania ogniska pierwotnego. Budzi to wątpliwość, czy

Pismienictwo autor/ rok (liczebność grupy badanej = n Literature author/ year (number of individuals = n)	Ognisko pierwotne nowotworu/ Cancer primary focus															
	rak sutka breast cancer		rak płuca lung cancer		nowotwory przewodu pokarmowego tumours of the gastrointestinal tract		czerniak złośliwy skóry malignant melanoma of the skin		rak prostaty prostate cancer		rak nerki kidney cancer		o.p.n.cancer primary focus unknown		nowotwory narządu rodnego genital tract tumours	
	K%	M%	K%	M%	K%	M%	K%	M%	K%	M%	K%	M%	K%	M%	K%	M%
Fery i Font/ 1974 (n = 227 = 117, = 110)	77	-	11,2	49,1	1,8	6	-	-	-	2,8	-	8,3	10,3	29,6	-	6,4
Stephens i Shields/ 1979 (n = 70 = 53, = 17)	85	-	8	35	4	6	-	18	-	-	-	6	4	24	-	-
Shields i wsp./ 1988 (n = 34 = 21, = 13)	85,7	-	4,8	7,7	4,8	7,7	-	7,7	-	46	-	-	-	30,7	-	-
Shields i wsp./ 1997 (n = 420 = 283, = 137)	68	1	12	40	2	9	1	4	-	6	0,4	6	12	29	0,2	0,2
Shields i wsp./ 2000 (n = 30 = 24, = 6)	54,9	-	27	33	4	-	-	-	-	17	4	-	12	17	-	-
Shields i wsp./ 2001 (n = 100 = 65, = 35)	81,5	-	7,7	8,6	3	8,6	-	17	-	34	-	14,2	3	14,2	-	-

Tab. II. Nowotwory najczęściej przerzutuujące do narządu wzroku w zależności od płci (6,20,13,15,16,17).

Tab. II. The most common metastasised to the eye in woman and man (6,20,13,15,16,17).

o. p. n. – ognisko pierwotne nieznane; cancer primary focus unknown

zmiany te nie były jednak nowym guzem pierwotnym (18). Około 5-10% wszystkich nowotworów, w tym i guzów sutka, ma podłoże dziedziczne. Dla takich guzów wystąpienie dwu i więcej nowotworów pierwotnych u tego samego chorego jest zjawiskiem wysoce charakterystycznym. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia sugerujące, że u nosicieli predysponujących do raka sutka mutacji genu BRCA2 częste jest metachroniczne pojawianie się czerniaków w narządzie wzroku (12). Guzy te, mimo pojawienia się odległego w czasie, na skutek pomijania w ich diagnostyce badania histopatologicznego mogą być mylnie uważane za późne przerzuty raka sutka. W materiale badań własnych cechy dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, rozpoznawane rodowodowo-klinicznie i/ lub jako nosicielstwo mutacji genu BRCA2, wystąpiły u 66,6% chorych z przerzutami raka sutka do narządu wzroku, a więc w odsetku znacznie wyższym niż u chorych z rakiem sutka bez rozpoznanych przerzutów do narządu wzroku (10).

Analiza nagromadzonych dotąd obserwacji dotyczących p. d. n. w. pozwala przyjąć, że:

- ❖ dokładność kryteriów ich rozpoznawania odbiega w wielu opracowaniach od kryteriów stosowanych w rozpoznawaniu przerzutów w innych narządach,
- ❖ rzeczywista częstość p. d. n. w. u ogółu chorych z nowotworami nie jest jeszcze ostatecznie określona,
- ❖ źródłami pochodzenia p. d. n. w. są najczęściej nowotwór sutka, płuca, prostaty u dorosłych, u dzieci – *neuroblastoma*,
- ❖ odrębnością p. d. n. w. w stosunku do przerzutów w innych narządach jest częsty brak identyfikacji ogniska pierwotnego.

Zagadnienie p. d. n. w. wymaga dalszych prospektywnych analiz opartych na ciągłych seriach pacjentów przy jednoczesnej standaryzacji kryteriów diagnostycznych. Szczególnie dotyczy to chorych wykazujących dziedziczne predyspozycje do nowotworów, u których charakterystyka procesu nowotworowego może wykazywać odrębności.

PIŚMIENNICTWO: 1. Albert D. M., Rubenstein R. A., Scheie H. G.: *Tumor metastasis to the eye. Part I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy.* Am. J. Ophthalmol., 1967, 63, 723-726. 2. Amichetti M., Caffo O., Minatel E., Roncadin M., Valli M. C., Lozza L., Panizzoni G.: *Ocular metastases from breast carcinoma: a multicentric retrospective study.* Oncology Reports, 2000, 7, 761-765. 3. Bloch R. S., Gartner S.: *The incidence of ocular metastatic*

carcinoma. Arch. Ophthalmol., 1971, 85, 673-675. 4. Char D. H., Miller T., Kroll S.: *Orbital metastases: diagnosis and course.* Br. J. Ophthalmol., 1997, 81, 386-390. 5. Fahmy P., Heegaard S., Jensen O. A., Prause J. U.: *Metastases in the ophthalmic region in Denmark 1969-98. A histopathological study.* Acta Ophthalmol. Scand., 2003, 81, 47-50. 6. Ferry A. P., Font R. L.: *Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases.* Arch. Ophthalmol., 1974, 92, 276-286. 7. Freedman M. I., Folk J. C.: *Metastatic tumors to the eye and orbit. Patients survival and clinical characteristics.* Arch. Ophthalmol., 1987, 105, 1215-1219. 8. Goś R., Krawczykowa Z., Zdzieszńska M.: *Przerzuty raka do gałki ocznej.* Klinika Oczna, 1993, 95, 271-273. 9. Holland D., Maune S., Kovacs G., Behrendt S.: *Metastatic tumors of the orbit: A retrospective study.* Orbit, 2003, 22, 15-24. 10. Królewska K.: *Przerzuty nowotworów litych oraz nacieki chłoniaków i białaczek w narządzie wzroku a rodzinne uwurunkowania nowotworów.* Praca doktorska, PAM Szczecin, 2002. 11. Krzystolik Z., Jarema A., Rosławska A.: *Przerzuty nowotworowe do gałki ocznej-rozpoznawanie i leczenie.* Klinika Oczna, 1998, 100 (2), 95-100. 12. Scott R. J., Vajdic C. M., Armstrong B. K., Ainsworth C. J., Meldrum C. J., Aitken J. F., Kricke A.: *BRCA2 mutations in a population-based series of patients with ocular melanoma.* Int. J. Cancer, 2002, 102, 188-191. 13. Shields C. L., Shields J. A., Peggs M.: *Tumors metastatic to the orbit.* Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg., 1988, 4, 73-80. 14. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P., Quaranta M., Freire J., Brady L. W., Barret J.: *Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis.* Arch. Ophthalmol., 1997, 115, 203-209. 15. Shields C. L., Shields J. A., Gross N. E. et al.: *Survey of 520 eyes with uveal metastases.* Ophthalmology, 1997, 104, 1265-1276. 16. Shields J. A., Shields C. L., Singh A. D.: *Metastatic neoplasms in the optic disc.* Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 217-224. 17. Shields J. A., Shields C. L., Brotman H. K., Carvalho S., Perez N., Eagle R. C.: *Cancer metastatic to the orbit. The 2000 Robert M. Curts Lecture.* Ophthalmic Plast. and Reconstr. Surg., 2001, 17, 346-354. 18. Singh A. D., Shields J. A., Shields C. L., Sato T.: *Choroidal melanoma metastatic to the contralateral choroid.* Am. J. Ophthalmol., 2001, 132, 941-943. 19. Składzień J.: *Przerzuty do oczodołu nowotworów złośliwych o pierwotnej lokalizacji w innych narządach.* Okulistyka wyd. specj. grudzień 2000, 20-22. 20. Stephens R. F., Shields J. A.: *Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea. A study of 70 cases.* Ophthalmology 1979, 86, 1336-1349.

Praca wpłynęła do Redakcji 29.01.2003 r. (210).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Katarzyna Królewska
al. Wojska Polskiego 227/5
70-471 Szczecin