

(30)

Czynniki ryzyka wznowy czerniaka naczyniówki leczonego metodą brachyterapii Ru-106

Risk factors for the recurrence of choroidal melanoma after the Ru-106 brachytherapy

Anna Bogdali, Bożena Romanowska-Dixon

Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego

Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Abstrakt:

Cel: celem pracy jest analiza czynników, które mogą wpływać na powstanie wznowy czerniaka naczyniówki po leczeniu brachyterapią Ru-106 z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną lub bez niej.

Materiał i metody: przeanalizowano dokumentację medyczną 355 chorych na czerniaka naczyniówki leczonych brachyterapią Ru-106 z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną lub bez niej. Wyodrębniono grupę pacjentów, u których wystąpiła wznowa czerniaka naczyniówki (97 osób), oraz grupę kontrolną – bez wznowy (258 osób).

Wyniki: stwierdzono statycznie istotną zależność między większym ryzykiem występowania wznowy a obecnym przed leczeniem odwarstwieniem siatkówki, grzybiastym kształtem i dużymi rozmiarami czerniaka, lokalizacją tylnego brzegu guza przy tarczy nerwu wzrokowego oraz lokalizacją przedniego brzegu guza w odległości 1–2 średnic tarczy od plamki. Spośród innych czynników istotnie wpływających na pojawienie się wznowy znaczenie mają: zastosowanie aplikatora COB wraz z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną, dawka promieniowania na twardówkę, wizualizacja cienia podstawy guza podczas diafanoskopii oraz wątpliwości dotyczące dokładności założenia aplikatora na okolicę podstawy guza. Stwierdzono, że wystąpienie wznowy jest istotnie związane z większym ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów.

Wnioski: spośród niepowodzeń brachyterapii kluczowe wydają się zarówno duże rozmiary guza, jak i umiejscowienie czerniaka w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego.

Słowa kluczowe:

czerniak naczyniówki, brachyterapia Ru-106, wznowa.

Abstract:

Purpose: The aim of the study was to determine factors, which are likely to affect local recurrence of choroidal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy with or without adjunctive transpupillary thermotherapy.

Material and methods: We analysed 355 cases of patients with choroidal melanoma treated ruthenium-106 brachytherapy with or without adjunctive transpupillary thermotherapy. These were divided into two groups of patients with confirmed recurrence of choroidal melanoma (97 subjects) and patients without recurrence (control group, 258 subjects).

Results: We found a significant relationship between tumour recurrence and the presence of retinal detachment at the time of diagnosis, tumor shape, its large size and location with the marginal adjacency to the optic disc and with the anterior margin located 1–2 optic disc diameters from the macula. Among other risk factors, the use of COB plaque with supplementary transpupillary thermotherapy, dose to the tumor base, visibility of tumor base shade during transillumination, and uncertainty regarding precise plaque placement showed a significant correlation with tumour recurrence, just as the presence of metastases did.

Conclusion: It seems that large tumour size and its location at the proximity of the optic disc are the key factors to affect the failure of brachytherapy and recurrence in patients with choroidal melanoma.

Key words:

choroidal melanoma, Ru-106 brachytherapy, recurrence.

W części czerniaków naczyniówki pomimo leczenia dochodzi do ich ponownego wzrostu. Z definicji o wznowie czerniaka naczyniówki mówimy, gdy po jego leczeniu i początkowej regresji następują wzrost średnicy podstawy lub grubości guza albo jednoczesny wzrost obu tych parametrów. Wśród czynników ryzyka wystąpienia wznowy występują zarówno te, które są związane bezpośrednio z samym czerniakiem naczyniówki, jak i z brachyterapią. Do czynników ryzyka związanych bezpośrednio z guzem możemy zaliczyć: dużą średnicę podstawy guza i jego dużą grubość, lokalizację (przytarczową), kształt (płaski i grzybiasty), ciemne ubarwienie, obecność odwarstwienia

siatkówki oraz pomarańczowego barwnika na powierzchni guza w momencie rozpoznania czerniaka i histopatologiczny typ czerniaka (1–14). Wśród czynników związanych z brachyterapią występują: nieadekwatna dawka promieniowania na szczyt i podstawę guza, zbyt mała moc dawki promieniowania na szczyt i podstawę guza, zbyt krótki czas ekspozycji na napromienianie (1, 2, 5–7, 9).

Cel

Celem pracy jest analiza czynników, które mogą wpływać na powstanie wznowy czerniaka naczyniówki po leczeniu bra-

chyterapię Ru-106 z uzupełniającą termoterapią przezręczniczną (Transpupillary Thermotherapy – TTT) lub bez niej.

Materiał i metody

Analizie poddano dokumentację medyczną 355 chorych na czerniaka naczyniówki leczonych w Klinice Okulistyki i Onkologii Okulistycznej w Krakowie w latach 1995–2006. Wszyscy pacjenci byli leczeni brachyterapią Ru-106 z zastosowaniem uzupełniającej termoterapii przezręczniczej lub bez jej zastosowania. Wyodrębniono grupę pacjentów, u których wystąpiła wznowa czerniaka naczyniówki, oraz grupę kontrolną – bez wznowy. Grupa badanych, u których doszło do wznowy czerniaka naczyniówki, liczyła 97 chorych, w tym 42 kobiety (43,3%) oraz 55 mężczyzn (56,7%). Średnia wieku pacjentów wynosiła 56,3 roku. Najmłodszy pacjent miał 23 lata, a najstarszy 90 lat. Grupa kontrolna liczyła 258 osób, w tym 138 kobiet (53,4%) i 120 mężczyzn (46,6%). Średnia ich wieku wynosiła 58,6 roku. Najmłodsza osoba miała 20 lat, a najstarsza 87 lat.

W prezentowanym materiale przyjęto kryteria rozpoznania wznowy czerniaka po pierwotnym leczeniu jako wzrost podstawy guza lub jego wysokości o 0,5 mm albo wzrost obu ww. parametrów. W ocenie klinicznej brano pod uwagę wielkość guza, jego kształt, umiejscowienie, ubarwienie oraz cechy dodatkowe obecne podczas rozpoznania czerniaka (odwarstwienie siatkówki i pomarańczowy barwnik na powierzchni guza). Analizując dane fizyczne brachyterapii, wzięto pod uwagę kształt zastosowanego aplikatora, dawkę na szczyt i podstawę guza (w Gy), moc dawki na szczyt i podstawę guza (cGy/h) oraz czas napromieniania (w godzinach). Analizie poddano również sposób śródoperacyjnej lokalizacji podstawy guza.

U pacjentów, u których doszło do wznowy, występowały guzy: kopulasty u 88 chorych (90,72%), grzybiasty u 7 chorych (7,22%) i płaski u 2 chorych (2,06%). U badanych z grupy kontrolnej odpowiednio: u 240 osób (93,39%), u 6 osób (2,33%) i u 11 osób (4,28%).

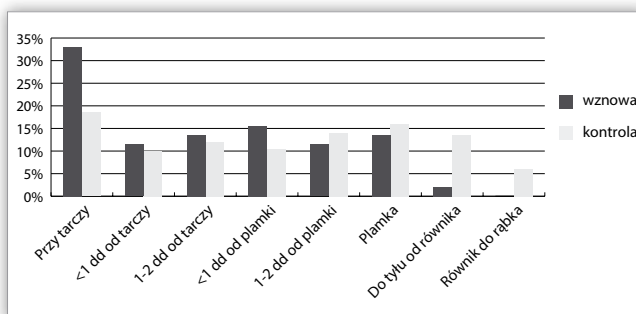
U chorych ze wznową najczęściej występowały czerniaki o średnim ubarwieniu (79,38%). U 16,49% chorych pojawił się guz ciemnobrunatny, u 4,12% chorych – amelanotyczny. Także u badanych z grupy kontrolnej najczęściej (76,26%) występowały czerniaki o średnim ubarwieniu. Ciemnobrunatne guzy stwierdzono u 14,40% chorych, a guzy amelanotyczne u 9,34% chorych.

U chorych z grupy ze wznową najczęściej występowały guzy średnie (81%), małe stwierdzono w 1% chorych, a duże u 18% chorych. Średnia wartość średnicy podstawy guza wynosiła 13,22 mm (5,01–18,9 mm). Średnia wysokość guza to 4,39 mm (1,3–9,7 mm). U chorych z grupy kontrolnej guzy średniej wielkości stwierdzono u większości pacjentów – aż u 94,6%. Duże guzy stanowiły 5%, mały guz rozpoznano u jednej osoby (0,4%). Średnia wartość średnicy podstawy guzów wynosiła 11,97 mm (3,08–20,7 mm). Średnia grubość guzów wynosiła 3,93 mm (1,2–8,64 mm).

Rozkład lokalizacji tylnego brzegu guza przedstawiono na rycinie 1.

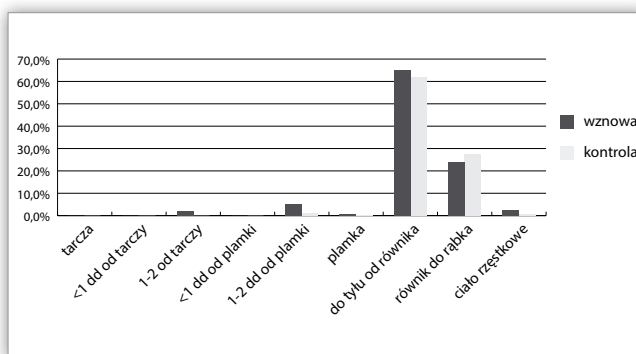
Rozkład lokalizacji przedniego brzegu guza przedstawiono na rycinie 2.

Analiza dodatkowych cech widocznych w trakcie rozpoznania czerniaka u chorych ze wznową wskazała, że u 52,58% chorych doszło do odwarstwienia siatkówki.



Ryc. 1. Rozkład umiejscowienia tylnego brzegu guza przed leczeniem u chorych z obu grup.

Fig. 1. Localization of tumor posterior margin before treatment in both groups.

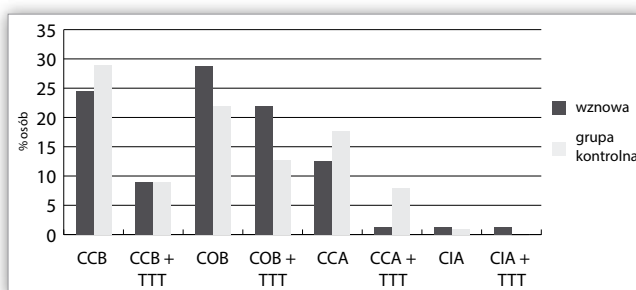


Ryc. 2. Umiejscowienie przedniego brzegu guza przed leczeniem u chorych z obu grup.

Fig. 2. Localization of tumor anterior margin before treatment in both groups.

Pomarańczowy barwnik pojawił się u 15,46% badanych. U osób z grupy kontrolnej odwarstwienie siatkówki było obecne u 31,78% chorych, pomarańczowy barwnik u 15,50%, a druzi u 11,63%.

Procentowy rozkład zastosowanego leczenia (kształt aplikatora oraz zastosowanie uzupełniającej TTT) w obu grupach przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3. Sposób leczenia chorych z obu grup (w ujęciu procentowym).

Fig. 3. Methods of treatment in both groups.

U chorych ze wznową czerniaka średnia dawka promieniowania na szczyt guza wynosiła 89,1 Gy (40–120Gy), a średnia dawka promieniowania na twardówkę (podstawę guza) –398,61 Gy (50,62–1072,1 Gy). U pacjentów z grupy kontrolnej odpowiednio: 90,5 Gy (60–160 Gy) i 328,95 Gy (55,68–1097,4 Gy).

Średnia wartość mocy dawki promieniowania użytej na szczyt guza u chorych ze wznową wynosiła 143,88 cGy/h (54,2–88,2 cGy/h), a średnia wartość mocy dawki promieniowania na twardówkę – 498,67 cGy/h (102,0–1120,0 cGy/h). U pacjentów

z grupy kontrolnej odpowiednio: 145,79 cGy/h (12,91–401,1 cGy/h) i 494,84 cGy/h (39,0 cGy/h–1233,0 cGy/h).

Czas ekspozycji na promieniowanie u pacjentów, u których później wystąpiła wznowa, wahał się od 16 do 293 godzin. Średni czas ekspozycji wynosił 107,57 godziny. U pacjentów z grupy kontrolnej średni czas ekspozycji wynosił 105,46 godziny, a wartości wahały się od 27 godzin do 450 godzin.

Analizując śródoperacyjne metody lokalizacji podstawy czerniaka, stwierdzono, że u 46 chorych ze wznową (47,42%) udało się w diafanoskopii znaleźć cień guza. Cienia podstawy guza nie znaleziono u 4 badanych (4,13%). Lokalizację wzornikową wykonano u 22 chorych (22,68%). U 25 chorych (25,77%) nie można było wykonać ani diafanoskopii, ani lokalizacji wzornikowej. U 149 badanych z grupy kontrolnej (57,75%) podstawę guza zlokalizowano diafanoskopowo. Nie udało się uwidocznnić podstawy guza w 4 przypadkach (1,55%). Lokalizacja wzornikowa została przeprowadzona u 68 chorych (26,36%). U 37 pacjentów (14,34%) nie wykonano ani diafanoskopii, ani lokalizacji wzornikowej. Niemożność oceny wzornikowej u chorych z obu grup była związana z nieprzejrzystością ośrodków optycznych.

W analizie statystycznej wykorzystano pakiet programów statystycznych STATISTICA 9 PL. Posługiwano się testami statystycznymi: t–Studenta, Chi–kwadrat (χ^2), U Manna–Withneya.

Wyniki

Średni czas do wystąpienia wznowy wynosił 29,15 miesięcy (2,4 roku) w zakresie 6–127 miesięcy (10,5 roku). W 5-letnim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia wznowy oceniane metodą Kaplana–Meiera wyniosło 28,69%.

Nie stwierdzono, aby płeć ($p=0,08705$) i wiek ($p=0,2184$) miały związek z występowaniem wznowy czerniaka naczyniówki.

Analizując kształt czerniaka (kopulasty, grzybiasty i płaski), stwierdzono, że u chorych, u których guzy były grzybiaste, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy ($p=0,0000$). Ubarwienie guza nie miało istotnego statystycznie wpływu na częstość wystąpienia wznowy ($p=0,25930$).

Wznowa częściej występowała u chorych, u których guzy były duże – u 18% chorych z grupy ze wznową i u 5% chorych z grupy kontrolnej. Oceniając wielkość guza, stwierdzono, że zarówno maksymalna średnica podstawy guza ($p=0,0001$), jak i grubość guza ($p=0,0089$) mają istotny statystycznie wpływ na wystąpienie wznowy czerniaka naczyniówki. Im większe są średnica podstawy czerniaka i jego grubość, tym większe ryzyko wystąpienia wznowy.

Lokalizacja tylnego brzegu guza wpływa zasadniczo na wystąpienie wznowy. Spośród różnych lokalizacji tylnego brzegu guza jego umiejscowienie w bezpośrednim sąsiedztwie tarczy nerwu wzrokowego wpływa na częstsze wystąpienie wznowy ($p=0,0040$). Pozostałe umiejscowienia tylnego brzegu guza nie mają istotnego statystycznie znaczenia w występowaniu wznowy czerniaka naczyniówki. Analizując położenie przedniego brzegu guza, stwierdzono, że jego umiejscowienie w odległości 1–2 średnic tarczy od plamki jest niekorzystne – zwiększa się ryzyko wystąpienia wznowy. Czerniaki z tak położonym przednim brzegiem najczęściej mają tylny brzeg umiejscowiony przy tarczy nerwu wzrokowego.

Analiza statystyczna dodatkowych cech, których obecność stwierdzono podczas rozpoznania guza, dowiodła, że odwar-

stwienie siatkówki ma istotny statystycznie wpływ na wznowę czerniaka naczyniówki ($p=0,0003$).

Stwierdzono, że istnieje związek między kształtem zastosowanego aplikatora a wystąpieniem wznowy czerniaka naczyniówki. Wykazano, że zastosowanie aplikatora COB (z wcięciem na nerw wzrokowy) wraz z uzupełniającą TTT ma istotny statystycznie niekorzystny wpływ na wystąpienie wznowy ($p=0,0383$). Aplikator COB wraz z TTT jest stosowany do leczenia czerniaków umiejscowionych przy tarczy nerwu wzrokowego.

Oceniając parametry fizyczne brachyterapii, stwierdzono istotną statystycznie zależność między dawką promieniowania na twardówkę/podstawę guza a wystąpieniem wznowy ($p=0,0057$). Im większa dawka promieniowania na twardówkę, tym większe ryzyko wznowy. Nie wykazano, aby na wystąpienie wznowy czerniaka naczyniówki wpływały: dawka promieniowania na szczyt guza, moc dawki promieniowania na szczyt guza i jego podstawę oraz czas napromieniania.

Stwierdzono, że dokładne śródoperacyjne zlokalizowanie podstawy guza przed nasyceniem aplikatora zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy. Przeprowadzenie zabiegu w inny sposób, kiedy nie można dokładnie zlokalizować podstawy guza, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wznowy ($p=0,0000$).

Przerzuty odległe wystąpiły u 21 chorych z grupy ze wznową (21,65%) i u 14 pacjentów (5,43%) z grupy kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie zależność wystąpienia przerzutów u chorych z grupy ze wznową ($p=0,00000$). Wystąpienie wznowy zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów odległych.

Omówienie

Wznowa czerniaka naczyniówki pojawia się średnio w czasie od 7 do 41 miesięcy od radioterapii (1, 3, 4, 8, 9, 14). Analizując poszczególne parametry kliniczne czerniaka, jak i fizyczne związane z brachyterapią, uzyskano wyniki podobne jak w innych ośrodkach onkologii okulistyki. W analizowanym materiale stwierdzono zależność między wielkością guza a wystąpieniem wznowy. Im większa jest maksymalna średnica podstawy, tym ryzyko wznowy wzrasta. Również im większa jest grubość guza, tym ryzyko wznowy jest większe. Liczne dane z piśmiennictwa potwierdzają taką samą zależność między maksymalną średnicą podstawy (1, 2, 4–7, 9, 10, 13, 14) oraz wysokością guza (1, 2, 4, 5, 7, 13, 14) a ryzykiem wystąpienia wznowy. Wpływ obecności odwarstwienia siatkówki na wystąpienie wznowy opisało również kilkoro autorów (2, 13). Przerwanie błony Brucha i obecność odwarstwienia siatkówki są związane ze wzrostem guza i dotyczą zwykle dużych czerniaków.

Analizując lokalizację tylnego brzegu czerniaka, stwierdzono istotną zależność między jego przytarczowym umiejscowieniem (czerniaki leczone aplikatorem COB z wcięciem na nerw wzrokowy) a wystąpieniem wznowy. Wielu autorów donosi, że na wystąpienie wznowy niekorzystnie wpływa mała odległość dzieląca guz od tarczy nerwu wzrokowego (1, 3, 7–9, 12, 13). Ta zależność jest uwarunkowana trudnym dostępem chirurgicznym do czerniaków umiejscowionych w tylnym biegunie, a to ma związek z możliwością pojawienia się problemów z zakładaniem aplikatora w ten sposób, aby swoją powierzchnią objął całą podstawę guza wraz z marginesem zdrowej tkanki (2, 6, 7, 9, 15). Williams i wsp. (15) podają, że przyczyną wpływającą

na niewystarczający efekt napromieniania czerniaków zlokalizowanych przy tarczy jest obecność anatomicznej bariery wokół nerwu wzrokowego. Średnica tarczy nerwu wzrokowego wynosi około 1,5 mm, nerw wzrokowy natomiast tuż po opuszczeniu ściany gałki ocznej ma już średnicę 3–4 milimetrów, ponieważ jest otoczony tkankami (osłonkami mielinowymi, naczyniami krwionośnymi oraz nerwami), które tworzą anatomiczną barierę między aplikatorem a nerwem wzrokowym, uniemożliwiając założenie aplikatora bliżej niż 0,75–1,25 mm od nerwu wzrokowego.

W analizowanym materiale wznowa występowała najczęściej w przypadku czerniaków leczonych aplikatorem COB (z wcięciem na nerw wzrokowy) wraz z uzupełniającą TTT – to wynika z faktu, że wybór tego aplikatora był związany z umiejscowieniem czerniaka, tj. w bezpośrednim kontakcie tarczy nerwu wzrokowego lub w jej sąsiedztwie. Jak opisano powyżej, tak umiejscowione czerniaki mają najgorsze warunki anatomiczne do leczenia.

W naszych badaniach nie stwierdzono wpływu dawki promieniowania, którą otrzymuje szczyt guza, oraz mocy dawki promieniowania na szczyt guza i twardówkę na wystąpienie wznowy. Autorzy z innych ośrodków dowodzą wpływu dawki promieniowania na szczyt guza, mocy dawki promieniowania na szczyt guza i twardówkę na wystąpienie wznowy, im mniejsza była dawka, którą otrzymał szczyt guza, tym większe było ryzyko powstania wznowy (1, 2, 6, 7, 9).

W analizowanym materiale stwierdzono związek między dawką promieniowania na twardówkę a wystąpieniem wznowy, im większa dawka na twardówkę, tym większe ryzyko wznowy. Duża dawka promieniowania na twardówkę wynika z faktu, że obliczana dawka promieniowania jest kalkulowana na szczyt guza. Im większy jest guz, tym dawka promieniowania na twardówkę będzie wzrastała.

Wyniki badania wskazują, że ryzyko wystąpienia odległych przerzutów jest większe u chorych, u których doszło do wznowy czerniaka naczyniówki, niż u chorych, u których do wznowy nie doszło. Ryzyko to wynosi 9,86%. Karlsson i wsp. stwierdzili, że w ciągu 5 lat do odległych przerzutów dojdzie u 42% chorych ze wznową i u 18% chorych, u których wznowy nie było. Sugeruje się, że wznowa guza świadczy o bardziej złośliwym potencjale czerniaka (11).

Wniosek

Wśród niepowodzeń brachyterapii kluczowe wydają się zarówno duże rozmiary guza, jak i jego umiejscowienie w pobliżu tarczy nerwu wzrokowego.

Piśmiennictwo:

1. Char DH, Kroll S, Phillips TL, Quivey JM: *Late radiation failures after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma compared with charged-particle (proton or helium ion) therapy*. Ophthalmology. 2002; 109: 1850–1854.
2. COMS report No. 19: *The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of Iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma IV: Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy*. Ophthalmology. 2002; 109: 2197–2206.

3. De Potter P, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady LW: *Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 1357–1365.
4. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE: *Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation*. Ophthalmology. 1992; 99: 760–766.
5. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM, Li W: *Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma*. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002; 100: 43–50.
6. Harbour JW, Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J: *Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma*. Ophthalmology. 1997; 104: 1785–1793.
7. Karlsson U, Augsburger JJ, Shields JA, Markoe AM, Brady LW, Woodleigh R: *Recurrence of posterior uveal melanoma after cobalt 60 episcleral plaque therapy*. Ophthalmology. 1989; 96: 382–388.
8. Kodjikian L, Roy P, Rouberol F, Garweg JG, Chauvel P, Manon L, et al.: *Survival after proton-beam irradiation of uveal melanoma*. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 1002–1010.
9. Quivey JM, Augsburger JJ, Snelling L, Brady LW: *1125 plaque therapy for uveal melanoma*. Cancer. 1996; 77: 2356–2362.
10. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD: *Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta rays)*. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 893–900.
11. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin AM, et al.: *Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 933–940.
12. Shields CL, Naserippour M, Cater J, Shields JA, Demerci H, Youseff A, et al.: *Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas in 354 consecutive patients*. Ophthalmology. 2002; 109: 1838–1849.
13. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater J: *Risk factor for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions*. Ophthalmology. 1995; 102: 1351–1361.
14. Wilson MW, Hungerford JL: *Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma*. Ophthalmology. 1999; 106: 1579–1587.
15. Williams DF, Mieletr WF, Jaffe GJ, Robertson D, Hendrix L: *Magnetic resonance imaging of juxtapapillary plaque in cadaver eyes*. Br J Ophthalmol. 1990; 74: 43–46.

Praca wpłynęła do Redakcji 19.06.2012 r. (1390)
Zakwalifikowano do druku 27.08.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anna Bogdali
Oddział Kliniczny Kliniki Okulistyki i Onkologii
Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
e-mail: annabogdali@poczta.onet.pl