

Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

Lancet 2002; 360: 187-95

Macierzyństwo jest znanym czynnikiem chroniącym przed rakiem piersi, nie jest jednak oczywiste, czy karmienie piersią uczestniczy w tym efekcie ochronnym.

Metody. Zebrano, sprawdzono i poddano analizie dane z 47 badań epidemiologicznych z 30 krajów, zawierające informacje dotyczące karmienia piersią oraz innych aspektów związanych z macierzyństwem. Materiał ten obejmował 50 302 kobiet chorych na inwazyjnego raka piersi oraz 96 973 zdrowych kobiet. Oszacowano względne ryzyko zachorowania na raka piersi w zależności od karmienia piersią, po stratyfikacji według wieku, płodności, wieku urodzenia pierwszego dziecka i stanu menopauzalnego. **Wyniki.** Chore na raka piersi rodziły rzadziej niż kobiety zdrowe (średnia 2,2 porodów w porównaniu z 2,6). Chore na raka piersi karmiły piersią rzadziej (71% w porównaniu do 79%) i krócej (9,8 w porównaniu do 15,6 miesięcy) niż kobiety zdrowe. Każde 12 miesięcy karmienia piersią oraz każde urodzenie dziecka obniżało względne ryzyko zachorowania na raka piersi o odpowiednio 4,3% (95% przedział ufności 2,9-5,8, $p < 0,0001$) i 7% (5,0-9,0, $p < 0,0001$). Obniżenie ryzyka zachorowania na raka piersi, związane z karmieniem piersią, nie różniło się znacząco dla kobiet z krajów rozwiniętych i rozwijających się. Nie różniło się również w zależności od wieku, stanu menopauzalnego, pochodzenia etnicznego, liczby urodzonych dzieci, wieku urodzenia pierwszego dziecka ani dla żadnego z pozostałych 9 badanych czynników. Szacuje się, że skumulowana zachorowalność na raka piersi w krajach rozwiniętych zmniejszyłaby się o ponad połowę (z 6,3 do 2,7 na 100 kobiet do 70 roku życia), gdyby średnia liczba urodzeń i okres karmienia były takie same, jak w krajach rozwijających się. Karmienie piersią mogłoby przyczynić się w dwóch trzecich do szacowanego obniżenia występowania raka piersi.

Interpretacja wyników. Im dłużej kobieta karmi piersią, tym bardziej jest chroniona przed rakiem piersi. Niekarmienie piersią lub krótki okres karmienia, typowe w krajach rozwiniętych, może przyczynić się w znaczący sposób do wysokiej zachorowalności na raka piersi u kobiet w tych krajach.

Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer

Whelan T, MacKenzie R, Julian J i wsp.

JNCI 2002; 94: 1143-50

Napromienianie piersi po usunięciu guza zmniejsza ryzyko miejscowych nawrotów i stanowi integralną część leczenia oszczędzającego chorych na raka piersi. Jak dołąd optymalny schemat frakcjonowania dawki nie został jednoznacznie ustalony. Celem pracy było porównanie skuteczności 22-dniowego schematu frakcjonowania dawki i konwencjonalnego 35-dniowego. Przedmiotem porównania była liczba nawrotów w obu grupach.

Metody. Do badania włączano chore na inwazyjnego raka piersi po zabiegu oszczędzającym pierś, u których nie stwierdzono przerzutów do pachowych węzłów chłonnych lub komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego. Po zabiegu chore były napromieniane na całą pierś. Przydzielano je losowo do dwóch ramion leczenia: ramienia „krótkiego” – 42,5 Gy w 16 frakcjach w ciągu 22 dni lub ramienia „długiego” – 50 Gy w 25 frakcjach w ciągu 35 dni. Oceniano częstość wznów miejscowych w napromienianej piersi oraz efekt kosmetyczny wg skali EORTC (*Cosmetic Rating System*). W analizie zastosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. Od kwietnia 1993 r. do września 1996 r. włączono do badania 1234 kobiety. W ramieniu „krótkim” leczono 622 kobiety, a w ramieniu „długim” – 612 kobiet. Mediana czasu obserwacji wyniosła 69 miesięcy. Pięcioletni czas przeżycia bez nawrotu miejscowego uzyskano u 97,2% chorych w ramieniu krótkim i u 96,8% w ramieniu „długim” (bezwzględna różnica 0,4%, 95% przedział ufności – 1,5% do 2,4%). Nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia ani w czasie do nawrotu choroby, pomiędzy schematami frakcjonowania. Udział chorych z bardzo dobrym lub dobrym efektem kosmetycznym, ocenianym po trzech latach po radioterapii, wyniósł 76,8% w ramieniu krótkim i 77,0% w ramieniu długim, a po pięciu latach odpowiednio: 76,8% oraz 77,4% (bezwzględna różnica – 0,6%, 95% przedział ufności – 6,5% do 5,5%).

Wniosek. Wygodniejszy 22-dniowy schemat frakcjonowania może stanowić alternatywę dla schematu 35-dniowego.

Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case control study

Thomson A, Campbell A, Irvine DS i wsp.
Lancet 2002; 360: 361-7

Powikłaniem leczenia nowotworów wieku dziecięcego może być upośledzenie spermatogenezy. U mężczyzn z oligozoospermią ważna jest jakość komórek rozrodczych, ponieważ wstrzyknięcie spermy do cytoplazmy komórki jajowej pozwala im na ojcostwo. Celem badania była ocena czynności jąder u mężczyzn leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu.

Metody. Oceniono czynność jąder u 33 mężczyzn po leczeniu z powodu nowotworów wieku dziecięcego i u 66 dobranych mężczyzn stanowiących grupę kontrolną. Mediana wieku w momencie rozpoznania choroby nowotworowej wynosiła 10 lat (zakres: 2,2-16,9), a w momencie rozpoczęcia niniejszego badania – 21,9 lat (zakres: 16,5-35,2). Oceniono cechy pokwitania, zmierzono stężenia steroidowych hormonów płciowych i oceniono jakość spermy, łącznie z oceną integralności DNA spermatozocytów.

Wyniki. U 10 mężczyzn (30%) stwierdzono azoospermię, u 6 oligozoospermię (stężenie plemników $< 20 \times 10^6/\text{mL}$). Stężenia plemników były znacznie niższe u mężczyzn, u których nie stwierdzono azoospermii, w porównaniu z mężczyznami z grupy kontrolnej (mediana $37,1 \times 10^6/\text{mL}$; $19,7 \times 10^6$ - $89,9 \times 10^6$, w porównaniu z $90,7 \times 10^6/\text{mL}$; $50,5 \times 10^6$ - $121,5 \times 10^6$; $p=0,002$). U mężczyzn bez azoospermii stężenia inhibiny B były niższe niż w grupie kontrolnej (średnia $153,3 \text{ ng/L}$, SEM $17,8$, w porównaniu z $223,7 \text{ ng/L}$, $8,8$; $p < 0,001$). Zaledwie u 11 mężczyzn (33%) po leczeniu z powodu nowotworów wieku dziecięcego jakość spermy była w normie. Integralność zawartego w plemnikach DNA u ozdrowieńców bez azoospermii nie różniła się znacznie w porównaniu z mężczyznami z grupy kontrolnej (odpowiednio 9%, 5-3% i 11%, 7-16%; $p=0,06$).

Wnioski. Po leczeniu z powodu nowotworów wieku dziecięcego dochodzi do obniżenia stężenia plemników w spermie, jednak wytwarzane plemniki zawierają tyle samo prawidłowego DNA, co u zdrowych mężczyzn. Sugeruje to, że w tej grupie ozdrowieńców można rozważać wspomaganie zapłodnienie.

Twenty-five years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation

Fisher B, Jong-Hyeon J, Anderson S i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 567-75

Rozległość zabiegu operacyjnego (radykalna mastektomia, w porównaniu z zabiegami mniej rozległymi) u kobiet chorych na raka piersi od lat była przedmiotem kontrowersji. W niniejszej pracy przedstawiono 25-letnie wyniki randomizowanego badania klinicznego, rozpoczętego w 1971 roku. Jego celem była ocena, czy bardziej ograniczony zabieg operacyjny, w połączeniu z radioterapią lub jako wyłączna metoda, jest równie skuteczny, jak radykalna mastektomia sposobem Halsteda.

Metody. 1079 kobiet chorych na raka piersi bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych poddano radykalnej mastektomii, prostej mastektomii bez usunięcia pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią, lub prostej mastektomii z usunięciem pachowych węzłów chłonnych jedynie w przypadkach, gdy stwierdzono w nich przerzuty. 586 kobiet, u których stwierdzono kliniczne cechy przerzutów do węzłów chłonnych, poddano radykalnej mastektomii lub prostej mastektomii, bez usunięcia pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią. Wyniki oceniono metodą Kaplana-Meyera i skumulowanego ryzyka.

Wyniki. Nie zaobserwowano znamienych różnic w czasie przeżycia bez objawów choroby, czasie przeżycia do nawrotu choroby i całkowitym czasie przeżycia pomiędzy trzema grupami chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych, ani pomiędzy dwiema grupami chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Pośród chorych, u których węzły chłonne nie były zajęte, współczynnik ryzyka zgonu w grupie poddanej prostej mastektomii, z uzupełniającą radioterapią, w porównaniu z chorymi poddanymi radykalnej mastektomii, wynosił 1,08 (95% przedział ufności 0,91 do 1,28; $p=0,38$), a współczynnik ryzyka zgonu wśród chorych poddanych prostej mastektomii bez radioterapii, w porównaniu z chorymi poddanymi radykalnej mastektomii, wynosił 1,03 (95% przedział ufności 0,87 do 1,23; $p=0,72$). Pośród kobiet z zajęтыми węzłami chłonnymi, współczynnik ryzyka zgonu w grupie poddanej prostej mastektomii z uzupełniającą radioterapią, w porównaniu z chorymi poddanymi radykalnej mastektomii wynosił 1,06 (95% przedział ufności 0,89 do 1,27; $p=0,49$).

Wnioski. Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, nie stwierdzono żadnych korzyści związanych z radykalną mastektomią. Aczkolwiek nie można wykluczyć istnienia kilkuprocentowej różnicy, uzyskane wyniki nie wykazują poprawy skuteczności leczenia, związanej z usunięciem w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego potencjalnie zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych, w porównaniu z zastosowaniem radioterapii.

Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection

Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 89-94

Niektóre dane epidemiologiczne sugerują związek pomiędzy zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, a powstawaniem niektórych postaci chłoniaków niezłazniczych z komórek B. Niniejsze badanie zostało zainicjowane po zaobserwowaniu odpowiedzi hematologicznej u chorego na chłoniaka śledziony z komórek włochatych, po leczeniu przeciwwirusowym z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

Metody. U 9 chorych na chłoniaka śledziony z komórkami włochatymi oraz zakażeniem HCV przeprowadzono leczenie interferonem alfa-2b (3.000.000 IU trzy razy w tygodniu) jako wyłączną metodę lub w połączeniu z rybawiryną (1000-1200 mg dziennie). Wyniki porównywano z wynikami leczenia chorych z taką samą postacią chłoniaka, ale bez zakażenia HCV.

Wyniki. U siedmiu spośród dziewięciu chorych z zakażeniem HCV, leczonych interferonem alfa, uzyskano całkowitą remisję po stwierdzeniu nieoznaczalnego poziomu RNA HCV we krwi. U pozostałych dwóch chorych uzyskano odpowiednio całkowitą i częściową odpowiedź, po dodaniu do interferonu alfa rybawiryny i stwierdzeniu nieoznaczalnego poziomu RNA HCV. U jednego chorego wystąpił nawrót w momencie ponownego pojawienia się oznaczalnych ilości RNA HCV we krwi. W przeciwieństwie do tego, u żadnego spośród sześciu chorych bez zakażenia HCV nie zanotowano odpowiedzi po leczeniu interferonem.

Wnioski. U chorych na chłoniaka śledziony z komórkami włochatymi, którzy są jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C, leczenie interferonem może prowadzić do odpowiedzi hematologicznej.

Hepatocellular carcinoma in children: results of first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Group

Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 2798-804

Celem badania była ocena wpływu chemioterapii przedoperacyjnej na czas przeżycia, zmniejszenie umieralności oraz ograniczenie działań niepożądanych leczenia operacyjnego u dzieci z pierwotnymi nowotworami nabłonkowymi wątroby. Dodatkowym celem było zebranie informacji dotyczących epidemiologii, naturalnego przebiegu i czynników rokowniczych w tej grupie chorych. **Materiał i metody.** Do pierwszego badania, przeprowadzonego przez Group for Epithelial Liver Tumors International Society of Pediatric Oncology, włączono pomiędzy styczniem 1990 r., a lutym 1994 r. 40 dzieci.

Informacje o wynikach leczenia były dostępne dla 39 dzieci. W momencie rozpoznania najczęściej stwierdzano znaczne zaawansowanie choroby. Przerzuty odległe obecne były u 31% dzieci, a przekraczanie granic wątroby, naciekanie naczyń lub oba te elementy – u 39% dzieci. Często występowały guzy wieloogniskowe (56% dzieci). U jednej trzeciej chorych guzowi towarzyszyły zmiany marskie w wątrobie. Wszystkie, oprócz dwojga dzieci, otrzymały chemioterapię przedoperacyjną z udziałem doxorubicyny i cisplatyny.

Wyniki. Częściową odpowiedź uzyskano u 18 spośród 37 dzieci (49%). U pozostałych chorych nie udało się uzyskać odpowiedzi lub doszło do progresji. Całkowite usunięcie guza zdołano wykonać u 14 dzieci (36%). U 20 dzieci nie było możliwości wykonania zabiegu operacyjnego. Udział całkowitych przeżyć 5-letnich wynosił 28%, zaś udział przeżyć wolnych od zdarzeń 17%. Przyczyną większości zgonów była progresja nowotworu (26 spośród 28 zgonów). W analizie wieloczynnikowej obecność przerzutów odległych oraz wyjściowy stopień zaawansowania miały wpływ na całkowity czas przeżycia.

Wnioski. Czas przeżycia dzieci chorych na pierwotnego raka z komórek wątrobowych jest znacznie krótszy od czasu przeżycia dzieci chorych na nowotwory pochodzenia zarodkowego wątroby. Jediną realną szansę wyleczenia w tej grupie chorych stwarza całkowite usunięcie chirurgiczne guza. Jednocześnie jest ono często niemożliwe z powodu znacznego zaawansowania choroby. Występowanie przerzutów jest najczęstszym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Konieczne wydaje się przeprowadzenie ogólnosiwiatowych skoordynowanych badań nad leczeniem dziecięcych pierwotnych raków z komórek wątrobowych.

Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial

Bolla M, Collette L, Blank L i wsp.
Lancet 2002; 360:103-08

W celu określenia wartości długotrwałej blokady hormonalnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka stercza przeprowadzono randomizowane badanie III fazy, porównujące radioterapię wiązką zewnętrzną z radioterapią połączoną z jednoczesnym podaniem analogów hormonu, hamującego uwalnianie hormonu luteinizującego (LHRH).

Metody. Pomiędzy rokiem 1987 a 1995, 415 chorych przydzielono losowo do wyłącznego napromieniania lub do napromieniania z jednoczesną blokadą hormonalną. Kryterium włączenia do badania był nowotwór w stopniu T1 lub T2 i 3 stopniu zróżnicowania histopatologicznego i/albo T3-4, N0-1, M0. Mediana wieku wynosiła 71

lat (zakres od 51 do 80 lat). W obu grupach napromienienie składało się z podania na obszar całej miednicy 50 Gy w ciągu 5 tygodni oraz na obszar samego stercza 20 Gy w ciągu 2 tygodni. W pierwszym dniu radioterapii rozpoczynano podawanie gosereliny (3,6 mg podskórnie, iniekcje co 4 tygodnie). Leczenie to kontynuowano przez 3 lata. Octan cytoproteronu (150 mg dziennie) podawano przez miesiąc, rozpoczynając leczenie tydzień przed podaniem gosereliny. Głównym ocenianym efektem końcowym badania był czas przeżycia bez objawów choroby. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Do oceny dostępne były dane 412 chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 66 miesięcy (zakres 1-126). Udział 5-letnich przeżyć bez klinicznych cech nowotworu wynosił 40% (95% przedział ufności 32-48) w grupie leczonej wyłącznie napromienianiem i 74% (67-81) w grupie leczonej w sposób skojarzony ($p=0,0001$). Udział 5-letnich przeżyć całkowitych wynosił odpowiednio 62% (52-72%) i 78% (72-84%) ($p=0,0002$), a udział 5-letnich przeżyć związanych z nowotworem – odpowiednio 79% (72-86%) oraz 94% (90-98%).

Wnioski. Bezwzględna supresja hormonalna, z zastosowaniem analogów LHRH w trakcie radioterapii i przez kolejne 3 lata wydłuża całkowity czas przeżycia i zmniejsza ryzyko zgonu związanego z chorobą nowotworową u chorych na miejscowo zaawansowanego raka stercza.

Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M i wsp
J Clin Oncol 2002; 20: 3054-60

Cel. W celu określenia optymalnego czasu przeprowadzenia napromieniania klatki piersiowej u chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono badanie III fazy, porównujące sekwencyjne i jednoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii. Badanie było prowadzone przez Lung Cancer Study Group w ramach Japan Clinical Oncology Group.

Chorzy i metody. 231 chorych przydzielano losowo do równoczesnej radioterapii i chemioterapii lub do radioterapii stosowanej po zakończeniu chemioterapii. Napromienianie obejmowało podanie 45 Gy w przeciągu 3 tygodni (1,5 Gy dwa razy dziennie). Wszyscy chorzy otrzymywali 4 cykle chemioterapii składającej się z cisplatiną z etopozydem, w odstępach 3-tygodniowych (w ramieniu z leczeniem sekwencyjnym) lub 4-tygodniowych (w ramieniu z leczeniem jednoczesnym). Napromienianie rozpoczynano w drugim dniu pierwszego cyklu chemioterapii w przypadku leczenia jednoczesnego lub po 4 cyklu chemioterapii w leczeniu sekwencyjnym.

Wyniki. Jednoczesowa radiochemioterapia związana była z dłuższym czasem przeżycia, w porównaniu do leczenia sekwencyjnego ($p=0,097$; test *log-rank*). Mediana czasu przeżycia wynosiła 19,7 miesięcy u chorych leczonych metodą sekwencyjną i 27,2 miesięcy u chorych leczonych metodą równoczesną. Przeżycia 2, 3 i 5-letnie dla leczenia sekwencyjnego wynosiły odpowiednio: 35,1%; 20,2% i 18,3%, a dla leczenia jednoczesnego odpowiednio: 54,4%; 29,8% i 23,7%. Objawy niepożądane ze strony układu krwiotwórczego były bardziej nasilone u chorych leczonych metodą równoczesną. Jednocześnie ciężkie popromienne zapalenie przełyku występowało rzadko w obu ramionach (9% chorych w leczeniu jednoczesnym i 4% w leczeniu sekwencyjnym).

Wnioski. Badanie stanowi silne potwierdzenie wyższości jednoczesnej chemioterapii i radioterapii nad sekwencyjnym stosowaniem obu metod u chorych na ograniczoną postać raka drobnokomórkowego płuca.

Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial

The international Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group
Lancet 2002; 360: 505-15

Upřednio wykazano, że u chorych na raka jajnika chemioterapia wielolekowa z udziałem cyklofosfamidu, dokсорubicyny i cisplatiną (CAP) oraz monoterapią karboplatiną pozwalają uzyskać podobny czas przeżycia i czas do progresji choroby. W następnych latach szeroko stosowanym schematem leczenia w tej grupie chorych stało się połączenie paklitakselu z pochodnymi platyny. Celem badania było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w połączeniu z karboplatiną, z leczeniem schematem CAP lub karboplatiną w monoterapii.

Metody. Od lutego 1995 r. do października 1998 roku w 130 ośrodkach w 8 krajach do badania włączono 2074 chore. Chore były losowo przydzielane do leczenia paklitakselem z karboplatiną lub do grupy kontrolnej. Chore w grupie kontrolnej otrzymywały CAP lub karboplatinę w monoterapii. Wyboru metody leczenia w grupie kontrolnej dokonywała przed randomizacją chora i jej lekarz. Za miarę skuteczności leczenia przyjęto całkowity czas przeżycia. Oceniono również czas do progresji choroby oraz toksyczność leczenia. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą intencji leczenia.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 51 miesięcy. W tym czasie zmarło 1265 chorych, a krzywe przeżycia dla ramienia badanego i kontrolnego nie różniły się znacząco (współczynnik ryzyka 0,98, 95% przedział ufności 0,87-1,10, $p=0,74$). Mediana czasu przeżycia chorych le-

czonych paklitakselem z karboplatiną wynosiła 36,1 miesiący, a w grupie kontrolnej 35,4 miesiący (różnica 0,7 miesiąca; 95% przedział ufności 3,6 do 4,7). Ogółem u 1538 chorych doszło do progresji choroby lub zgonu. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy krzywymi Kaplana-Meyera (współczynnik ryzyka 0,93, 95% przedział ufności 0,84 do 1,03, $p=0,16$). Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 17,3 miesiący w grupie chorych leczonych paklitakselem z karboplatiną i 16,1 miesiący w grupie kontrolnej (różnica 1,2 miesiąca, 95% przedział ufności 0,5 do 2,8). Połączenie paklitakselu z karboplatiną związane było z częstszym występowaniem wyłysienia, gorączki i neuropatii czuciowej, w porównaniu z monoterapią karboplatiną oraz z częstszym występowaniem neuropatii czuciowych niż CAP. Schemat CAP powodował częstsze występowanie gorączki, w porównaniu z leczeniem paklitakselem i karboplatiną.

Interpretacja. Monoterapia karboplatiną i schemat CAP są równie skuteczne, jak paklitaksel z karboplatiną, w pierwszorazowej chemioterapii chorych na raka jajnika. Najmniejsza toksyczność monoterapii karboplatiną wskazuje, że lek ten może stanowić rozsądną alternatywę w pierwszorazowej chemioterapii chorych na raka jajnika.

Opracowanie:
dr Ewa Szutowicz-Zielińska
dr Krzysztof Konopa
dr Rafał Dziadziuszko