

Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW i wsp.
N Engl J Med 2010; 362: 1192-1202

Przeprowadzono badanie oceniające, czy dutasteryd zmniejsza ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego, wykrywanego w biopsji u mężczyzn o podwyższonym ryzyku zachorowania.

W trwającym cztery lata wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy dutasteryd w codziennej dawce 0,5 mg porównano z placebo. Do badania włączano mężczyzn pomiędzy 50. a 75. rokiem życia ze stężeniem PSA od 2,5 do 10,0 ng/ml oraz poddanych biopsji stercza (6-12 wycinków) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, przy czym w biopsji nie stwierdzono raka. W 2. i 4. roku badania wykonywano przezodbytniczą biopsję pod kontrolą USG, podczas której pobierano 10 wycinków.

Wyniki. Wśród 6.729 mężczyzn poddanych biopsji lub zabiegowi operacyjnemu, raka stwierdzono u 659 spośród 3.305 mężczyzn przyjmujących dutasteryd oraz u 858 spośród 3.424 przyjmujących placebo, co odpowiada zmniejszeniu względnego ryzyka w grupie otrzymującej dutasteryd o 22,8% (95% przedział ufności 15,2 do 29,8) w ciągu 4 lat trwania badania ($P < 0,001$). Ogółem w pierwszych 4 latach badania, wśród 6.706 mężczyzn poddanych biopsji igłowej, rozpoznano 220 guzów w stopniu Gleasona od 7 do 10 w grupie 3.299 mężczyzn otrzymujących dutasteryd oraz u 233 spośród 3.407 otrzymujących placebo ($p = 0,81$). W 3. i 4. roku badania stwierdzono 12 guzów (Gleason 8 do 10) wśród przyjmujących dutasteryd, natomiast tylko jeden wśród przyjmujących placebo ($p = 0,003$). Zastosowanie dutasteridu w porównaniu z placebo zmniejszało ryzyko wystąpienia nagłego zatrzymania moczu (1,6% w porównaniu do 6,7%, względne zmniejszenie ryzyka o 77,3%). Częstość występowania działań niepożądanych była podobna do obserwowanej w badaniach oceniających zastosowanie dutasteridu w łagodnym przerście gruczołu krokowego, jedynie częstość niewydolności krążenia była większa w grupie otrzymującej dutasteryd w porównaniu do placebo (0,7% [30 mężczyzn] w porównaniu do 0,4% [16 mężczyzn], ($p = 0,03$)).

Wnioski. W trakcie 4 lat trwania badania, dutasteryd obniżał ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego wykrywanego drogą biopsji i zmniejszał nasilenie objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma

Steidl C, Lee T, Shah SP i wsp.
N Engl J Med 2010; 362: 875-885

Pomimo postępów w leczeniu choroby Hodgkina około 20% chorych nadal umiera z powodu progresji choroby. Stosowane obecnie modele rokownicze przewidują wyniki leczenia z niewystarczającą dokładnością. Nadal nie określono istotnych klinicznie biomarkerów, które mogłyby ulepszyć stosowany obecnie międzynarodowy indeks rokowniczy (*International Prognostic Score*).

Metody. Aby ocenić jakie sygnatury komórkowe przewidują wyniki leczenia, oceniono profil ekspresji genów w 130 mrożonych wycinkach, pobranych od chorych na klasyczną postać choroby Hodgkina podczas diagnostycznej biopsji węzłów chłonnych. Wyniki potwierdzono immunohistochemicznie w niezależnej grupie 166 chorych. **Wyniki.** Na podstawie profilu ekspresji genów określono sygnatury makrofagów związanych z guzem, które znamienne wiązały się z niepowodzeniem leczenia pierwszej linii ($p = 0,02$). W niezależnej grupie chorych stwierdzono zależność pomiędzy zwiększoną liczbą makrofagów CD68+, a skróceniem czasu do progresji ($p = 0,03$) oraz zwiększonym prawdopodobieństwem nawrotu po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych ($p = 0,008$), co wiązało się ze skróceniem czasu przeżycia związanego z chorobą ($p = 0,003$). W analizie wieloczynnikowej ten czynnik lepiej określał chorych z gorszym rokowaniem niż międzynarodowy indeks prognostyczny ($p = 0,003$ w porównaniu do $p = 0,03$). Nieobecność zwiększonej liczby komórek CD68+ u chorych w niskim stopniu zaawansowania pozwalał wyodrębnić podgrupę chorych o długim czasie przeżycia związanego z chorobą (100%), przy zastosowaniu nowoczesnych strategii leczenia.

Wnioski. Zwiększona liczba makrofagów związanych z guzem wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia chorych na klasyczną postać choroby Hodgkina oraz może stanowić nowy biomarker przydatny do oceny ryzyka.

Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer

Valle J, Wasan H, Palmer DH i wsp.
N Engl J Med 2010; 362: 1273-1281

Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii dla chorych na miejscowo zaawansowanego i rozlanego raka dróg żółciowych. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy z udziałem 86 chorych porównano zastosowanie cisplatyny z gemcytabiną z leczeniem wyłącznie gemcytabiną. Po zaobserwowaniu wydłużenia czasu do progresji rozpoczęto badanie III fazy.

Metody. 410 chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka dróg żółciowych, raka pęcherzyka żółciowego lub brodawki Vatera przydzielono losowo do leczenia cisplatyną (25 mg/m²) w skojarzeniu z gemcytabiną (1000 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu, 8 cykli podawanych co 21 dni) lub do monoterapii gemcytabiną (1000 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu, 6 cykli podawanych co 28 dni) do 24 tygodni. Pierwotnym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,2 miesiące i wystąpieniu 327 zgonów mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 11,7 miesiące w grupie 204 chorych leczonych cisplatyną w skojarzeniu z gemcytabiną i 8,1 miesiące w grupie 206 chorych leczonych wyłącznie gemcytabiną (współczynnik ryzyka 0,64; 95% przedział ufności od 0,52 do 0,80; p<0,001). Mediana czasu do progresji wyniosła 8,0 miesiące w grupie otrzymującej cisplatynę z gemcytabiną i 5,0 miesiące w grupie leczonej wyłącznie gemcytabiną (p<0,001). Dodatkowo udział chorych bez progresji w grupie leczonej cisplatyną i gemcytabiną był statystycznie wyższy (81,4% w porównaniu do 71,8%, p=0,049). Zdarzenia niepożądane były zbliżone w obu grupach, z wyjątkiem neutropenii, która występowała częściej w grupie chorych leczonych dwoma lekami; liczba zakażeń związanych z neutropenią była zbliżona w obu grupach.

Wnioski. Zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną wiązało się ze statystycznie wydłużeniem przeżycia chorych w porównaniu do leczenia wyłącznie gemcytabiną i nie powodowało znaczącego nasilenia toksyczności. Cisplatyna skojarzona z gemcytabiną wydaje się być odpowiednią opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka dróg żółciowych. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00262769.

Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials

Hopwood P, Haviland JS, Sumo G i wsp.
 START Trial Management Group
Lancet Oncol 2010; 11: 231-40

W kilku badaniach oceniających uzupełniające napromienianie piersi zebrano dane dotyczące zgłaszanych przez chore objawów ze strony piersi i związanej z nimi jakości życia. Oceniono stopień ich nasilenia w badaniu jakości życia, które było częścią randomizowanego badania START (*Standardisation of Breast Radiotherapy*).

Metody. W badaniu START A 2.236 chorych przydzielono losowo do hipofrakcjonowanej radioterapii 39 Gy lub 41,6 Gy w 13 frakcjach w ciągu 5 tygodni lub do standardowej radioterapii 50 Gy w 25 frakcjach. W badaniu START B 2.215 chorych przydzielono losowo do radioterapii w dawce 40 Gy w 15 frakcjach przez 3 tygodnie lub do takiego samego schematu jak w grupie kontrolnej w badaniu A (50 Gy w 25 frakcjach). 2.739 chorych kwalifikowało się do badania oceniającego jakość życia, spośród których ostatecznie włączono 2.208 (81%, w tym 1.129 chorych z badania A i 1.079 z badania B). Uczestniczki wypełniały kwestionariusze EORTC, ogólny QLQ-C30 i moduł BR23 oraz pozycje protokołu dotyczące szczegółów radioterapii do 5 lat po zakończeniu napromieniania. Porównano wyniki przy użyciu metody uogólnionych równań estymujących (GEE) i analizy przeżyć. Badania START zostały zarejestrowane pod numerem ISRCTN59368779.

Wyniki. W ciągu 5 lat około 40% kobiet zgłosiło umiarkowane lub znaczne zmiany w obrębie piersi po zastosowanej radioterapii, a bóle ramienia i barku występowały u około 1/3 chorych. Dolegliwości ze strony piersi i niepokój dotyczący wyglądu zewnętrznego zmniejszały się z upływem czasu. Częstość występowania objawów niepożądanych radioterapii była niższa dla schematu 39 Gy w badaniu A i schematu 40 Gy w badaniu B, w porównaniu do kontrolnego schematu 50 Gy. Częstość występowania niepożądanych objawów radioterapii była podobna w grupie chorych napromienionych w schemacie 41,6 Gy i 50 Gy w badaniu A. Częstość występowania niepożądanych zmian w wyglądzie skóry była znacznie niższa w grupie chorych napromienionych dawką 39 Gy (współczynnik ryzyka 0,63, 95% przedział ufności 0,47-0,84) i w grupie chorych, które otrzymały 40 Gy (0,76, 0,60-0,97), w porównaniu z chorymi, które otrzymały 50 Gy. Nie zaobserwowano statystycznie różnicy pomiędzy chorymi, które otrzymały dawkę 41,6 Gy, a chorymi napromienionymi dawką 50 Gy w badaniu A (0,83, 0,63-1,08). 1/3 kobiet zgłaszała umiarkowany lub znaczny ból w obrębie ramienia i barku w czasie 5 lat obserwacji,

podczas gdy ponad 10% kobiet odczuwało umiarkowany lub znaczny obrzęk ramienia i dłoni, przy braku znamiennej różnicy w wynikach podskali, dotyczącej objawów ze strony ramienia/barku, pomiędzy schematami radioterapii w badaniach A i B. Wiele podstawowych objawów ze strony ramienia lub barku było związanych z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym.

Wnioski. Przez 5 lat po radioterapii znaczna liczba chorych zgłaszała umiarkowane lub znaczne objawy ze strony piersi, ramienia i barku, bez szkody dla wyglądu zewnętrznego. Mimo to większość chorych wydaje się odnosić korzyść z radioterapii hipofrakcjonowanej, związanej z potencjalnie mniejszą częstością działań niepożądanych. Dowody z badań START uzasadniają stosowanie schematów radioterapii hipofrakcjonowanej u kobiet, wymagających napromieniania z powodu wczesnego raka piersi.

Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial

Nout RA, Smit VT, Putter i wsp.
Lancet 2010; 375: 816-23

U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z powodu raka trzonu macicy z grupy pośredniego ryzyka najczęstszym miejscem nawrotu jest pochwa. W badaniu porównano skuteczność brachyterapii dopochwowej z napromienianiem wiązką zewnętrzną w zapobieganiu wznów w obrębie pochwy, przy założeniu mniejszej liczby objawów ubocznych oraz poprawy jakości życia po zastosowaniu brachyterapii.

Metody. W otwartym badaniu randomizowanym typu *non-inferiority*, przeprowadzonym w 19 holenderskich ośrodkach, 427 chorych na raka trzonu macicy w stopniu zaawansowania klinicznego I lub IIA z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka, przydzielono losowo przy użyciu programu komputerowego (metodą typu *biased-coin* z minimizacją) do radioterapii wiązką zewnętrzną na obszar miednicy (46 Gy w 23 frakcjach; n=214) lub do brachyterapii dopochwowej (HDR 21 Gy w 3 aplikacjach lub LDR 30 Gy; n=213). Pierwotnym wskaźnikiem oceny końcowej był nawrót w pochwie. Wstępnie określono zakres *non-inferiority* na poziomie 6% bezwzględnej różnicy w nawrotach w pochwie. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, w oparciu o metody konkurencyjnego ryzyka. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN16228756.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 45 miesięcy (od 18 do 78 miesięcy), rozpoznano 3 nawroty w pochwie po zastosowaniu brachyterapii dopochwowej i 4 po napromienianiu wiązką zewnętrzną. Oszacowany 5-letni wskaźnik nawrotu w pochwie wyniósł

odpowiednio 1,8% (95% przedział ufności 0,6-5,9) dla brachyterapii dopochwowej i 1,6% (0,5-4,9) dla radioterapii wiązką zewnętrzną (współczynnik ryzyka [HR] 0,78, 95% przedział ufności 0,17-3,49; p=0,74). 5-letnie wskaźniki nawrotu miejscowo-regionalnego (w pochwie lub miednicy, lub w obu tych lokalizacjach) wyniosły odpowiednio 5,1% (2,8-9,6) dla brachyterapii dopochwowej i 2,1% (0,8-5,8) dla napromieniania wiązką zewnętrzną (współczynnik ryzyka 2,08, 0,71-6,09; p=0,17). U 1,5% (0,5-4,5) chorych w porównaniu do 0,5% (0,1-3,4) doszło do izolowanej wznowy w miednicy (3,10, 0,32-29,9; p=0,30), a udział przerzutów odległych był w obu grupach zbliżony (8,3% [5,1-13,4] w porównaniu z 5,7% [3,3-9,9]; współczynnik ryzyka 1,32, 0,63-2,74; p=0,46). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w całkowitym czasie przeżycia (84,8% [95% przedział ufności 79,3-90,3] w porównaniu do 79,6% [71,2-88,0]; współczynnik ryzyka 1,17, 0,69-1,98; p=0,57) ani w czasie przeżycia wolnym od choroby (82,7% [76,9-88,6] w porównaniu do 78,1% [69,7-86,5]; współczynnik ryzyka 1,09, 0,66-1,78; p=0,74). Oceniona po zakończeniu radioterapii ostra toksyczność ze strony przewodu pokarmowego (stopień 1-2) była znamiennej niższa w grupie poddanej brachyterapii dopochwowej, w porównaniu z grupą poddaną radioterapii wiązką zewnętrzną (12,6% [27/215] w porównaniu do 53,8% [112/208]).

Wnioski. Brachyterapia dopochwowa jest skuteczną metodą, zapewniającą kontrolę miejscową w obrębie pochwy, przy mniejszym nasileniu toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z radioterapią wiązką zewnętrzną. U chorych na raka trzonu macicy z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka brachyterapia dopochwowa powinna być leczeniem uzupełniającym z wyboru.

Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0203)

Takeda K, Hida T, Sato T i wsp.
J Clin Oncol 2010; 28: 753-60

Cel. Gefitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy, oceniające czy zastosowanie gefitynibu, po dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, wydłuża czas przeżycia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC).

Chorzy i metody. Nieleczonych wcześniej chorych na zaawansowanego NSCLC (IIIB/IV) NSCLC w stanie sprawności 0 lub 1 według Eastern Cooperative Oncology Group z odpowiednią wydolnością narządów przydzielono losowo do dwulekowej chemioterapii, zawierającej pochodne platyny – do 6 cykli (ramię A) lub do 3 cykli takiej samej chemioterapii, a następnie do leczenia gefitynibem w dawce 250 mg doustnie raz dziennie do progresji (ramię B). Chorych stratyfikowano według stopnia zaawansowania, płci, typu histopatologicznego oraz schematu chemioterapii. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia, a dodatkowymi – czas do progresji, udział odpowiedzi, bezpieczeństwo leczenia oraz jakość życia.

Wyniki. Od marca 2003 r. do maja 2005 r. do badania włączono 604 chorych. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu do progresji w ramieniu B (współczynnik ryzyka [HR], 0,68; 95% przedział ufności [CI] 0,57 do 0,80; $p < 0,001$). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w całkowitym czasie przeżycia (HR 0,86; 95% CI 0,72 do 1,03; $p = 0,11$). W analizie podgrup, uwzględniającej typ histopatologiczny, stwierdzono znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych na gruczolakoraka w ramieniu B, w porównaniu do ramienia A ($n = 467$; HR 0,79; 95% CI 0,65 do 0,98; $p = 0,03$).

Wnioski. W niniejszym badaniu nie stwierdzono planowanego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych na NSCLC. Analiza podgrup wykazała prawdopodobne wydłużenie czasu przeżycia po zastosowaniu gefitynibu w leczeniu podtrzymującym, szczególnie u chorych na gruczolakoraka.

Cetuximab and first-line taxane/ carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099

Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L i wsp.
J Clin Oncol 2010;28: 911-17

Cel. Ocena skuteczności cetuksymabu w połączeniu z taksoidami i karboplatiną (TC) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC).

Chorzy i metody. Do wieloośrodkowego otwartego badania klinicznego III fazy włączono 676 chorych na NSCLC w stadium zaawansowania IIIB (z wysiękiem opłucnowym) lub IV, niezależnie od typu histologicznego i ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. Chorych przydzielano losowo do leczenia cetuksymabem z TC lub do TC. Schemat TC zawierał paklitaksel (225 mg/m²) lub docetaksel (75 mg/m²) do decyzji badacza oraz karboplatinę (AUC 6) w dniu 1. co 3 tygodnie do 6 cykli. Cetuksymab (400 mg/m² w dniu 1., następnie 250 mg/m² co tydzień) podawano do progresji lub nieakceptowanej

toksyczności. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji, oceniany przez niezależną komisję radiologów (*independent radiologic review committee*; PFS-IRRC), a dodatkowymi – całkowity udział odpowiedzi (ORR), całkowity czas przeżycia (OS), jakość życia (QoL) oraz bezpieczeństwo leczenia. Oceniono również PFS i ORR, określane przez badaczy.

Wyniki. Mediana PFS-IRRC wyniosła 4,4 miesiący w ramieniu cetuksymab/TC, w porównaniu do 4,2 miesiący w ramieniu TC (współczynnik ryzyka [HR]=0,902; 95% CI 0,761 do 1,069; $p = 0,236$). Mediana OS wyniosła 9,7 miesiący w ramieniu cetuksymab/TC, w porównaniu do 8,4 miesiący dla TC (HR=0,890; 95% CI 0,754 do 1,051; $p = 0,169$). ORR-IRRC wyniósł 25,7% w ramieniu cetuksymab/TC, w porównaniu do 17,2% dla TC ($p = 0,007$). Profil bezpieczeństwa stosowanego leczenia był akceptowalny i typowy dla poszczególnych leków.

Wnioski. Dołączenie cetuksymabu do TC nie wydłużyło znamienne PFS-IRRC, który stanowił główny wskaźnik oceny końcowej, natomiast znamienne zwiększyło udział ORR-IRRC. Wśród chorych leczonych z udziałem cetuksymabu zaobserwowano trend w wydłużeniu OS, jednak nie była to różnica znamienna.

Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09

Zietman AL, Bae K, Slater JD i wsp.
J Clin Oncol 2010;28: 1106-1111

Cel. Ocena hipotezy mówiącej, że zwiększona dawka radioterapii poprawia wyniki leczenia chorych na wczesnego raka stercza.

Chorzy i metody. Chorych na raka stercza w stopniu zaawansowania T1b-T2b ze stężeniem PSA ≤ 15 ng/mL przydzielano losowo do napromieniania ekwiwalentem 70,2 Gy (GyE; dawka konwencjonalna) lub 79,2 GyE (dawka podwyższona). Nie stosowano blokady androgenowej. Oceniano nawroty miejscowe (LF), nawroty biochemiczne (BF) oraz całkowity czas przeżycia (OS).

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 393 chorych; mediana czasu obserwacji wyniosła 8,9 lat. U chorych napromienionych wyższą dawką LF występowały znamienne rzadziej, współczynnik ryzyka wyniósł 0,57. Udział 10-letnich BF (wg American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) wyniósł 32,4% wśród chorych napromienionych dawką konwencjonalną oraz 16,7% wśród napromienionych wyższą dawką ($p < 0,0001$). Różnica ta utrzymywała się również wśród chorych z grupy niskiego ryzyka ($n = 227$; 58% spośród ogółu chorych;

odpowiednio 28,2% w porównaniu do 7,1% ($p < 0,0001$). Silny trend w tym samym kierunku był również widoczny w grupie pośredniego ryzyka ($n = 144$; 37% spośród ogółu chorych; odpowiednio 42,1% w porównaniu do 30,4%, $p = 0,06$). 11% chorych wymagało blokady androgenowej z powodu nawrotu choroby wśród chorych napromienionych dawką konwencjonalną, w porównaniu do 6% po leczeniu podwyższoną dawką ($p = 0,047$). Nie stwierdzono różnicy OS pomiędzy grupami (78,4% w porównaniu do 83,4%; $p = 0,41$). U 2% chorych w obu grupach stwierdzono późny odczyn popromienny w stopniu ≥ 3 ze strony układu moczowo-płciowego, a u 1% chorych poddanych napromienianiu wyższą dawką wystąpił późny odczyn popromienny w stopniu ≥ 3 ze strony przewodu pokarmowego.

Wnioski. W niniejszym badaniu z losowym doбором chorych stwierdzono lepsze wyniki leczenia po podaniu wyższej dawki promieniowania u chorych na raka stercza, w porównaniu do dawki konwencjonalnej, bez zwiększenia późnej toksyczności w stopniu ≥ 3 ze strony pęcherza moczowego i odbyticy.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa