

Badania przeprowadzono u 37 chorych z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, w dwóch grupach:

- I – 12 operowano bez terapii neoadjuwantowej,
- II – 25 operowano po zastosowaniu przedoperacyjnej radio- i chemioterapii.

Przez trzy tygodnie stosowano: radioterapię (200 cGy/24 godz. – dawka całkowita 3000 cGy) i chemioterapię – 5-Fluorouracyl 300 mg/m², codziennie we wlewie ciągłym oraz Cisplatinę 20 mg/m², w dniach 1. -5. i 17. -21. dzień. W grupie II, po operacji u 4 chorych nie znaleziono w badaniu morfologicznym zmian nowotworowych – odpowiedź całkowita (CR), u 12 stwierdzono zmniejszenie nacieku nowotworowego, w tym u 7 była to odpowiedź częściowa 1 (PR1) i u 5 odpowiedź częściowa 2 (PR2). W 7 przypadkach po zastosowaniu leczenia nie było zmian morfologicznych – brak odpowiedzi (SD). Oceniano również stopień zaawansowania nowotworu (pTNM), powikłania pooperacyjne i dwuletnie przeżycie, które w grupie I wynosiło 27 proc., w grupie II 48 proc. Wnioski: neoadjuwantowa radio- i chemioterapia w raku płaskonabłonkowym przełyku przedłuża przeżycie chorych po leczeniu operacyjnym. Odległe wyniki kliniczne korelują z odpowiedzią zmiany nowotworowej na stosowane leczenie przedoperacyjne.

Słowa kluczowe: rak przełyku, neoadjuwantowa radio- i chemioterapia

Neoadjuwantowa radio- i chemioterapia w płaskonabłonkowym raku przełyku – ocena morfologiczna i wyniki kliniczne

Neoadjuvant radiochemotherapy in squamous cell cancer of the esophagus – morphological assessment and clinical results

Krzysztof Furman¹, Mirosław Kozłowski¹, Jacek Nikliński¹, Stanisław Kiluk², Andrzej Bernacki¹, Jerzy Laudański¹, Marian Furman¹

WSTĘP

Skojarzone leczenie płaskonabłonkowego raka przełyku – zastosowanie radio- i chemioterapii z następowym leczeniem operacyjnym – jest aktualnie rutynowo stosowane w wielu ośrodkach. Ten sposób postępowania jest nadal przedmiotem dyskusji i kontrowersji, ponieważ nie nagromadzono jeszcze wystarczających obserwacji klinicznych. Wielu autorów sugeruje, że przedoperacyjna radio- i chemioterapia poprawia odległe wyniki leczenia [1, 2, 3], jednak w badaniach tych dotychczas nie wyjaśniono:

- ▶ jaka jest przyczyna różnej odpowiedzi zmiany nowotworowej na stosowane leczenie neoadjuwantowe [4, 5, 6, 7],
- ▶ zależności odległych pooperacyjnych wyników od odpowiedzi zmiany nowotworowej na zastosowaną przedoperacyjną radio- i chemioterapię [7, 8, 9].

Celem pracy jest ocena zmian morfologicznych w płaskonabłonkowym raku przełyku po zastosowaniu przedoperacyjnej radio- i chemioterapii oraz ocena 2-letniego przeżycia po operacji w zależności od odpowiedzi guza na leczenie neoadjuwantowe.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 37 chorych: 33 mężczyzn w wieku 35-69 lat (średnia 59,2) i 4 kobiety w wieku 61-70 lat, (średnia 64,4) z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, leczonych w latach 1995-1997 w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Białymstoku i w Oddziale Radioterapii Ośrodka Onkologicznego w Białymstoku.

Materiał opracowano na podstawie:

- ▶ dokumentacji klinicznej dotyczącej okresu pobytu chorych w szpitalu,
- ▶ badań histopatologicznych wykonanych w czasie diagnostyki i badań pooperacyjnych,
- ▶ monitorowania operowanych chorych. Badania morfologiczne wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej AM w Białymstoku (prof. dr hab. Lech Chyczewski).

Chorych podzielono na dwie grupy:

- ▶ grupa I – 12 chorych, u których nie stosowano leczenia neoadjuwantowego,
- ▶ grupa II – 25 chorych operowano po 21-dniowej przedoperacyjnej radio- i chemioterapii.

Radioterapię stosowano przez 3 tygodnie (5 dni w tygodniu 200 cGy/24 godz., dawka całkowita 3000 cGy), chemioterapię – Cisplatinę (20 mg/m²) – od 1. do 5. dnia oraz od 17. do 21. dnia, 5-Fluorouracyl 300 mg/m² – codziennie we wlewie ciągłym przez 21 dni. W trzecim tygodniu po zakończeniu radio- i chemioterapii wykonano operację resekcyjną – częściowe wycięcie przełyku z odpowiednim marginesem, z wytworzeniem zespolenia przełykowo-żołądkowego w tylnym śródpiersiu lub zespolenia na szyi. Usunięto także węzły chłonne (dwo- lub trójpolowa limfadenektomia).

W wyciętym przełyku, u 23 chorych z grupy II makroskopowo oceniano rozległość zmiany nowotworowej. Po uprzedniej rutynowej obróbce wycinków pobranych z nowotworowych guzów, dokonano oceny w mikroskopie świetlnym, stosując barwienia skrawków: H + E, met. PAS wg Mc Manusa, met. Azan. Oceniano:

- ▶ typ utkania raka,
- ▶ stopień dojrzałości guza,
- ▶ głębokość naciekania,
- ▶ nasilenie i skład komórkowego nacieku zapalnego,
- ▶ rodzaj i ilość podścieliska,
- ▶ zmiany zwyrodnieniowe,
- ▶ apoptozę i martwicę komórek nowotworowych,
- ▶ naciekanie przez komórki nowotworowe naczyń krwionośnych i limfatycznych,
- ▶ obecność przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych.

Grupę porównawczą stanowili chorzy na raka przełyku, u których nie stosowano leczenia neoadjuwantowego, a także mate-

¹ Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Białymstoku

² Oddział Radioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Białymstoku

The study was performed in 37 patients with squamous cell carcinoma of the esophagus in two groups. In group I – 12 patients received no preoperative treatment, in group II – in 25 patients preoperative concurrent radiotherapy (200 cGy/day to total dose of 3000 cGy) and chemotherapy (Cisplatin – on days 1 to 5 and 17 to 21 at a dose of 20 mg/m²/day and 5-Fluorouracil continuous i. v. infusion of 300 mg/m²/day) were administered. In group II after operation in 4 patients microscopic examination revealed no presence of cancer cells – complete response (CR). Of twelve patients with reduction of neoplastic infiltration 7 had partial response 1 (PR1) and 5 had partial response 2 (PR2). In 7 patients no changes were detected – stable disease (SD). In clinical examination we assessed – stage of the disease (pTNM), postoperative complications and 2-years survival. 27% of the patients in group I and 48% of patients in group II survived 2 years after the operation. Conclusions: Neoadjuvant radiochemotherapy improves 2-years survival rate in squamous cell esophageal cancer. Long term clinical results correlate with the response of the tumor to the preoperative treatment.

Key words: esophageal cancer, neoadjuvant radiochemotherapy

riał uzyskany z guza do celów diagnostyki przedoperacyjnej. Stopień zaawansowania klinicznego oceniano zgodnie z klasyfikacją TNM przed operacją i weryfikowano po wykonaniu zabiegu w zależności od wyniku badania histopatologicznego i badania węzłów chłonnych (pTNM).

W grupie II odpowiedź na radio- i chemioterapię stopniowano wg poniżej podanej skali opartej na piśmiennictwie [7] i badaniach własnych [10, 11]:

- ▶ odpowiedź całkowita (CR) – brak komórek nowotworowych w miejscu, w którym znajdował się guz nowotworowy,
- ▶ odpowiedź częściowa 1 (PR 1) – obecność pojedynczych komórek rakowych oraz guzy sklasyfikowane przed rozpoczęciem leczenia jako niskodojrzałe, charakteryzujące się po leczeniu utkaniem nowotworowym o wysokim stopniu dojrzałości; zawartością podścieliska powyżej 70 proc. i komórek nowotworowych zmienionych martwiczo powyżej 25 proc., obecnością nacieku zapalnego o dużym lub średnim nasileniu z formowaniem ziarniniaków resorpcyjnych,
- ▶ odpowiedź częściowa 2 (PR 2) – guzy sklasyfikowane przed rozpoczęciem leczenia jako niskodojrzałe, charakteryzujące się po leczeniu utkaniem nowotworowym o średnim stopniu dojrzałości, zawartością podścieliska powyżej 40 proc., powyżej 15 proc. komórek nowotworowych zmienionych martwiczo, obecnością nacieku zapalnego o średnim nasileniu,
- ▶ brak odpowiedzi (SD) – guzy o niskim stopniu dojrzałości, zawartość podścieliska poniżej 40 proc., poniżej 15 proc. komórek nowotworowych zmienionych martwiczo, naciek zapalny słabo nasilony.

WYNIKI

Ocena kliniczna

Trzech pacjentów zmarło w okresie pooperacyjnym: 2 z grupy II (z powodu zapalenia płuc i zawału serca) oraz 1 z grupy I (niewydolność krążenia).

Rok przeżyło 24 chorych: 6 z grupy I (54,5 proc.) oraz 18 z grupy II (78,3 proc.); 2 lata: ogółem 14 chorych – 3 z grupy I (27 proc.) oraz 11 z grupy II (48 proc.). Przyczyną zgonów były:

- ▶ u 12 chorych liczne przerzuty nowotworowe,
- ▶ u 3 chorych niewydolność krążenia,
- ▶ u 2 chorych zawał serca i wylew krwi do mózgu,
- ▶ w 3 przypadkach przyczyny zgonu nie ustalono.

Zależność czasu przeżycia od odpowiedzi zmiany nowotworowej na leczenie przedoperacyjne przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 16 chorych, w tym u 6 z grupy I oraz u 10 z grupy II. Tylko 3 chorych, u których stwierdzono przerzuty, przeżyło 2 lata po operacji resekcyjnej – 1 z grupy I i 2 z grupy II. Zależność przeżycia chorych od występowania przerzutów w węzłach chłonnych przedstawiono w tabeli 2.

Ocena histopatologiczna

Ocena makroskopowa i mikroskopowa przełyku po resekcji u 23 chorych z grupy II wykazała całkowitą regresję guza w 4 przypadkach – odpowiedź (CR).

W pozostałych 19 przypadkach stwierdzono obecność guza nowotworowego o długości od 2,1 do 9,3 cm i następujące zmiany po terapii neoadjuwantowej:

- ▶ odpowiedź częściowa 1 (PR 1) – w 7 przypadkach stwierdzono pojedyncze ogniska komórek rakowych i u większości rozrost podścieliska, które zajmowało 70-90 proc. (średnio 81 proc.); rozległa martwica komórek nowotworowych wynosiła powyżej 25 proc. (średnio 27,9 proc.);
- ▶ odpowiedź częściowa 2 (PR 2) – w 5 przypadkach stopień odpowiedzi na radio- i chemioterapię oceniano jako średni. Utkanie nowotworowe charakteryzowało się średnim stopniem dojrzałości z zawartością tkanki łącznej od 40 do 80 proc. (średnio 63 proc.) oraz martwicą komórek nowotworowych od 15 do 25 proc. (średnio 19 proc.);
- ▶ brak odpowiedzi (SD) – w 7 przypadkach nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z badaniami kontrolnymi – zawartość podścieliska nie przekraczała 40 proc. (średnio 21 proc.), a martwicy 15 proc. (średnio 7,2 proc.).

OMÓWIENIE

Wyniki własnych badań zastosowania neoadjuwantowej radio- i chemioterapii w raku przełyku były już kilkakrotnie publikowane [10, 11, 12, 13, 14]. W aktualnie przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że w grupie 34 leczonych chorych, odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł ogółem 41 proc., w tym:

- ▶ w grupie I – 27 proc. (bez neoadjuwantowej terapii),
- ▶ w grupie II – 48 proc. po zastosowaniu przedoperacyjnej radio- i chemioterapii (tab. 1.).

Wyniki te potwierdzają spostrzeżenia Mi-siuny i wsp. [15], w których oceniano odległe efekty skojarzonego leczenia raka przełyku w kilku ośrodkach chirurgicznych. Forastiere i wsp. [16] w podobnych badaniach, po zastosowaniu przed operacją promieniowania jonizującego i leków cytostatycznych (Cisplatinu i 5-Fluorouracylu), uzyskali 43 proc. 5-letniego przeżycia. W grupie 41 przypadków opisanych przez tych autorów [16] w 10 (24 proc.) uzyskano całkowite zniszczenie tkanki nowotworowej przełyku.

Aktualnie w wielu ośrodkach onkologicznych zajmujących się terapią raka przełyku prowadzone są badania nad zastosowaniem najbardziej skutecznych leków cytostatycznych. Stosowano różne zestawy chemioterapeutyków, w różnych dawkach i różnych odstępach czasowych [17, 18, 19]. W badaniach tych, mimo stosowania wysokich dawek cytostatyków, w części przypadków obserwowano progresję nowotworu. Oporność nowotworu na leki cytostatyczne opisano już w latach 70. [20, 21, 22, 23]. Oporność ta zależy od obecności w komórce nowotworowej enzymów, które mogą metabolizować cytostatyki o określonej

budowie chemicznej. Wiadomo, że glikoproteina P odgrywa kluczową rolę w oporności na liczne chemioterapeutyki w białaczkach, ziarnicy złośliwej oraz w mięsakach wieku dziecięcego [24, 25]. W płaskonabłonkowym raku przełyku, podobnie jak w wielu innych nowotworach, mechanizm oporności na te leki nie został do tej pory wyjaśniony. Darton i wsp. [26] nie znaleźli zależności pomiędzy produkcją glikoproteiny, a opornością na leki cytostaticzne. Kondo i wsp. [27] wskazują na konieczność przeprowadzenia przed rozpoczęciem leczenia testów oceniających wrażliwość nowotworu na chemioterapeutyki. Autorzy tych badań stosowali 16 różnych leków cytostaticznych na pobrane gastroscopowo komórki nowotworowe i w zależności od odpowiedzi zdecydowali o zastosowaniu odpowiednich cytostaticków. Na podstawie tych badań u 13 chorych, z 23 leczonych, stwierdzono dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie przedoperacyjne, a tylko u jednego obserwowano progresję nowotworu [27]. Wynioskowano, że stosowanie testów oceniających wrażliwość komórek na leki cytostaticzne pozwoli na wyeliminowanie przypadków, w których leczenie przedoperacyjne nie przyniosłoby efektu terapeutycznego.

W badaniach własnych, tylko u 4 (17,4 proc.) chorych nie stwierdzono komórek nowotworowych po przedoperacyjnej terapii – odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściową (PR1) stwierdzono w 7 przypadkach (30 proc.), a odpowiedź częściową 2 (PR2) w 5. W tych trzech podgrupach (CR + PR1 + PR2), łącznie 16 chorych: 2-letnie przeżycie było najlepsze – 62,5 proc., co wyraźnie kontrastuje z grupą I i z podgrupą 7 chorych, u których nie było odpowiedzi na przedoperacyjną terapię (SD) (tab. 1.). Wyniki te jednoznacznie wskazują, że badania morfologiczne płaskonabłonkowego raka przełyku wykonane po neoadjuwantowej radio- i chemioterapii mają znaczenie rokownicze i korelują z odpowiedzią zmiany nowotworowej na zastosowane leczenie przedoperacyjne [10, 11, 13].

Przeprowadzone badania potwierdzają również spostrzeżenia [28], że przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia są niepomysłnym wskaźnikiem prognostycznym. W grupie I bez neoadjuwantowej terapii i w II, po zastosowaniu radio- i chemioterapii, w przypadkach stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych, 2-letnie przeżycie było podobne i wynosiło 16,4 proc. i 20 proc. (tab. 2.).

WNIOSKI

- ▶ Neoadjuwantowa radio- i chemioterapia w płaskonabłonkowym raku przełyku znacznie przedłuża 2-letnie przeżycie chorych po leczeniu operacyjnym.
- ▶ Odległe wyniki kliniczne korelują z odpowiedzią zmiany nowotworowej na leczenie neoadjuwantowe, ocenianej w badaniu morfologicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. Benulic T, Jancar B. *Treatment of advanced esophageal cancer by means of irradiation, cisplatin and 5-fluorouracil*. Neoplasma 1995; 42: 141-5.
2. Cordiano C, Laterza E, Urso SU, et al. *Chemio-*

Tab. 1. Zależność czasu przeżycia od odpowiedzi nowotworu na leczenie przedoperacyjne

Odpowiedź nowotworu na leczenie przedoperacyjne		Długość czasu przeżycia	
		12 miesięcy	24 miesiące
Odpowiedź całkowita (CR)	n=4	4 (100 proc.)	4 (100 proc.)
Odpowiedź częściowa (PR1)	n=7	6 (86 proc.)	4 (57 proc.)
Odpowiedź częściowa (PR2)	n=5	4 (80 proc.)	2 (40 proc.)
Brak odpowiedzi (SD)	n=7	4 (57 proc.)	1 (14 proc.)
Ogółem	n=23	18 (78,3 proc.)	11 (48 proc.)

Tab. 2. Zależność między długością przeżycia a obecnością przerzutów w węzłach chłonnych

Przerzuty w węzłach chłonnych		Czas przeżycia	
		12 miesięcy	24 miesiące
Grupa I	n=6	2 (33 proc.)	1 (17 proc.)
Grupa II	n=10	3 (30 proc.)	2 (20 proc.)
Ogółem	n=16	5 (31 proc.)	3 (19 proc.)

- io-radioterapia neoadjuwante nel cancro dell'esofago*. Chir Ital 1994; 46: 11-15.
3. Ferguson MK, Reeder LB, Hoffman PC, et al. *Intensive multimodality therapy for carcinoma of the esophagus and gastrointestinal junction*. Ann Surg Oncol 1995; 2: 1016.
 4. Braun OM, Neumeister P, Popp W, et al. *Histologic tumor regression grades in squamous cell carcinoma of the head and neck after preoperative radiochemotherapy*. Cancer 1989; 63: 1097-1100.
 5. Beittler JJ, Wadler S, Haynes H, et al. *Phase II trial of chemotherapy, external and intraluminal radiation plus surgery for oesophageal cancer*. Med Oncol 1995; 12: 115-20.
 6. Darton SJ, Allen SM, Edwards CW, et al. *Histopathological findings in oesophageal carcinoma with and without preoperative chemotherapy*. J Clin Pathol 1993; 46: 51-5.
 7. Nasierowska-Guttmejer A, Szawlowski AW, Falkowski S, i wsp. *Histopathological evaluation of response to pre-operative concurrent chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus*. Dis Esoph 1995; 8: 136-41.
 8. Kozłowski M, Chyczewski L, Furman M, i wsp. *Histoclinical examinations of patients with advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus treated with preoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy*. Gastroenterologie 1994; 32: 85.
 9. Furman K, Chyczewski L, Kozłowski M, i wsp. *Histoclinical examination of patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus treated with preoperative radiotherapy or concurrent chemotherapy and radiotherapy*. Sixth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus Milan, Italy, 23-26 August, 1995; 281.
 10. Furman K. *Histokliniczna ocena przedoperacyjnej radio- i chemioterapii w płaskonabłonkowym raku przełyku*. Praca doktorska, Białystok 1997.
 11. Furman K, Chyczewski L, Kiluk S, i wsp. *Morfologiczna ocena neoadjuwantowej radio- i chemioterapii w oesophageal cancer*. In: Mackiewicz Z (Ed.). *Wybrane Zagadnienia z Chirurgii*. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny 1999; 1: 239-43.
 12. Furman K, Chyczewski L, Kozłowski M, i wsp. *Apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma treated with preoperative radiotherapy and chemotherapy*. 3rd European Conference on General Thoracic Surgery and Symposium on Thoracoscopic Surgery. Lausanne, Switzerland, October 11-14, 1995; 8.
 13. Furman K, Chyczewski L, Kozłowski M, i wsp. *Preoperative radio- and chemotherapy of esophageal cancer. Histoclinical evaluation*. In: Wiechowiski S (Ed). *Wybrane Zagadnienia z Chirurgii*. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny 1995; 181-4.
 14. Furman M, Turecki K, Bernacki A, i wsp. *Doszczętna operacja raka przełyku po uprzedniej radioterapii*. Pol Przegl Chir 1990; 62, 11: 893-9.
 15. Misiuna P, Furman M, Dąbrowski A, i wsp. *Skojarzone leczenie raka przełyku*. Pol Przegl Chir 1996; 68, 10: 985-97.
 16. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al. *Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report*. J Clin Oncol 1993; 11: 1118-23.
 17. Kagami Y, Nishio M, Myoujin M, et al. *Treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus with altering radiotherapy and chemotherapy (cisplatin, methotrexat and peplomycin)*. Am J Clin Oncol 1997; 20: 16-8.
 18. Ohno S, Kuwano H, Morita M, et al. *Simultaneous combination therapy of carboplatin and radiation for patients with carcinoma of the esophagus*. Hepatogastroenterology 1997; 44: 181-6.
 19. Kane JM, Shears LL, Ribeiro U, et al. *Is esophagectomy following upfront chemoradiotherapy safe and necessary?* Arch Surg 1997; 132: 485-6.
 20. Biedler JL, Reiehm H. *Cellular resistance to Chinese hamster cells in vitro: cross resistance, radioautographic studies and cytogenetic studies*. Cancer Res 1970; 30: 1174-84.
 21. Kelsen DP, Ahuja R, Hopfan S, et al. *Combined modality therapy of esophageal carcinoma*. Cancer 1981; 48: 31-7.
 22. Kies MS, Rosen ST, Rsang TK, et al. *Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer*. Cancer 1987; 60: 2156-60.
 23. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, et al. *Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 242-8.
 24. Gariach JH, Bell DR, Karakousis C, et al. *P-glycoprotein in human sarcoma: evidence for multidrug resistance*. J Clin Oncol 1987; 5: 1452-60.
 25. Willingham MC, Richert ND, Comwel MM, et al. *Immunocytochemical localisation of P170 at the plasma membrane of multidrug resistant human cells*. J Histochem Cytochem 1987; 35: 1451-6.
 26. Darton SJ, Jenner K, Steyn RS, et al. *Lack of correlation of P-glycoprotein expression with response to MIC chemotherapy in oesophageal cancer*. J Clin Pathol 1995; 48: 1064-6.
 27. Kondo K, Okuma T, Yoshioka M, et al. *Preoperative in vitro chemosensitivity test of esophageal cancer with endoscopic specimens*. Cancer 1993; 71: 661-6.
 28. Abe S, Tachibana M, Shiraiishi M, et al. *Lymph node metastasis in resectable esophageal cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 287-91.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Krzysztof Furman
Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Praca wykonana w ramach programu
KBN Nr 440149102 i Nr 4P05C01611.