

# SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA DEBELOG CRIJEVA U OPĆOJ BOLNICI PULA

Ivica FEDEL, Dragan TRIVANOVIĆ, Stjepko PLEŠTINA, Anuška BUDISAVLJEVIĆ,  
Jadranka ZGRABLIJĆ CETINA, Loredana PETEH-LABINAC

Opća bolnica Pula

**Summary:** Cancers of the colon and rectum altogether are the third most common tumour type worldwide. The prognosis for the survival after disease progression is usually poor and directly depends on early detection. National program for colorectal cancer screening was started by ministry of health and supported by health program of istrian county. Standardization of health protection recommend making of guidelines in screening, diagnosis, therapy, and surveillance of 10 most frequently clinical diseases so this guidelines has goals to improve clinical work to health professionals and to provide additional safety to patients.

**Descriptors:** colorectal cancer, diagnosis, guidelines, surveillance and therapy

## 1. Uvod

Rak debelog crijeva jedna je od najčešćih zloćudnih bolesti kod oba spola (1,2). Zbog stalnog porasta incidencije i rezultata liječenja koji izravno ovise o ranom otkrivanju, pokrenut je i nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva, a bolest je uključena i u program županijskog zdravstvenog prioriteta (3,4,5). Standardizacijom zdravstvene zaštite u stacionarnim zdravstvenim ustanovama preporučuje se izrada smjernica za dijagnozu i liječenje 10 najčešćih bolesti, što uvelike olakšava rad liječnicima i medicinskom osoblju, a bolesnicima pruža sigurnost liječenja. Osnovna namjera ovih smjernica upravo je bila uvođenja standardiziranog pristupa liječenju bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva.

## 2. Obrada bolesnika sa sumnjom na rak debelog crijeva

Kod bolesnika sa pozitivnim testom stolice na hemoglobin, nejasnom anemijom, promjenama u pražnjenju i izgledu stolice potrebno je isključiti rak debelog crijeva.

Osnovna obrada obuhvaća: obiteljsku i osobnu anamnezu i klinički pregled, endoskopiju debelog crijeva sa uzimanjem materijala za patohistološku dijagnozu (PHD), osnovne laboratorijske nalaze: KKS, Bilirubin, AST, ALT, ureja, kreatinin, natrij, kalij, CRP, CEA, CA 19-9, koagulogram, rtg snimak pluća, EKG, UZ abdomena, MSCT abdomena i zdjelice s gastrografinom kod neoplazmi smještenih u zdjelici (rektosigmoidni prijelaz i analni kanal). Umjesto endoskopije može se planirati irigografija odnosno virtualna kolonoskopija kod bolesnika s nemogućnošću ili insuficijentnom endoskopskom pretragom (6). Kod bolesnika sa dijagnosti-

ciranim rakom debelog crijeva uputno je razmotriti opciju postavljanja PICC katetera (periferni venski kateter sa centralnom insercijom) obzirom na preoperativni i postoperativni postupak (centralni vaskularni pristup s mogućnošću hidracije, kontinuirane kemoterapije, parenteralne prehrane, transfuzije krvi, uzimanje uzoraka seruma). Svakako se nameće nužnost multidisciplinarnog pristupa bolesniku prije odluke o kompletnom liječenju bolesnika. Kod endoskopski reseciranog polipa, gdje se nakon patohistološke analize te odluke konzilija o potrebi daljnjeg operativnog liječenja, kao i kod manjih tumora preporuča se učiniti endoskopska markaciju mjesta resekcije koristeći *indian ink tattoo* ili šav.

## 3. Preporuka kirurškog liječenja nedismeniranog raka kolona i rektuma

Današnji stavovi u radikalnom liječenju raka debelog crijeva (RDC) podrazumijevaju kirurško liječenje kao jedino potencijalno kurabilno. Prije operativnog zahvata valja razgovarati, upoznati bolesnika s naravi njegove bolesti te svim opcijama liječenja. Obavezan je pacijentov pristanak na operaciju i medicinske intervencije tijekom hospitalizacije. Takav obrazac treba sadržavati osnovne informacije o prirodi bolesti, planiranom operacijskom zahvatu i mogućim komplikacijama. Prijeoperativno potrebno je utvrditi nutritivski status bolesnika (BMI) i uvesti preoperativnu uravnoteženu visokokaloričnu prehranu specijaliziranim pripravcima. Kod svih bolesnika treba provesti preoperativnu antibiotsku i antitrombotičku profilaksu prema postojećim protokolima ustanove. U neposrednoj preoperativnoj pripremi potreba

za mehaničkim čišćenjem debelog crijeva procjenjuje se individualno, ovisi o lokalizaciji tumora, planiranom tipu operativnog zahvata, stupnju stenoze tumorskim procesom. Anesteziolog ima važnu ulogu kao aktivan dio tima, kako u preoperativnoj obradi tako i u postoperativnom periodu. Preoperativno se bolesnici ocjenjuju ASA sustavom procjene općeg stanja bolesnika i upoznaje bolesnika s procjenom rizika podvrgavanja operativnom zahvatu (6).

Standardizirani operativni postupci u liječenju raka debelog crijeva su:

- Resekcija debelog crijeva kod malignih bolesti podrazumijeva radikalno "en bloc" odstranjivanje zahvaćenog dijela debelog crijeva s pripadajućim krvnim žilama i limfnom drenažom koje treba identificirati, podvezati i presjeći u njihovu ishodištu.
- Resekcijski rubovi na crijevu moraju biti dovoljno udaljeni od tumorskog procesa da ograniče intraluminalni i perikolični recidiv. Premda u većini slučajeva intramuralno širenje karcinoma ne prelazi 2 cm, cilj onkološke resekcije je postići proksimalne i distalne margine od najmanje 5 cm aboralno te 10 cm oralno od tumora kako bi se osiguralo adekvatno odstranjivanje epikoličnih, perikoličnih i centralnih limfnih čvorova. Izuzetak ovog pravila je resekcija karcinoma rektuma gdje se prihvaćaju margine od 1,5 do 2 cm kao dio operacije s očuvanjem sfinktera. Adekvatna limfadenektomija važna je i za točno stupnjevanje bolesti, sadašnja je preporuka odstranjivanja i analize najmanje 13 limfnih čvorova. Operacijski zahvati na debelom crijevu najčešće se dijele na operacije kolona i operacije anorektuma.
- Standardne kirurške procedure operacije kolona su: desna hemikolektomija, proširena desna hemikolektomija, resekcija poprečnog kolona, lijeva hemikolektomija, proširena lijeva hemikolektomija, resekcija sigmoidnog kolona, subtotalna kolektomija, uz poštivanje svih kirurških i onkoloških postulata.
- Kod raka rektuma radikalni kirurški zahvat podrazumijeva: prednju restorativnu resekciju rektuma ili abdominoperinealnu resekciju (APR). Oba zahvata podrazumijevaju onkološka i kirurška načela te totalnu mezorektalnu eksciziju (TME), s tom razlikom da se kod restorativne operacije uspostavljanje crijevnog kontinuiteta osigurava bilo "ručno" šivanom ili staplerskom anastomozom, dok APR završava formiranjem definitivne stome. Odluku o izboru načina liječenja treba donijeti za svakog bolesnika, multidisciplinarnim pristupom, temeljem prijeoperacijske evaluacije stadija bolesti, lokalizacije, općeg stanja bolesnika, funkcionalnog statusa sfinkternog mehanizma, očekivanog operacijskog rizika i kvalitete života.
- Zahvati se mogu izvesti klasičnom "otvorenom" metodom ili laparoskopski.
- Tumori "in situ" i T1 dobro diferencirani karcinomi smješteni do 8 cm od anokutane granice mogu se odstraniti transanalnom ekscizijom, a ako su smješteni iznad toga, do visine od 18 cm na stražnjoj stijenci

rektuma, treba razmotriti mogućnost TEM zahvata (transanalna endoskopska mikrokirurgija), u centrima specijaliziranim i opremljenim za taj zahvat (KBC Rijeka).

- U slučaju većih, pogotovo fiksiranih tumora rektuma, trebalo bi razmotriti mogućnost *downsizinga* preoperativnom radioterapijom. Stoma kao dio operativnog zahvata pri liječenju RDC-a ponekad je neizbježna. O toj mogućnosti potrebno je prije same operacije obavijestiti svakog bolesnika, bilo da se stoma planira kao trajno rješenje, bilo da se radi o privremenoj stomi.
- Trajne stome: iza abdominoperinealne resekcije (APR) ili u slučaju procijene neresektibilnosti odnosno diseminirane uznapredovale maligne bolesti, a u cilju osiguravanja evakuacije stolice.
- Privremene stome: Kao rezultat hitnih zahvata u cilju rješavanja crijevne opstrukcije, kao na primjer Hartmannove procedure ili kao protektivne stome ili stome kao posljedice komplikacija (dehiscijencija anastomoze, fistule, apscesi).
- Kod privremenih stoma odluka o eventualnom zatvaranju stoma je individualna, svakog bolesnika je potrebno procijeniti zasebno. U načelu protektivne stome iza operacijskih zahvata, bez postoperativnih komplikacija, mogu se zatvoriti već nakon 3-4 tjedna. U slučaju Hartmannove procedure ne preporučuje se zatvaranje stome prije 6 tjedana. Zatvaranje ostalih stoma ovisi o postoperativnom tijeku, općem stanju bolesnika, podnošenju stome, planu adjuvantnog liječenja te riziku novog operativnog zahvata.
- Kirurško liječenje lokalno proširenog raka debelog crijeva može biti radikalno i palijacijsko. Prije odluke o operacijskom liječenju svakako je potrebno razmotriti mogućnost neoadjuvantnog liječenja u cilju *downsizinga*. Radikalno kirurško liječenje uključuje resekciju crijeva s tumorom i u bloku resekciju zahvaćenih susjednih struktura, kojime se postiže negativan resekcijjski rub. Ukoliko isto nije moguće, palijacijsko kirurško liječenje orijentirano je prema simptomima i najčešće se sastoji u oralnoj kolostomi u cilju diverzije stolice.
- Zahvati u hitnim stanjima ovisi o mnogo čimbenika no potrebno je, kad god je to moguće, zadovoljiti osnovne onkološke i kirurške principe te nastojati ukloniti primarni tumor s pripadajućom limfnom drenažom. To podrazumijeva bilo "two stage operation" kao što je Hartmannova procedura, ili "one stage operation" što podrazumijeva resekciju debelog crijeva s kreiranjem anastomoze.

#### 4. Patološki nalaz

Nalaz patologa treba sadržavati: veličinu tumora, stupanj zloćudnosti, opis invazija vaskularnih, limfnih i neuralnih struktura (za tumore klasifikacije po Astler Colleru A i AC se može razmotriti ova opcija na pregledanim rezovima korištenjem IHC – CD31 i CD 34), stupanj prodora kroz stijen-

ku, zauzeće drugih organa ili struktura, broj pregledanih i pozitivnih čvorova, udaljenost tumora od proksimalnog, transversalnog i distalnog ruba, status staplerskih prstenova. Svakako je potrebno odrediti sve moguće elemente i u metastazi. Može se razmotriti mogućnost slanja PHD materijala inicijalno uznapredovalih tumora, dvojbjenih nalaza, sinkronih tumora i presadnica u KBC Zagreb radi dodatne molekularne/genetske analize u sklopu projekta ministarstva Znanosti (koordinatori za OB Pula dr. Fedel, dr. Trivanović). Razmotriti opciju određivanja statusa K-ras mutacije u KBC Zagreb.

#### 5. Mišljenje multidisciplinarnog tima za kolorektalni rak OB Pula sadrži:

- određen stadij bolesti.
- preporuku o načinu daljnjeg liječenja/praćenja,
- mišljenje o postavljanju PICC katetera ili PORT sustava,
- procjenu potrebe za psihoonkološkim savjetovanjem.

#### 6. Neodjuvantno liječenje kemoterapijom

Inicijalno inoperabilni bolesnici s metastatskom bolesti liječe se prema principima kemoterapijskog liječenja. Neoadjuvantna kemoterapija ili kemoradioterapija je indicirana kod raka rektuma stadija II. i III. Može se razmotriti opcija konkomitantne ordinacije kontinuirane infuzije 5FU ili liječenje kapecitabinom uz radioterapiju (adjuvantno ili neoadjuvantno) u KBC Rijeka ili Zagreb.

Kod fiksiranih, neresektabilnih tumora ili lokalnih recidiva kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni radioterapijom savjetuje se ordinacija radioterapije sa ili bez konkomitantne kemoterapije ovisno o statusu bolesnika. Razmotriti radikalnost operacije nakon 4-8 tjedana nakon radioterapije. Ukoliko je radikalnost i dalje nemoguća nastavlja se liječiti prema protokolima za uznapredovalu ili diseminiranu bolest. Svakih 2-3 ciklusa ponoviti *staging* te reevaluacija opcije operativnog liječenja i procjene da li je nastupila operabilnost (*downsizing*)(6).

#### 7. Adjuvantno liječenje bolesnika

Adjuvantno liječenje bolesnika indicirano je u stadiju II. ukoliko postoji visok rizik povrata bolesti (B2, gradus 3, 4, limfatična, vaskularna invazija, manje od 12 pregledanih čvorova uz T3N0M0, T4N0M0).

Svim bolesnicima u stadiju III potrebno je primijeniti adjuvantnu terapiju ukoliko nije kontraindicirano ili ako nije loš performans status (ECOG PS 3 i više).

Standardna adjuvantna kemoterapija bazirana je na kombinaciji leukovorina i 5-fluorouracila (LV/5FU) no može se razmotriti opcija kapecitabina. Adjuvantna kemoradioterapija (u suradnji s mišljenjem klinike za onkologiju KBC Zagreb ili Rijeka) indicirana je kod karcinoma rektuma stadija II. (T3-4, N0, M0) i stadija III. (T1-4, N1-2, M0)(6).

#### 8. Kemoterapija uznapredovale bolesti

Potrebno je izdvojiti bolesnike s operabilnim presadnicama kod kojih se može inicijalno ili odgođeno planirati radikalni

zahvat primarnog tumora ili presadnica.

Kod ostalih bolesnika kao i kod bolesnika sa učinjenom resekcijom presadnica treba ordinirati kemoterapiju temeljenu na LV/5FU protokolom sa ili bez irinotekana ili oksaliplatin (1. i 2.linija liječenja) – ovisno o statusu bolesnika.

Umjesto LV/5FU može se primijeniti capecitabin ili u monokemoterapiji sukladno smjernicama HZZO za njegovu primjenu.

Kod bolesnika s urednim kardiovaskularnim statusom, kontroliranom hipertenzijom ili proteinurijom može se aplicirati uz navedenu kemoterapiju i bevacizumab (sukladno smjernicama o davanju lijeka, uzimajući u obzir rizične faktore za primjenu VEGF inhibitora).

Kod bolesnika s *wild* statusom K-ras gena dolazi u obzir razmotriti mogućnost liječenja cetuximabom.

U palijativne svrhe ili nakon progresije na gornje načine liječenja a kod bolesnika čiji performans status dozvoljava primjenu kemoterapije može se razmotriti mogućnost dodatnog liječenja.

U cilju odgovora na liječenje kemoimunoterapiju u bilo kojoj liniji liječenja, potrebno je svakih 2 mjeseca ponoviti dijagnostičku obradu i procjenu uspješnosti i toksičnosti terapije. Za određivanje odgovora na kemoterapiju preporuča se korištenje preporuka RECIST 1.1. verzije sustava (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (tablica 1), a za određivanje stupnja toksičnosti korištenje preporuka NCI CTCAE 3.0 verzije (tablica 2).

Tablica br. 1 Kriteriji odgovora prema RECIST 1.1 sistemu

#### Evaluacija ciljnih lezija

Kompletan odgovor:	Nestanak svih ciljnih lezija
Nekompletan odgovor:	Smanjenje barem za 30% sume najdužih promjera lezija
Progresija bolesti:	Barem 20% porast sume lezija, mjereći kao referencu najmanji zabilježenu sumu promjera od početka liječenja ili pojava jedne ili više novih lezija neovisno o ostalim mjerama
Stabilna bolest:	Nedovoljni kriteriji za nekompletan odgovor niti za progresiju bolesti

#### Evaluacija neciljnih lezija

Kompletan odgovor:	Nestanak svih neciljnih lezija i normalizacija razine tumorskih markera
Nekompletan odgovor:	Perzistiranje 1 ili više neciljnih lezija i/ili održavanje tumorskih markera iznad normalne vrijednosti

Progresija bolesti:	Pojava 1 ili više novih lezija i/ili nedvojbeno progresija postojećih neciljnih lezija
Stabilna bolest:	Nedovoljni kriteriji za nekompletan odgovor niti za progresiju bolesti

Ciljne lezije – solitarne lezije mjerljive CT-om ili adekvatnom metodom (MRI, PET/CT, eventualno rtg snimke i UZ). Mjeri se zbroj najdužih promjera do 5 lezija po organu odnosno do 10 lezija ukupno.

Neciljne lezije – ostale nemjerljive lezije poput kosti, leptomeninge, ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev, inflamatorna bolest dojke, limfangitis, cistične lezije.

Tablica br.2. Najčešće nuspojave kemoterapije prema NCI CTCAE v.3.0

### 9. Postoperativno praćenje (nakon radikalne ili paliјativne operacije) ili ukoliko nije operiran

Kompletna kolonoskopija je indicirana u roku od 3 do 6 mjeseci od operacije ukoliko nije učinjena prije zahvata. Ukoliko je preoperativno učinjena potpuna kolonoskopija te

Događaj	1. stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj	5. stupanj
Neutropenija	< 1,5	1-1,5	1-0,5	<0,5	smrt
Febrilna neutropenija	-	-	Prisutna	vitalna ugroženost, septički šok, hipotenzija, acidoza, nekroza	smrt
Trombocitopenija	< 75	75-50	50-25	< 25	smrt
Hemoglobin	< 100	100-80	80-65	< 65	smrt
Povraćanje	< 1 dnevno	2-5 x dnevno	≥ 6 dnevno uz potrebu za intravenskom nadoknadom	vitalna ugroženost	smrt
Proljevi	manje od 4 proljevaste stolice	4-6 proljevaste stolice, potrebna i.v. nadoknada tekućine	≥7 stolica ili potreba za hospitalizacijom	vitalna ugroženost npr. hemodinamski kolaps	smrt
Arterijska Hipertenzija	porast dijastoličkog tlaka > 20mmHg ili > 150/100mmHg, asimptomatski, bez potrebe za lijekovima, traje kraće od 24h	porast dijastoličkog tlaka > 20mmHg ili >150/100mmHg, uz simptome, potrebna je monoterapija, traje više od 24h	Potrebno je uvesti dodatni lijek za kontrolu tlaka	vitalna ugroženost npr. hipertenzivna kriza	smrt
Proteinurija	0,15-1,0 g/24h	1,0-3,5 g/24h	> 3,5 g/24h	razvijeni kompletan nefrotski sindrom	smrt
Kreatinin	> 1,5 x od gornje lab. vrijednosti	1,5-3 x od gornje lab. vrijednosti	3-6 x od gornje lab. vrijednosti	> 6 x od gornje lab. vrijednosti	smrt
Hand & Foot	minimalne promjene – npr. eritem bez boli, parestezije, nabijanje, naticanje – ne utječe na normalnu aktivnost	bolan eritem, mjehuri, peeling, edemi boli ali ne utječe jako na aktivnost	ulcerativni dermatitis, boli – utječe na dnevne aktivnosti	nema	smrt

nema kliničkih znakova relapsa bolesti kontrolna kolonoskopija se planira nakon 1 godine, te potom svake 3 godine.

Kolonoskopija za tubularni adenom manji od 1 cm planira se za 1-3 godine, za veći od 1 cm osobito ukoliko ima viloznu komponentu ili se radi o multiplim adenomima, odnosno o adenomu s visokom displazijom svakih godinu dana.

Kolonoskopija nakon "carcinoma in situ" koji je izliječen polipektomijom preporuča se unutar 6-12 mjeseci.

Kod invazivnog karcinoma u polipu ukoliko se radilo o pedunkularnom polipu nakon polipektomije preporuča se kolonoskopija unutar 6-12 mjeseci dok je kod sesilnih polipa potrebno nakon PHD analize i nalaza multidisciplinarno razmotriti opciju dodatne kirurške resekcije.

Preporučeno je učiniti MSCT abdomena i male zdjelice osobito ukoliko nije učinjen preoperativno.

Razmotriti mogućnost metastazektomija ukoliko postoje presadnice.

Prvi onkološki pregled kod bolesnika kod kojeg je inicijalno mišljenje da nije potrebno specifično onkološko liječenje mora uslijediti unutar 2-3 mjeseca s nalazima KKS, stolica na hemoglobin, bilirubin, kreatinin, CEA, CA 19-9, UZ abdomena i rtg pluća.

Naredni kontrolni pregledi ukoliko je prvi pregled bio uredan, činiti svakih 3-6 mjeseci s jednakim nalazima unutar 3 godine.

Potom se isti pregledi praćenja čine svakih 6-12 mjeseci do ukupno 5 godina.

Kod raka rektuma potrebno je jednom godišnje učiniti MSCT abdomena i zdjelice.

Izolirani porast tumorskih markera CEA i CA 19-9 mora se provjeriti unutar 1-2 tjedna prije postavljanja dijagnoze relapsa ili izostanka odgovora na kemoterapiju. Porast od barem 30% je značajan.

Manji porast neposredno nakon početka kemoterapijskog liječenja često je primijećen i nije nužno znak izostanka odgovora na terapiju (6,7,8,9).

#### 10. Preporuke za pretragu PET/CT

PET/CT pretraga se preporuča za "restaging". Ukoliko se bolesnik šalje na ovu pretragu optimalan rezultat se očekuje ukoliko se pretraga učini nakon 6 tjedana od operacije odnosno 8 tjedana ukoliko je postajala postoperativna komplikacija ili infekcija.

Nakon kemoterapije procjena odgovora je nakon 3-4 tjedna odnosno nakon 8-12 tjedana nakon radioterapije (6,7).

#### 11. Relaps bolesti

Kod dokazanog povrata bolesti indicirano je liječenje sukladno standardnim onkološkim i kirurškim principima opisanim u tekstu. Kod pojave metahronih sekundarizama ili recidiva bolesti može se razmotriti mogućnost slanja PHD materijala u KBC Zagreb radi dodatne molekularne/genetske analize u sklopu projekta Ministarstva znanosti. Za sve bolesnike u svim fazama dijagnostike, liječenja i praćenja preporučuje se multidisciplinarni konzilij gastroenterologa, kirurga, onkologa, patologa i radiologa.

#### Izvori / References

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-783.
3. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
4. Accp. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-1478.
5. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.
6. R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, A. Brouquet & A. Cervantes Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up *Ann Oncol* 21 (Suppl 5): v70-v77, 2010.
7. Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
8. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512-8519.
9. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv49-iv50.