

Gold Marker를 이용한 전립선 암 환자의 영상유도방사선치료 (Image-Guided Radiation Therapy)의 적용

한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ¹방사선종양학교실

조진국 · 송하정 · 송형철 · 김경주¹ · 이영구*

Application of Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) with Gold Markers in Prostate Cancer

Jin Kuk Cho, Ha Jong Song, Hyeong Cheol Song, Kyung Ju Kim¹ and Young Goo Lee*

Departments of Urology and ¹Radio-oncology, Hallym University Medical College, Seoul, Korea

For image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer, gold markers called fiducials can be inserted into the prostate in advance. Here we examined the short-term results of IGRT for prostate cancer. We obtained the clinical data of 10 patients who underwent IGRT at the Department of Radiation Oncology in Kangnam Sacred Heart Hospital of Hallym University during March 2006 and July 2007. Three gold markers were implanted in the prostate before the radiotherapy. Exact focusing of the image was obtained by 3 gold markers on simple X-ray film or cone beam computed tomography during radiation therapy. The errors induced by setting up the patients during IGRT were examined. The setup errors, averaged over all patients, were -0.88 mm, 1.85 mm, and -0.40 mm in the left-right, cranial-caudal, and anterior-posterior directions, respectively. The motion of the prostate was greatest in the cranial-caudal (6.5 mm) direction. The post-radiation therapy prostate-specific antigen (PSA) level was decreased dramatically in all 10 patients. Two of three patients who had received hormonal therapy with IGRT showed a PSA nadir 12 months later without hormonal therapy. There were no peri-radiotherapy complications. Through the use of IGRT with gold markers, we could correct the setup errors that occur in conventional radiation therapy. Post-IGRT PSA was decreased dramatically. Even though our data are limited, we suggest that IGRT may be an effective radiation therapy modality for decreasing peri-radiotherapy complications and improving radiotherapy results in prostate cancer through exact focusing of the radiation.

Key Words: Prostatic neoplasms; Gold compounds; Radiotherapy

서론

현재 비뇨기와 영역에서 방사선 치료의 세계적인 흐름은 2차원적 방사선 치료와 3차원 입체조형 방사선치료에서 세기조절방사선치료(Intensity Modulated Radiation Therapy)와 영상유도방사선치료(Image Guided Radiation therapy)로 발전하고 있다.¹ 세기조절방사선치료(IMRT)는 다엽 콜리메이터를 이용하여 한 조사야 내에서 방사선세기를 조절하여 보다 많은 양이 종양에만 도달할 수 있도록 하는 것이고,^{2,5} 영상유도방사선치료(IGRT)는 종양과 종양 주변 조직의 움직임 및 매 치료시마다 달라지는 환자의 호흡이나 자세 등 여러 가지 변화 요인들을 고려하여 치료에 반영하는 개념이다.¹ 방사선치료 전반에 걸쳐 치료 정확도 및 오차의 발생에 영향을 주는 많은 요소들이 존재한다. 이 중에서 셋업 오차(set-up error)는 무작위 오차(random error) 중 하나로 영상유도방사선치료로 크게 감소시킬 수 있다.⁶

전립선 암 환자에서 gold marker를 이용한 영상유도방사선치료는 실시간 선량측정과 최적화(optimization)를 가능하게 하여 임상결과를 향상시켰으며 합병증도 최소화하였다.⁷

전립선 암 환자는 치료자세 및 직장과 방광의 용적에 따라서 전립선의 위치에 변화가 있으며 치료 중 전립선의 체적도 변화가 있다. 이에 저자들은 gold marker를 사용하여 전립선 암 환자에게 영상유도방사선치료(IGRT)를 시행하여 치료 중에 전립선 위치의 변화를 확인하고, gold marker 사용에 따른 유용성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2006년 3월부터 2007년 7월까지 본원에서 전립선암으로 진단받은 만60세 이상의 환자 중에서 ECOG 수행능력상태(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

0,1등급의 환자를 대상으로 하였고, 모든 환자는 전립선 내에 gold marker 삽입 수술을 하기 전에 충분한 설명 및 주 의사향의 인지시켰으며, 기술 및 영상유도방사선치료에 동의한 10명의 환자를 대상으로 하였다.

출혈성 질환을 가지고 있거나 항혈전제를 복용하고 있어 PT/aPTT가 정상보다 1.5배 이상 늘어나 있거나 혈소판이 50,000/uL 미만인 환자, 인공 심장 판막을 가지고 있는 환자 및 CT 조영제에 과민 반응이 있는 환자는 제외하였다.

영상유도방사선치료에 사용된 장비는 본원 방사선종양학과 교실에 설치된 varian사의 Clinac iX 및 OBI (on-board imager) 시스템이며, 콘빔 CT (Cone-Beam CT)가 장착되어 있다(Fig. 1). 특히 KV (kilovoltage) 콘빔 CT는 1회 촬영시 방사선량이 매우 낮아(~3cGy) 매회 치료 직전 치료실에서 영상을 이용한 환자의 위치를 한 번 검증하고 보정한 후 방사선 치료를 수행하면, 매우 안전하고 효과적으로 셋업 오차(set-up error)를 극복할 수 있다.^{8,9}

Gold marker (직경 1 mm, 길이 5 mm)는 경직장 초음파를 이용하여 전립선 우측 기저부(Base), 우측 첨부(Apex),



Fig. 1. Cliax iX with Cone-Beam CT.

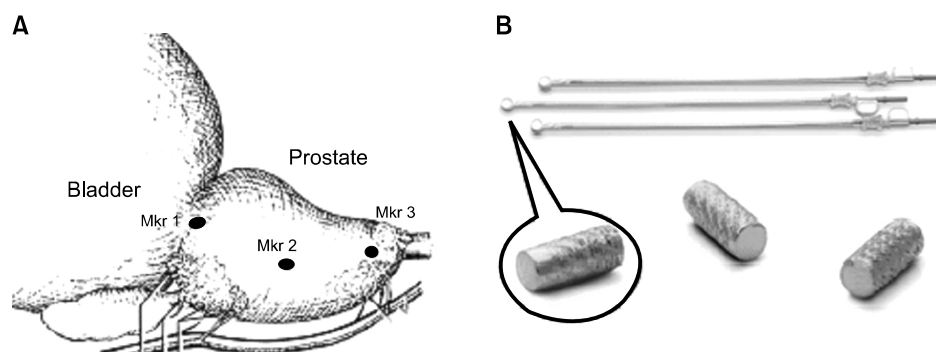


Fig. 2. (A) Gold marker positions are Mkr1, Mkr2 and Mkr3 in the right base, left lateral and right apex of prostate. (B) Doctors may insert gold marker into the prostate by placing hollow gold needles through the rectum and moving a fiducial through each needle.

좌측 측면부에 각각 삽입한다(Fig. 2A, B). 삽입하고 난 후 위치는 단순 복부 방사선사진으로 확인할 수 있다(Fig. 3). Gold marker를 삽입한 10명의 전립선암 환자에 대해 단순 방사선영상과 CT영상을 이용한 모의치료(simulation)를 수행한 후 방사선 치료 계획을 수립한다. 다음 단계로 환자를 치료기에 놓고 콘빔 CT를 이용한 영상을 얻어 이미 모의 치료에서 얻은 전산화단층영상과 이미지 퓨전을 통해 두 영상을 비교한다. 이러한 과정은 환자가 누워있는 동안 자동으로 빠르게 진행되며, 워크스테이션에서는 두 영상의 차이를 좌표값(x, y, z)으로 나타낸다. x축은 전립선의 좌측을 양의 값, 우측을 음의 값으로 하고 y축은 위쪽을 양의 값, 아래쪽을 음의 값으로 하며 z축은 앞쪽을 양의 값, 뒤쪽을 음의 값으로 각각 나타낸다. 이러한 좌표값의 차이만큼 환자가 누워있는 치료기 테이블을 이동시켜 두 영상을 일치시키고 난 후 방사선 치료를 실시하였다(Fig. 4). 모든 환자에 1회당 180 cGy를 조사하였고, 총 39회의 영상유도방사선치료를 수행하였다. 매회 두 영상의 좌표값 차이를 분석하였고, 영

상유도방사선치료를 하는 동안 전립선특이항원치는 1~3개월 간격으로 검사하였으며 환자의 전신상태 및 합병증 등을 추적 관찰하였다.

결 과

10명의 평균 나이는 72.6세였으며, ECOG 수행능력 상태는 모두 1등급이었다. 전립선 암의 TNM 병기는 T1c 7명, T2a 2명, T3b 1명이었고, 림프절 전이 및 타장기 전이 소견은 모든 환자에서 보이지 않았다. Gleason 점수는 평균 5.8 ± 1.69 였고 추적 관찰 기간은 평균 11.7 ± 7.2 개월이었다. 경직장 초음파 검사에서 전립선 크기는 34.4 ± 7.14 cc 전립선특이항원치는 유도방사선치료 시작할 때부터 검사하였으며 10명 중 7명은 치료 후 12개월까지 추적관찰할 수 있었다. 12개월 이상 추적 관찰 하였던 7명의 환자들의 전립선특이항원치는 각각 치료시작 시점에 42.29 ng/mL, 7.08 ng/mL, 24.04 ng/mL, 7.01 ng/mL, 7.08 ng/mL, 10.09 ng/mL, 10.58 ng/mL 이었고, 12개월 후 4.57 ng/mL, 1.60 ng/mL, <0.1 ng/mL, 0.001 ng/mL, 3.12 ng/mL, 1.22 ng/mL, 0.18 ng/mL로 감소하였다. 영상유도방사선 치료 시 동시에 호르몬 치료를 받았던 3명중 2명에서는 12개월 후에 호르몬 치료 없이도 전립선 특이항원이 최저치를 보여 주었다. 방사선 치료에 따른 몸무게 변화는 평균 1.7 ± 2.46 kg이었으며(Table 1) 모든 환자에서 방사선에 의한 합병증은 보이지 않았다.

영상유도방사선치료시 좌표값의 변화는 평균 x축, y축, z축이 -0.088 cm, 0.185 cm, -0.040 cm였으며(Fig. 5A-C), 이러한 좌표값의 변화와 전립선 크기와의 관계를 알아 보았으나 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다(Table 2).



Fig. 3. Simple X-ray image showing three gold marker seeds.

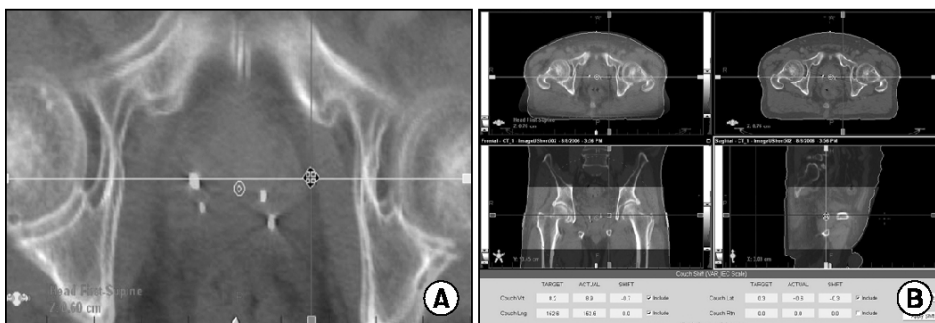
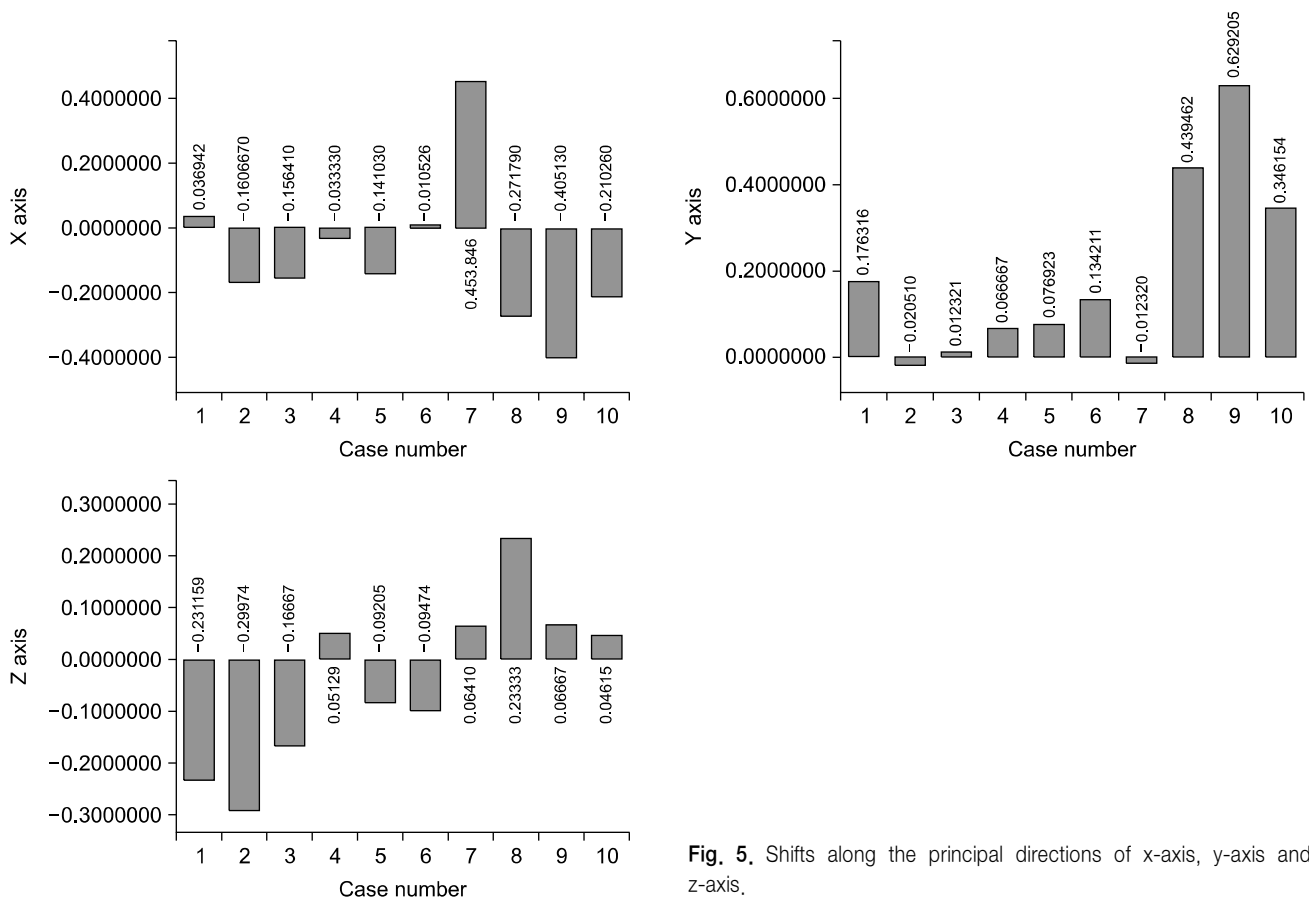


Fig. 4. (A) The CT image showing significant displacement of simulation CT and cone-beam CT images. (B) Fused image was corrected with displacement vector components.

Table 1. Characteristics of the patients

	Age (years)	ECOG	TNM Stage	Gleason score	Combination Therapy	Weight loss (kg)	Prostate vol. (ml)*	Pre RT PSA (ng/ml)	Post Rt PSA	PSA: 2 months later†	6 months later	9 months later	12 months later
1	67	1	T2aN0M0	2(1+1)	-	0	49	42.29	11.02	6.97	2.74	3.57	4.57
2	79	1	T1cN0M0	5(2+3)	-	1.1	28	7.08	3.87	5.99	1.48	1.39	1.60
3	85	1	T1cN0M0	6(3+3)	Hormone Tx†	0	37	24.04	9.29	1.51	0.15	<0.1	<0.1
4	67	1	T2aN0M0	8(4+4)	Hormone Tx	7	40	7.01	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
5	74	1	T1cN0M0	5(3+2)	-	0	28	7.08	3.94	1.84	-	-	3.12
6	67	1	T1cN0M0	7(4+3)	-	0	28	10.09	8.31	5.59	2.02	1.49	1.22
7	76	1	T1cN0M0	5(3+2)	-	1.5	27	10.58	2.04	0.94	0.62	0.4	0.18
8	58	1	T1cN0M0	6(3+3)	-	5.4	39	98.99	2.74	0.17	-	-	-
9	76	1	T3bN0M0	7(3+4)	Hormone Tx	1.1	36	3.27	1.24	0.53	-	-	-
10	77	1	T1cN0M0	7(3+4)	-	1	32	9.52	2.62	2.11	-	-	-

*Prostate vol. (ml), Prostate volume (ml); †PSA, 2 months later; ‡Hormone therapy.

**Fig. 5.** Shifts along the principal directions of x-axis, y-axis and z-axis.**Table 2.** Relationship of the setup errors with prostate volume

	<35 cc (n=5)	≥35 cc (n=5)	p value
X axis (cm)	-0.011	-0.166	0.521
Y axis (cm)	0.105	0.264	0.114
Z axis (cm)	-0.071	-0.009	0.369

고 찰

전립선암환자의 방사선 치료는 기존의 2차원적 방사선치료에서 최근의 세기조절 방사선치료와 영상유도 방사선치료로 발전하였다.⁸ 이 중에서 영상유도 방사선치료는 환자의 작은 움직임도 치료에 영향을 줄 수 있다는 생각 하에 시도

되었으며 영상 진단 장비의 발전으로 더욱 정교하게 환자의 움직임을 파악 할 수 있게 되었다.^{6,10}

일반적으로 영상유도방사선치료에 사용되는 영상유도체(fiducial marker)는 경직장 초음파를 통해 쉽게 전립선 내로 주입이 가능해야 하고, 주입된 이후에는 주변으로 이동을 못하게 하는 표면적 특징이 있어야 한다.¹¹ 크기는 길이는 3 mm에서 8 mm 정도, 지름은 0.8 mm에서 1.1 mm 정도 해야 단순방사선 사진 및 전산화단층사진에서 확인이 가능하다. 길이가 5 mm 미만이거나 지름이 0.9 mm 미만이면 일반적으로 방사선사진에서 확인하기가 어렵다.¹² 가장 보편적으로 쓰이고 있는 영상 유도체는 gold marker이고 이외에도 전산화 단층촬영에서 좀 더 선명하게 보이는 Carbon 유도체(Civco/NMPE, Lynnwood, WA)도 있다.¹³

그러나 방사선 치료가 필요한 모든 전립선 환자에게 적용되지는 못한다. 출혈성 질환을 가지고 있거나 항혈전제를 복용하고 있어 PT/aPTT가 정상보다 1.5배 이상 늘어나 있거나 혈소판이 50,000/uL 미만인 환자, 인공 심장 판막을 가지고 있는 환자는 영상 유도체 삽입이 금기이므로 영상유도 방사선치료는 할 수 없다. 최근에는 Huisman 등¹⁴이 자기 공명단층촬영 장치(MRI)로 영상유도 방사선 치료를 시행하여 조영제에 과민 반응이 있는 환자들에게도 영상유도 방사선 치료가 가능하게 되었고, 크기가 1×3 mm 정도로 작은 gold marker 사용도 가능하게 되었다.

우리는 콘빔 CT를 이용한 온라인 영상유도 방사선치료를 시행하면서 기존의 방사선 치료과정에서 존재하는 오차를 확인 할 수 있었다. Hurkmans 등¹⁰은 전자포털 영상장치, 필름 또는 L-gram 등을 이용하여 셋업 오차에 대해 보고하였는데 이러한 데이터들은 치료 전 산출되어, 위치 보정 후 방사선 치료를 수행하기에는 많은 어려움이 있었다. 현재 방사선 치료 과정의 셋업 오차는 전립선, 두경부, 골반부, 폐암의 경우 각각 2.5 mm, 2 mm, 3.0 mm, 3.5 mm라 알려져 있다.¹ 전립선의 경우가 두경부보다 오차가 약간 더 있음을 알 수 있는데 이러한 이유는 주변장기의 움직임, 마스크와 같은 고정기구의 사용 가능 여부 등 여러 가지의 복합적인 요인 때문일 것이다.¹⁰ 저자들의 셋업 오차는 x축, y축, z축 각각 0.9 mm, 1.9 mm, 0.4 mm로 모두 2 mm 이내였다.

Shimizu 등¹⁵의 보고에 의하면 x축(left lateral-right lateral), y축(Caudal-Cranial), z축(anterior-posterior) 중에서 가장 큰 오차는 각각 4.4 mm, 6.3 mm, 4.6 mm로 상대적으로 좌우 및 앞뒤의 변동보다 상하의 변동이 크다고 하였다. 저자들에서도 x, y, z축 각각 4.5 mm, 6.5 mm, 2.3 mm로 상하의

오차가 가장 컸다.

전립선암에 대한 방사선치료에 있어서 어느 정도의 선량이 적합한지는 아직은 명확하지가 않다. Hanks 등¹⁶은 고위험군 환자들에서 73 Gy에 비해 78 Gy를 조사하였을 경우 유의한 장기 생존율의 증가를 보고하였다. 저자들은 1회 치료 시 180 cGy 조사하여 총 39회 실시하여 총선량은 70.20 Gy로 68 Gy의 전통적인 치료 방법과 비슷한 양을 조사하였다. 그러나 치료기간 중 방사선에 의한 급성 부작용의 관찰되지 않았다.

방사선치료에 의한 합병증은 초기보다 최근의 세기조절 방사선치료 및 영상유도방사선치료로 발전하면서 발생률은 많이 감소하였다.¹⁶ 정상조직에는 최소한의 방사선량이 조사되도록 하면서 전립선에는 최대의 방사선량의 조사되도록 하여 성기 발기부전, 방광 및 직장 손상을 최소화할 수 있게 되었다.¹⁷ Fisch 등¹⁸은 음경팽대부(penile bulb)의 방사선조사량의 많을수록 발기부전 발생률이 높다고 하였으며, Roach 등¹⁹은 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9406 단계적 선량 확대 연구에서 150명의 환자를 대상으로 하여 음경팽대부의 방사선조사량이 52.5 Gy이하인 환자들에서 발기부전발생이 유의하게($p=0.045$) 낮았다고 보고하였다. 대부분 중증도 이상의 직장손상은 2% 이하인 것으로 알려져 있다.¹⁷ Kuban 등²⁰은 직장용적의 26% 이상에서 70 Gy의 방사선량이 조사된 경우가 그렇지 않은 환자들보다 직장손상의 위험이 더 크다고 하였으며, 다른 보고에 의하면 직장용적의 25% 이상에서 조사량의 79 Gy 이하이거나 직장의 평균 조사량의 50 Gy 이하가 이상적이라고 보고 하였다. 방광손상은 직장 손상에 비해 비교적 드문 합병증으로 대부분이 직장손상보다 늦게 일어나며 방사선치료 동안 방광용적의 변화로 생긴다.¹⁷ 저자들의 경우에는 아직은 장기적인 추적관찰이 되지 않아 정확한 자료 분석이 어려웠으나 추적관찰 기간에는 합병증 발생이 없었다.

전립선암 환자에서 gold marker를 이용한 영상유도하 방사선 치료(IGRT) 후 현재까지 12개월 이상 추적 관찰한 7명중 3명에서는 호르몬치료와 병행하였는데 이중 2명에서는 시술 후 1년에 호르몬 치료 없이도 전립선 특이항원(PSA) 최저치를 보여주고 있다. 다른 환자에서도 지속적으로 전립선 특이 항원이 감소하고 있다. 증례 수가 적어 전립선암에서 gold marker를 이용한 영상유도하 방사선 치료(IGRT) 성적을 논하기는 문제가 있다고 보나 기존의 방사선 치료에 비해 환자의 미세한 움직임까지 실시간으로 보정이 가능하여 보다 정밀한 방사선 조사를 할 수 있다고 생각한다. 향후

좀 더 많은 증례와 장기 추적 조사로 전립선암 환자에서 gold marker를 이용한 영상유도하 방사선 치료(IGRT) 장기 치료 성적에 대한 관찰이 필요하겠다.

결론적으로 기존의 방사선치료 시에는 치료 전에만 환자 영상을 이용하여 치료계획을 수립할 뿐 그 이후에는 영상이 이용되지 않았다. 환자 셋업의 경우에도 체 표면에 표시해 둔 마커를 레이저에 맞춘 후 그대로 치료에 들어가는 경우가 대부분이어서 치료계획 수립 당시와 작게는 수 mm, 크게는 1 cm가 넘는 오차가 발생할 수 있었다. 이러한 문제점 때문에 치료 전이나 치료 과정 중에도 암조직의 위치 및 모양 변화를 직접 확인할 수 있는 영상유도방사선치료가 도입되었다. 영상유도방사선치료의 도입으로 환자 셋업 오차를 줄이고 종양의 위치 및 움직임을 확인한 후 보정할 수 있어 임상결과의 향상을 가져오게 되었다. 저자들은 전립선암에 국한하여 이러한 영상유도방사선치료를 적용 및 분석 해 보았다. 아직은 추적관찰 기간이 짧아 광범위한 자료 분석이 부족 하지만 단기적으로 시술 합병증이 적고 어느 정도의 치료성적을 보여 주었다. 장기적으로 추적관찰한다면 좀 더 정확한 데이터가 나올 것으로 예상된다.

References

1. Bak JH, Jeong KK, Keum KC, Park SW. On-line image guided radiation therapy using cone-beam CT (CBCT). *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:294-9.
2. Burman C, Chui CS, Kutcher G, Leibel S, Zelefsky M, LoSasso T, et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:863-73.
3. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-48.
4. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-9.
5. Nutting CM, Convey DY, Cosgrove VP, Rowbottom C, Padhani AR, Webb S, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 649-56.
6. Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:52-64.
7. Hong JY, Rah JE, Suh TS. A study on image reconstruction for seed localization for permanent prostate brachytherapy. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2007;25:125-33.
8. Langen KM, Zhang Y, Andrews RD, Hurley ME, Meeks SL, Poole DO, et al. Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1517-24.
9. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JN, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:942-53.
10. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging: review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58:105-20.
11. Welsh JS, Berta C, Borzillary S, Sam C, Shickell D, Nobile L, et al. Fiducial markers implanted during prostate brachytherapy for guiding conformal external beam radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2004;3:359-64.
12. Henry AM, Stratford J, Davies J, McCarthy C, Swindell R, Sykes J, et al. An assessment of clinically optimal gold marker length and diameter for pelvic radiotherapy verification using an amorphous silicon flat panel electronic portal imaging device. *Br J Radiol* 2005;78:737-41.
13. Gladstone D, Hartford A, Marshall J. Gold coils used as fiducial markers of prostate location for image guided radiotherapy. Radiological Society of North America 2005 Annual Meeting, Chicago, 2005.
14. Huisman H, Fütterer JJ, van Lin EN, Welmers A, Scheenen TW, van Dalen JA, et al. Prostate cancer: precision of integrating functional MR imaging with radiation therapy treatment by using fiducial gold markers. *Radiolog* 2005;236:311-7.
15. Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, Shinohara N, Harabayashi T, Tsukamoto T, et al. Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1591-7.
16. Hanks GE, Hanlon AI, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-35.
17. Meyer JL, Leibel S, Roach M, Vijayakumar S. New technologies for the radiotherapy of prostate cancer. A discussion of clinical treatment programs. *Front Radiat Ther Oncol* 2007;40:315-37.
18. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57:955-9.
19. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351-6.
20. Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1260-8.