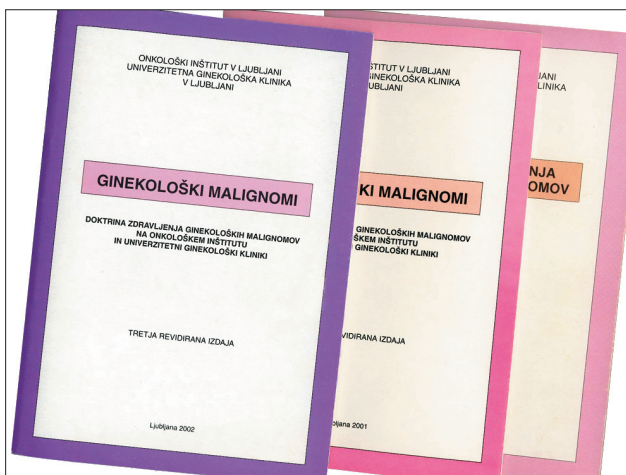


## Povzetek smernic zdravljenja ginekoloških malignomov

Sonja Bebar

Prva publikacija o zdravljenju ginekoloških rakov, naslovljena kot Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki, je izšla že pred mnogo leti. Publikacija je bila ena prvih, s katero smo nameravali uvesti nekaj reda in preglednosti v zdravljenje ginekoloških rakov ter prikazati smernice sodobnega zdravljenja. Onkološka ginekologija je, kot mnoge druge onkološke dejavnosti, zelo specializirana onkološka veda. Tudi pri nas poskušamo iti v korak s sodobnimi onkološkimi dognanji in slediti novostim. Morda je najuspešnejša pot k temu prav napisana in od ustreznih strokovnih teles potrjena medicinska doktrina.

Naša prva pisana doktrina je bilo pionirsko delo. Mislim, da smo bili ena prvih ali celo prva specializirana onkološka dejavnost, ki se je lotila tega. Pri pisanju smo seveda sodelovali s profesionalno enako naravnanimi kolegi iz našega prostora. Izmenjevali smo izkušnje, spoznanja, novosti in strokovne pripombe toliko časa, dokler nismo bili usklajeni. Prva publikacija je izšla že leta 1992, sledili sta ji dve posodobljeni izdaji, zadnja leta 2002 (slika 1).



Slika 1.

Knjižica je napisana zelo pregledno in se drži ustaljenega reda po posameznih področjih delovanja. Pri vsakem poglavju so navedeni epidemiološki dejavniki z incidenco pojavljanja bolezni, nato etiologija bolezni, klasifikacija bolezni FIGO in nato smernice zdravljenja. Pri tem smo upoštevali vsa sodobna spoznanja iz prej navedenih poglavij.

### RAK VRATU MATERNICE

Vsi poznamo revolucionarne začetke zgodnjega odkrivanja raka vratu maternice, katerih začetnik je bil G.

Papanicolaou, ki je davnega leta 1946 razvil in uvedel citološki bris vratu maternice (t. i. test PAP), s katerim lahko pravočasno zaznamo predrakave spremembe. To je še vedno glavni presejalni test za zgodnje odkrivanje raka vratu maternice.

Incidenca raka vratu maternice je pri nas še vedno velika, zajema 4-odstotni delež med vsemi malignomi pri ženskah (Podatki Registra raka za Slovenijo, 2002).

Etiologija: invazivni rak vratu maternice lahko obravnavamo kot spolno prenosno bolezen. Molekularni in epidemiološki izsledki jasno kažejo, da nekatere vrste humanih virusov papiloma (HPV), ki se prenašajo s spolnimi stiki, povzročijo nastanek cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), ki lahko preide v invazivno obliko raka. V približno polovici primerov je povzročitelj bolezni HPV tipa 16 in 18, pogosto pa se omenjajo tudi HPV 31, 33 in drugi. Zadnja leta je veliko raziskav posvečenih izdelavi cepiva proti onkogenim HPV.

Program presejanja: spolno aktivnim ženskam priporočamo redne ginekološke preglede. Če sta dva zaporedna brisa negativna, jih lahko ponavljamo na tri leta. Ženskam, starim od 20 do 64 let, ki ne hodijo na ginekološke preglede, pošljemo vabilo na dom (Državni program organiziranega presejanja v Sloveniji, imenovan ZORA). V primeru patološkega brisa je indicirana kolposkopija z odvzemom materiala za patohistološko preiskavo s sumljivih mest.

Simptomi: Najpogostejši simptom je nenormalna krvavitev, ki se pojavi med dvema menstruacijama ali po spolnem odnosu, ali pa krvavitev v pomenopavzi. Bolnice pogosto navajajo tudi smrdeč izcedek iz nožnice in bolečine pri odnosih.

Diagnostični napotki: pri patohistološko potrjenem raku vratu maternice natančnim anamnestičnim podatkom sledi klinični in ginekološki vaginalno-rektalni pregled. Ginekološki pregled je zaradi ustrežnejše ugotovitve stadija bolezni priporočljivo narediti tudi v splošni anesteziji. Za določitev stadija bolezni so potrebne še naslednje preiskave:

- renografija ali intravenska pielografija,
- cistoskopija,
- rektoskopija,
- rentgenogram pljuč.

Klasifikacija bolezni: stadije bolezni razvrščamo po klasifikaciji mednarodne organizacije za ginekologijo in porodništvo (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), pri tem pa moramo upoštevati natančno določena pravila.

**Patohistološka klasifikacija:** večina rakov vratu maternice je ploščatoceličnega tipa, približno petina pa je adenokarcinomov, delež teh v zadnjih letih počasi raste.

**Zdravljenje:** obravnava bolnic z rakom materničnega vratu je timska, skupino sestavljajo ginekolog, radioterapevt, internist onkolog, po potrebi še rentgenolog in citolog.

Predinvazivni karcinom ali CIN 3 zdravimo kirurško s konizacijo, lasersko vaporizacijo, krioterapijo ali električno zanko (angl. LLETZ). Pri kontraindikacijah za kirurški poseg pride v poštev zdravljenje z brahiradioterapijo.

Bolnice s stadijem I raka vratu maternice zdravimo glede na obseg bolezni. Pri zdravljenju stadija Ia pride v poštev kirurgija, velikost posega določimo glede na točkovno tabelo, ki so jo že pred leti izdelali na Ginekološki kliniki in upoštevamo morfološke značilnosti karcinoma. Pri stadiju Ib in tumorjih, velikih do 4 cm, je indicirana operacija po Wertheim-Meigsu. Če so v pooperativnem patohistološkem izvidu dejavniki tveganja (metastaze v pelvičnih bezgavkah, limfovaskularna invazija, globoka invazija, velik tumor), pa bolnico pooperativno obsevamo. Pri pozitivnih pelvičnih bezgavkah zaradi senzibilizacije obsevanju dodamo še sistemsko zdravljenje s cisplatinom, v tedenskem odmerku 40 mg/m<sup>2</sup>.

Bolnice s stadijem Ib2, II in III zdravimo z radikalnim obsevanjem, ob sočasni senzibilizaciji s cisplatinom. Pri stadiju IV pride pri mlajših bolnicah v poštev pelvična ekseneteracija, pri vseh drugih pa paliativno obsevanje.

Pri adenokarcinomih stadijev Ib1 do IIb je začetno zdravljenje kirurško s pooperativnim obsevanjem (glede na patološki izvid), pri stadiju III pride v poštev zdravljenje z radikalnim obsevanjem.

Standardnega sistemskega zdravljenja ni, pri metastatski bolezni in/ali lokalnem recidivu o citostatskem zdravljenju odloča konzilij.

**Nadzorovanje bolnic (follow up):** po operaciji in tudi po radikalnem obsevanju bolnice prvič kontroliramo po dveh mesecih in nato na štiri mesece prvi dve leti. Pomembna sta citološki bris in nadzor ledvičnega delovanja. Slednje pogosteje kontroliramo po kombiniranem zdravljenju.

## RAK TELESA MATERNICE

V večini primerov rak vznikne v sluznici maternice (endometrijski karcinom), v 2–6 % pa gre za neoplazme mezodermalnega izvora, to so sarkomi ali karcinosarkomi.

**Incidenca:** delež te vrste raka je pri nas 6,4 %, pričakovati pa je, da se bo tako kot v razvitem svetu povečeval. Za rakom telesa maternice večinoma zbolevalo ženske v postmenopavzi.

**Etiologija:** natančen vzrok bolezni ni znan. Pri ženskah, ki v postmenopavzi kot nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) dolgo časa jemljejo le estrogene, je nekoliko večje tveganje za nastanek bolezni. Enako velja za bolnice, ki po operaciji raka dojke kot hormonsko zdravljenje prejema tamoksifen.

**Simptomi:** najpogosteje je to nenormalna vaginalna krvavitev v pomenopavzi ali močnejša menstrualna krvavitev pri menstruirajočih.

**Diagnostika:** obvezna je potrditev bolezni s frakcionirano abrazijo ali s histeroskopsko vodenno biopsijo endometrija. Vaginalni ultrazvok (UZ) nam je v pomoč pri oceni invazije v miometriju. Bolnico pošljemo še na abdominalni UZ in rentgenski pregled pljuč.

**Klasifikacija:** uporabljamo kirurško klasifikacijo FIGO iz leta 1988, kjer je v stadiju I bolezen omejena na telo maternice, v stadiju II zajema telo in vrat maternice, v stadiju III je tumor razširjen zunaj maternice, a znotraj male medenice in/ali retroperitonealno. V stadiju IV so oddaljene metastaze.

**Patohistološka klasifikacija:** v 75–80 % gre za endometrioidni adenokarcinom s podtipi, v približno 10 % za uterini papilarni serozni karcinom, drugi tipi tumorjev so redki. Pomembna je diferenciacija ali gradus tumorja in pa določitev hormonskih receptorjev.

**Zdravljenje:** večino rakov telesa maternice odkrijemo zgodaj, zdravljenje pa določimo glede na stadij bolezni, histološki tip in diferenciacijo tumorja ter bolnično kondicijo. Načrt zdravljenja naredi konzilij. Z dobro predoperativno pripravo in pooperativno nego je operabilnih približno 80 % bolnic. Neoperabilne so tiste, pri katerih tumor raste v okolico maternice (stadij III) ali prodira v sosednje organe oziroma naredi oddaljene metastaze (stadij IV).

Standardni kirurški postopek:

- ekstrapasialna histerektomija z obojestransko adnektomijo
- eksploracija pelvičnih in paraaortnih bezgavk s selektivno limfadenektomijo
- kirurška določitev stadija, izpirek medenice za citološko preiskavo

Nadaljnje zdravljenje določi konzilij glede na stadij bolezni, patohistološki tip in diferenciacijo tumorja. V zgodnjih stadijih je pri dobro in srednje diferenciranih tumorjih to navadno intravaginalna brahiterapija. Pri drugih pride v poštev pooperativna teleradioterapija na linearnem pospeševalniku. Pri bolnicah v slabi splošni kondiciji in poznem stadiju bolezni se konzilij navadno odloči za paliativno obsevanje.

Posebnost so uterini papilarni serozni karcinomi, ki imajo podobno klinično sliko in potek bolezni kot ovarijski karcinomi, tudi kirurški postopek naj bo tak kot pri ovarijskih karcinomih, pooperativno zdravljenje določi konzilij, najpogosteje je to kemoterapija.

## RAK JAJČNIKOV

**Incidenca:** v Sloveniji je delež raka na jajčnikih med vsemi ženskimi raki 3,6 %, a počasi raste. Umrljivost zaradi tega raka je med ginekološkimi raki največja.

Uspešne metode presejanja ženske populacije za ovarijski karcinom ne poznamo. Študijsko so uporabljali abdominalni, transvaginalni UZ in določanje tumorskega označevalca CA 125. Nobena od teh metod, sama ali v kombinaciji, ni zadosti specifična, da bi bila uspešen test presejanja.

**Etiologija:** natančen vzrok nastanka epiteljskega raka na jajčnikih ostaja neznan. Zdi se, da je na celični ravni posledica kopičenja številnih genetskih okvar. Manjši del teh rakov, med 5 in 10 %, nastane zaradi prirojenih okvar na genu BRCA1 in tudi BRCA2.

Tveganje za nastanek raka na jajčnikih naj bi povečevali tudi dejavniki iz okolja: puder, sevanje in virusi.

Bolj ogrožene naj bi bile neplodne ženske, tiste, ki so malokrat rodile, bolj zaščitene pa uporabnice oralnih hormonskih kontraceptivov.

**Simptomi:** bolnice opisujejo neugodje ali bolečine v trebuhu, pomanjkanje teka, odpor do nekaterih vrst hrane, prebavne motnje. Izrazitejša težava se pojavijo v III. in IV. stadiju bolezni, ko se tumor iz jajčnikov preseli na sosednje organe in tvori veliko tumorsko maso. Pojavijo se motnje uriniranja, občutek pritiska na črevo, otekanje trebuha zaradi ascitesa, težko dihanje zaradi plevralnega izliva.

**Diagnostika:** večina rakov na jajčnikih je epiteljskega izvora (90 %), drugi tumorji so germinativni in stromalni. Neredki so tudi metastatski tumorji, najpogosteje v jajčnike zasevajo gastrointestinalni tumorji.

Zgodnje oblike raka na jajčnikih je težko odkriti, saj znakov bolezni pogosto ni ali pa so zelo nespecifični.

Tumorsko maso v predelu jajčnikov zatipamo že pri ginekološkem pregledu. Z UZ, računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MRI) določimo obseg bolezni, kar pa ne pripomore k diagnozi.

Diagnozo postavimo patohistološko iz biopsičnih vzorcev, ki jih odvezamo pri diagnostični laparoskopiji. Ocenimo tudi obseg bolezni in operabilnost procesa.

Pogosto se diagnoza postavi pri eksplorativni laparotomiji, ki je manj primerna, ker odloži sistemsko zdravljenje. Stadij bolezni lahko določimo le po kirurškem posegu.

**Klasifikacija:** uporabljamo klasifikacijo FIGO iz leta 1988. V stadiju I je bolezen omejena na enega ali oba jajčnika, v stadiju II maligni tumor jajčnikov vrašča v sosednje organe. Stadij III opredeljuje maligni tumor jajčnikov, ki se razrašča zunaj male medenice, s pozitivnimi medeničnimi in/ali obaortnimi bezgavkami, metastazami na površini jeter, črevesja in/ali v veliki pečici. V stadiju IV so oddaljene metastaze, citološko potrjen plevralni izliv in/ali parenhimske jetrne metastaze.

**Patohistološka klasifikacija:** večina rakov jajčnikov je epiteljskega izvora (90 %), drugi tumorji so germinativni in stromalni. Pogosti so tudi metastatski tumorji, najpogosteje v jajčnike zasevajo gastrointestinalni tumorji.

**Zdravljenje:** primarno zdravljenje je kirurško, z radikalno odstranitvijo tumorskih mas (citoredukcija).

Standardni kirurški poseg obsega odstranitev maternice z obojimi adneksi, omentektomijo, apendektomijo in resekcijo tumorskih mas v trebuhu in retroperitoneju. Prognostično najpomembnejša je radikalnost operacije. Idealno je, če po posegu v trebuhu ni makroskopsko vidnih ostankov tumorjev ali pa gre za minimalne ostanke, katerih premer naj ne bo večji od 1 cm.

Le kadar je tumor omejen na enega ali oba jajčnika in dobro diferenciran, zadostuje kirurško zdravljenje.

V vseh drugih stadijih bolezni kirurškemu sledi sistemsko zdravljenje – adjuvantna kemoterapija (KT). Standardna KT je 6 krogov aplikacije dveh citostatikov, karboplatina (AUC 5–6) in paklitaksela ali le karboplatina, ki si sledijo na 3 tedne. V nekaterih primerih lahko namesto karboplatina uporabimo cisplatin. Vrsto KT določi konzilij.

Če pri postavitvi diagnoze ni bila dosežena maksimalna citoredukcija, je pri bolnicah, ki so odgovorile na KT z remisijo ali stagnacijo bolezni, indicirana intervalna citoreduktivna kirurgija, najbolje po treh krogih KT. Po operaciji nadaljujemo s KT.

Pri primarno inoperabilnih tumorjih določimo obseg bolezni z laparoskopijo, pri kateri odvezamo vzorce iz tumorja in implantov. Takoj po posegu začnemo zdravljenje – neoadjuvantno KT. Po dveh do štirih krogih KT sledi kirurški poseg, nato zdravljenje nadaljujemo s štirimi ali več krogi KT.

Pri kontraindikacijah za KT ali če bolnica tako zdravljenje odkloni, lahko v primerih, ko po operaciji ni makroskopskih ostankov bolezni v trebuhu, predlagamo dodatno zdravljenje z obsevanjem – abdominalna kopel.

Med germinalnimi malignimi tumorji jajčnikov je najpogostejši disgerminom, ki ga zdravimo operativno. Operativna odstranitev tumorja v stadiju Ia zadostuje, pri vseh poznejših pa je potrebna še kemoterapija.

Granulozocelični tumorji so najpogostejši med stromalnimi tumorji jajčnikov. Kirurškemu posegu sledi zdravljenje s KT in/ali RT. O tem odloči konzilij.

Rak jajčnikov pogosto recidivira. Glede na to, kdaj se pojavi obnovev bolezni, bolnice razvrščamo v dve skupini:

- pri tistih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni prej kot v šestih mesecih po končanem primarnem zdravljenju, govorimo o napredovanju bolezni in odpornosti proti primarnemu zdravljenju; v tem primeru ne pride v poštev zdravljenje s prvič uporabljenimi citostatiki, zato se najpogosteje odločamo za liposomalni doksorubicin, topotican ali etopozid.
- pri tistih, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni po pol leta ali pozneje, pride v poštev ponovitev zdravljenja z istim citostatikom.

**Nadzorovanje (follow up):** prvi dve leti priporočamo kontrolne preglede na štiri mesece, pozneje na pol leta do pet let po končanem primarnem zdravljenju in kasneje deset let enkrat letno. Poleg anamneze, ginekološkega vaginalnega in rektalnega pregleda odvezamo še kri za določitev CA 125. V pomoč nam je tudi UZ trebuha. Pri germinativnih tumorjih določamo tumorska označevalca  $\beta$ HCG in  $\alpha$ FP.

## RAK NOŽNICE

Incidenca: rak nožnice je redka bolezen, med vsemi ginekološkimi raki jih je le 2 %. Večina bolnic je starih med 60 in 70 let.

**Etiologija:** kot pri večini rakavih boleznih tudi tu natančen vzrok nastanka ni znan. Pri hčerah nosečnic, ki so bile izpostavljene hormonu dietilstilbestrolu (uporabljal se je v obdobju od 1940 do 1970) se je pogosteje pojavljal svetlocelični tip denokarcinoma. Med nosečnostjo DES že desetletja ne predpisujemo več. Ženske s kondilomi (povzročitelji so HPV) imajo nekoliko večjo možnost zboleli za rakom nožnice.

**Simptomi:** najpogostejši simptomi boleznih so krvavkasto obarvan izcedek iz nožnice, krvavitev po spolnih odnosih in bolečine.

**Diagnostika:** Pri natančnem ginekološkem pregledu naredimo biopsijo tumorja za patohistološko verifikacijo. Pri razširjeni bolezni je treba za natančno določitev stadija narediti še cistoskopijo in rektoskopijo.

**Klasifikacija:** v I. stadiju je rak omejen na steno nožnice, v II. sega subvaginalno, a ne dosega medenične stene, v III. se širi do medeničnih sten in v IV. stadiju zajame sosednje organe (mehur, rektum).

**Patohistološka klasifikacija:** patohistološko gre v 90 % za ploščatocelični rak, v 4–5 % gre za adenokarcinome, v zadnjih letih njihovo število raste. Redkeje v tem predelu najdemo melanome, sarkome in limfome.

V nožnico lahko zasevata cervikalni in endometrijski karcinom, najdemo tudi zasevke iz mehurja in črevesa.

**Zdravljenje:** v I. stadiju boleznih je zdravljenje lahko kirurško, če karcinom leži v zadnjem ali stranskih forniksah. Takrat odstranimo maternico in jajčnike ter naredimo še delno kolpektomijo. Pri drugih lokalizacijah je potrebna odstranitev vse nožnice. Alternativa kirurgiji je obsevanje.

Stadij II in III boleznih zdravimo s kombinirano RT, perkutanemu sledi intrakavitarno obsevanje.

Stadij IV zdravimo s paliativnim obsevanjem.

**Nadzorovanje (follow up):** je enako kot pri bolnicah z rakom na vratu maternice.

## RAK ZUNANJEGA SPOLOVILA

**Incidenca:** rak zunanjega spolovila je redka bolezen, med vsemi ginekološkimi raki ga je 4 %. Zbolevalo starejše ženske, tri četrtine bolnic je starejših od 60 let.

**Etiologija:** vulvarna intraepitelna neoplazija (VIN) se pogosteje pojavi pri tistih, ki imajo kondilome. VIN 3 lahko napreduje v invazivno obliko raka. Tveganje za nastanek raka je tudi pri tistih ženskah, ki imajo dalj časa benigne lezije na zunanjem spolovilu: lihen sklerozus in lihen planus. Enako velja za pagetovo bolezen.

**Simptomi:**

- zbadanje, srbenje, občutek žarenja v predelu zunanjega spolovila
- ulkusna ali cvetačasta rašča
- krvavitev ali krvavkast izcedek iz nožnice
- žgoča bolečina pri uriniranju
- zadebeljeni, rdečkasti, beli, temni predeli kože

**Diagnostika:** klinični pregled z biopsijo sumljivih lezij. Endoskopske preiskave pri sumu, da se je rak razširil v mehur ali rektum.

**Klasifikacija:** uporabljamo klasifikacijo FIGO, redkeje TNM.

V stadiju I je tumor omejen na zunanje spolovilo ali perinej in je manjši od 2 cm, v stadiju II je večji od 2 cm. Stadij III pomeni tumor katere koli velikosti, ki se širi na uretro, vagino ali anus in/ali zaseva v bezgavke na eni strani. Stadij IV pomeni, da je tumor katere koli velikosti z metastazami ingvinalno bilateralno ali zajema uretro, mehur ali anus ali pa zaseva v pelvične bezgavke ali v oddaljene organe.

**Patohistološka klasifikacija:** 90 % vseh bolnic ima ploščatocelični karcinom, redke oblike so verukozni karcinom, bazeocelularni karcinom, maligni melanom ali sarkomi.

**Zdravljenje:** primarno zdravljenje raka zunanjega spolovila je kirurško. Pri majhnih karcinomih z invazijo manj kot 1 mm zadostuje ekscizija tumorja. Pri globlji invaziji in II. stadiju boleznih odstranimo primarni tumor in regionalne bezgavke. Če se te metastatske ali karcinom ni bil odstranjen v zdravo, je potrebno pooperativno obsevanje. V stadiju III in IV je načrtovanje zdravljenja odvisno od bolničinega stanja.

Primarno inoperabilne tumorje skušamo zmanjšati z RT ali KT ali kombinacijo obeh vrst zdravljenja in operiramo, če se tumor zmanjša.

**Odstranitev varovalne bezgavke** je nova kirurška metoda zdravljenja raka zunanjega spolovila, ki se je uveljavila zadnja leta in jo uspešno izvajamo tudi na našem inštitutu. Varovalna bezgavka je prva bezgavka v limfatičnem bazenu, kamor se steka limfa iz nekega predela. Če v njej ni zasevkov, lahko zanesljivo sklepamo, da so tudi vse bezgavke, ki ji sledijo, nemetastatske in njihova odstranitev ni potrebna. Označimo jo s tehnecijem, vezanim z nanokoloidom, ki ga vbrizgamo na štirih točkah ob robu tumorja. Na izotopni enoti naredijo limfoscintigrafijo, varovalno bezgavko poiščejo z gamakamero in jo označijo na koži. Tik pred posegom v obrobje tumorja vbrizgamo še metilensko modrilo, da se bezgavka modro obarva in jo separatno odstranimo. Nato s širokim varnostnim robom odstranimo še tumor.

Za biopsijo varovalne bezgavke pridejo v poštev pridejo vse bolnice, ki izpolnjujejo naslednja merila:

- Histološko potrjen planocelularni karcinom zunanjega spolovila z globino invazije več kot 1 mm.
- Tehnična izvedljivost injiciranja potrebnih substanc okoli tumorja, to je razlog, da bolnice s tumorji, ki so večji od 4 cm, ne pridejo v poštev za ta poseg.
- Odsotnost povečanih fiksiranih bezgavk v ingvinalnih predelih (1).

Opisana metoda zdravljenja je pomembna, saj je manj mutilantna za bolnice, rezultati so dobri.

**Nadzorovanje (follow up):** prvi dve leti pregledujemo bolnice na štiri mesece in nato na pol leta do petih let po končanem zdravljenju. Pozneje zadostujejo pregledi enkrat letno.



**SKLEP**

Doktrina zdravljenja ginekoloških rakov je skrajšana in nekoliko poenostavljena. Dodala sem nekaj podatkov o vzrokih nastanka posameznih rakov in o simptomatiki bolezni. Tudi metoda odstranitve varovalne bezgavke v sedaj veljavni doktrini ni omenjena. Ker se v ginekološki

onkologiji pojavljajo nova zdravila in nove metode zdravljenja, bo treba staro doktrino posodobiti in napisati sodobnejšo, četrto različico.  
O tem že razmišljamo.

