

靶向免疫治疗时代的肝癌肝切除术再思考

张占国



作者简介:张占国,外科学博士、副教授、副主任医师,师从陈孝平院士,美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心(MSKCC)联合培养博士研究生,现任职于华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心。兼任国际肝胆胰协会中国分会ERAS专业委员会委员,国际肝胆胰协会中国分会ERAS专业委员会委员,中国抗癌协会腔镜与机器人外科分会委员兼秘书,中华消化外科精英荟成员,湖北省门静脉高压联盟常务理事等。担任STTT、JAMA Network Open、Genes & Disease等杂志审稿专家。主持国家级课题3项,研究成果获湖北省科技进步一等奖,以第一或通信作者在Hepatology等杂志上发表高水平论文20余篇。

【摘要】 外科手术一直以来都被认为是治愈肝细胞癌的最有效手段,即使经过近百年的发展,外科为患者带来的生存获益似乎并未进一步提高。近些年,靶向药物及免疫检查点抑制剂的广泛应用为肝癌的综合治疗和相关研究提供了新的发展方向。随着临床应用越来越多,靶免治疗在各阶段肝癌治疗中的优势也不断体现,这也让我们不得不重新思考原有的肝癌外科治疗理念是否仍然正确。在此我们深入讨论在靶免时代,肝癌肝切除术所面临的问题及可能的解决方案。

【关键词】 癌,肝细胞; 靶向治疗; 免疫治疗; 肝切除术; 程序性死亡受体1(PD-1); 微小残留病灶(MRD)

Rethink of hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of targeted immunotherapy

Zhang Zhanguo. Department of Hepatobiliary Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhang Zhanguo, Email: zhanguo_tjh@hust.edu.cn

【Abstract】 Surgery has been considered as the most effective treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). In spite of almost 100-year development, the survival benefits brought by surgery for HCC patients have not been further improved. In recent years, widespread application of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors have provided a novel development direction for comprehensive treatment and related research of HCC. With widespread clinical application, the advantages of targeted immune therapy in the treatment of HCC at all stages are constantly presented, which make surgeons rethink whether the original concept of surgery for HCC is still correct. In this article, the problems and potential solutions in hepatectomy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.003

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82172976)

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

通信作者: 张占国, Email: zhanguo_tjh@hust.edu.cn

for HCC in the era of targeted immunotherapy were in-depth discussed.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Target therapy; Immuno-therapy; Hepatectomy; Programmed death-1 (PD-1); Minimal residual disease (MRD)

迄今为止,外科手术仍是治愈肝细胞癌(肝癌)的最有力手段,近百年的肝癌外科发展已将外科治疗肝癌的技术推向了极致。近年来,微创外科技术发展的如火如荼,但似乎并未进一步提高肝癌患者的总体生存期^[1-2]。然而随着医药领域的不断革新,使得部分晚期肝癌患者得到良好的治疗,肝癌彻底摆脱了“癌王”的帽子。2007年索拉非尼的问世开启了肝癌综合性治疗的新局面^[3],10年后免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs) PD-1/PD-L1 和 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 抑制剂问世开启了肝癌综合治疗的新纪元^[4-6]。目前,无论是靶向治疗还是免疫治疗,亦或靶向免疫联合治疗贯穿了肝癌治疗的全过程,均为肝癌的综合治疗和相关研究提供了新的发展方向。随着临床应用越来越多,靶向免疫治疗在各阶段肝癌治疗中的优势也不断体现^[7],这也让我们不得不重新思考原有的肝癌外科治疗理念是否仍然正确?积极的外科治疗是否仍是最优选择?晚期肝癌是否就丧失了外科根治性切除的机会?存在高危因素的早期肝癌是否一定先行手术切除?肝癌合并肝硬化患者非解剖性肝切除联合靶向免疫治疗是否可以替代解剖性肝切除?以及不可忽视的综合治疗所带来的副反应等问题。

一、怎样定义一个成功的外科手术?

据报道,仅有早期肝癌适合外科手术,CNLC IIa 级以下分级外科手术 5 年生存期约 67%,而超以上分期的肝癌手术预后非常差,而适合外科手术肝癌仅占初诊肝癌患者的 20%^[8]。20 世纪因肝癌一直缺乏良好的放化疗手段,致使晚期肝癌预后极差,5 年生存期仅 5% 左右^[8],因此也被冠以“癌王”的帽子。那时外科手术成了救治晚期肝癌患者唯一的希望,也不断有人去尝试晚期肝癌行肝切除治疗,但结果均不尽如人意。据报道合并 Vp3 及 Vp4 型门静脉癌栓的肝癌行外科手术治疗的中位总体生存期(OS)仅有 1 年左右^[9-10]。此时晚期肝癌的治疗似乎已陷入了绝境。然而,近些年无法行手术切除的中

晚期肝癌综合治疗数据令人鼓舞。阿替利珠单抗(泰圣奇,tecentriq)联合贝伐珠单抗(安维汀,avastin)简称 T + A 组合,临床试验中位 OS 达 24 个月,序贯索拉非尼及瑞戈非尼中位生存期达 26 个月,仑伐替尼联合帕博利珠单抗(keytruda, K 药)中位生存期达 23 个月^[4-5, 11]。以上数据提示我们,中晚期肝癌行外科手术切除治疗效果不优于药物治疗,这部分患者单纯采用外科手术治疗意义不大。也再次提醒外科医师,如果通过外科手术不能使得一位肝癌患者获得 2 年的生存期,则这个手术属于不成功的手术。基于此,个人认为,经手术治疗的肝癌患者是否能够获得超过 2 年的生存期是评价外科手术成功与否的重要标准。

二、转化治疗的定义及目的

狭义的转化治疗定义为通过局部 + 全身或综合治疗方式降低肝癌分期,进而将不可切除/移植肝癌转化为可切除/移植肝癌,从而获得较好的预后。广义的转化治疗还包括术前肝功能的维护及抗病毒治疗等。晚期肝癌得到转化为可切除的肝癌分期将会获得良好的预后^[12]。因此对于肝功能不全的患者需采用护肝治疗,将肝功能维护治疗好转至 Child-Pugh 分级 A 级。慢性乙型病毒性肝炎患者,若病毒载量较高,需行术前抗病毒治疗,推荐核苷类似物或核苷酸类似物,对于肾功能较差的患者则建议口服核苷酸类似物进行抗病毒治疗,直至病毒下降至 10^4 级别以下,且转氨酶恢复正常^[13-14]。对于行肝切除剩余肝体积(FLR)不足(正常肝脏 30%,肝硬化肝脏 40%),建议行门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)或 ALPPS^[15]。PVE 栓塞较 ALPPS 安全,但对残肝体积增大的有效率相对低^[16]。部分单位采取 PVE 联合载药微球栓塞(drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)或 PVE 联合肝静脉栓塞,也被称为肝静脉剥夺/阻断术(liver venous deprivation, LVD),可增强其治疗效果。对于分期较晚的 IIb 期及 IIIa 期肝癌,采用肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、TACE、射频消融(RFA)或立体定向放疗(stereotactic body

radiation therapy, SBRT) 等局部治疗,联合靶向免疫治疗效果较单纯靶向免疫治疗效果。最近报道称,双免治疗(PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂)用于肝癌转化治疗,效果更理想,客观缓解人群中有 22% 的患者获得完全缓解(complete response, CR),为目前报道中最高,但治疗相关不良反应(adverse event, AE)较高,需进一步挖掘合理配比方式。

三、肝癌转化治疗的时机与节点

什么样的肝癌患者需要转化治疗呢?目前认为,初诊时确认为 IIb 期及 IIIa 期肝癌患者,或 I 期及 IIa 期肝癌行根治性切除剩余肝体积不足的患者^[12]。是否属于根治性切除,应符合以下标准^[17]:

(1) 门静脉、肝静脉、胆管及下腔静脉无肉眼癌栓;(2) 无邻近脏器侵犯;(3) 无肝门淋巴结或远处转移;(4) 切缘距肿瘤边界 >1 cm,或组织学检查无肿瘤细胞残留;(5) 术后影像学检查未发现肿瘤病灶,术前血清标志物阳性者转阴。入院检查肝功能良好,Child-Pugh 分级 A 级,或 Child-Pugh 分级 B 级护肝治疗后好转至 A 级。HBV-DNA 高于 10^4 IU/ml 的需先行抗病毒治疗,待转氨酶恢复正常,病毒拷贝降至 10^4 IU/ml 以下,可以启动转化治疗。对于合并胆管癌栓有梗阻性黄疸的患者,需行内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD) 或 PTCD 胆红素降至 $60 \mu\text{mol/L}$ 以下。对于有肝硬化患者,需行内镜检查,排查是否有食管胃底静脉曲张,预估出血风险,对于既往有出血或出血风险较高的患者建议先行内镜下序贯治疗套扎术,消除出血风险再启动转化治疗。

以 HAIC + 靶向免疫治疗或 TACE + 靶向免疫治疗为例,转化治疗 1 个周期后复查,如果肿瘤标志物成指数级别降低,表示转化治疗效果较好,结合影像学判断共行 4 个疗程治疗后评估手术机会。若肿瘤标志物下降不满意,或影像学表现为疾病进展(progressive disease, PD)、疾病稳定(stable disease, SD)或 <50% 以上部分缓解(partial response, PR),则建议行基因组测序,也称为高通量测序或下一代测序(next generation sequencing, NGS),根据测序结果更换治疗方案。

四、靶向免疫时代手术是否仍为最优选择?

既往认为恶性肿瘤经过治疗在无肿瘤残留基础上,5 年内无复发是治愈标准。对实体瘤而言,

既往认为手术切除是唯一有希望达到彻底清除肿瘤的手段。然而宏观的肿瘤清除并不代表微观肿瘤清除,在缺少微观肿瘤清除的评估方法时,临床医师往往通过术后长期监测影像学是否有肿瘤残留或复发,肿瘤标志物是否转阴并长期维持而判断肿瘤是否真正在机体中清除。但有两种可能可限制这一经验性判断:(1) 影像学较难评估新发或残留微小肿瘤;(2) 肿瘤标志物为阴性的恶性肿瘤或缺乏敏感性肿瘤标志物的恶性肿瘤。近些年研究表明,当身体里存在有活性的肿瘤细胞时,将会不断分泌肿瘤相关的循环肿瘤 DNA(circulating-tumor DNA, ctDNA) 至循环系统中,利用基因检测手段加以监测可以间接判断体内是否有活性肿瘤残留,敏感度及特异度更高^[18-19]。微小残留病灶(minimal residual disease, MRD) 主要指恶性肿瘤患者经过治愈性治疗后,传统影像学或实验室方法不能发现,但通过液体活检发现癌来源的细胞或异常分子^[20]。它有多种不同表述,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南同时使用了“MRD”和“Measurable Residual Disease”。此外,临床专家和一些文献也会使用“Molecular Residual Disease”一词,即分子残留病灶。目前,在实体瘤中所说的 MRD 通常指的是分子残留病灶,是通过液体活检技术监测血液中 ctDNA 而实现的。靶向免疫治疗的现今,恶性肿瘤达到完全清除已屡见不鲜。因此,采用 MRD 概念进行肿瘤彻底清除的标志,更有利于治疗效果的判断。经靶向免疫治疗完全缓解无活性肿瘤残留的 MRD(-) 患者,理论上可以替代手术治疗,并获得长期停药观察随访的机会,也称为药物假期(drug holiday),获得无药观察期的患者可以极大减少药物副作用,并可以有效预防耐药的发生。然而值得注意的是,肝癌是一种异质性极强的实体瘤,MRD 能反映客观情况的效能有待进一步验证。

五、晚期肝癌的再定义

对靶向免疫治疗不奏效的部分肝癌,比如 CTNNB1 突变型肝癌对免疫治疗呈现免疫荒漠化,综合治疗效果极差,处于 CNLC III 期的此类肝癌称为晚期肝癌更加准确一些。而对现有治疗手段较敏感的部分肝癌,比如 PD-L1 高表达、微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)、dMMR(+),DDR 突变的肝癌因其对综合治疗效

果反应极好,预后也可等价于早中期肝癌,可作为早中期肝癌对待。因此病理学分型有助于区分出Ⅲ期肝癌中的早、中期肝癌。而对于以上综合治疗效果极差的Ⅲ期肝癌及重度肝硬化,如合并肝功能 Child-Pugh 分级 C 级患者、食管胃底静脉重度曲张有出血风险的患者、大量腹腔积液护肝治疗无法缓解的患者、长期胆红素高于正常值 3 倍的患者、血小板低于 $50 \times 10^7/\text{ml}$ 无法耐受靶向免疫治疗带来骨髓抑制的患者等因无法启用靶向免疫治疗,更无法耐受手术治疗,不论肝癌的大小及是否有血管侵犯,这部分患者均相当于晚期肝癌。

六、靶向免疫时代早期肝癌是否一定要先行手术切除

早期肝癌手术后仍然有复发风险,近一半的患者会在 2 年内复发^[21-22]。有研究表明,早期复发的主要风险因素包括:肿瘤多发、肿瘤 >5 cm、肿瘤包膜不完整、AFP>400 $\mu\text{g/L}$ 、MVI (+)、合并肝硬化、切缘不足等,具有以上多个高危因素的肝癌患者术后 2 年内复发的概率升高到 70% 以上^[23]。对于早期具有高危复发因素的肝癌患者的治疗目标是减少术后复发概率、延长无瘤生存期。这部分患者适合采用术前辅助治疗,将复发风险降低。术前 HAIC 或 TACE 联合靶向免疫治疗可降低该风险因素,因此对这部分患者施行术前转化治疗。

七、靶向免疫时代解剖性肝切除是否仍为优方案

解剖性肝切除的意义为,在切除病灶的同时,一并切除了相应门静脉分支流域的肝段,理论上可降低肿瘤随门静脉血流在荷瘤肝段播散转移的风险,并可减少术后并发症的发生,因此一直以来被认为是肝癌肝切除首选手术方式^[24]。解剖性肝切除为追求达到门静脉流域的整块切除,往往会导致切除的肝脏范围及体积过大,增加残肝体积不足的概率,造成术后肝衰竭的风险增大。在缺少术后辅助治疗及术前新辅助治疗的情况下为达到肿瘤根治减少复发应尽量采取解剖性肝切除,如术前术后增加辅助治疗手段,将可能极大改善非解剖性肝切除所带来的复发风险因素,因此非解剖性肝切除辅以靶向免疫治疗可能达到解剖性肝切除效果甚至超越解剖性肝切除治疗效果。因此,手术时在切除肿瘤同时尽量保证残留肝组织,术前采用新辅助治疗,将肿瘤复发高危因素降到最低再行手术切除,或术后辅以靶向免疫治疗将术后复发风险降到最

低时效果更理想。此时,解剖性肝切除似乎显得不必要,尤其对于新辅助治疗后肿瘤达到 CR 的患者。

八、转化成功后靶向免疫治疗何时停药

肝癌转化治疗成功后的结局一般有以下几种:(1) 进行手术切除;(2) 进行肝移植;(3) 不具备上述条件选择维持治疗。因此以上情况发生后靶向免疫治疗方案该怎样调整,什么情况下可以停用靶向免疫治疗,目前尚无确定的研究证据。根据现有正在进行的临床研究结合本中心的临床经验,针对以上问题加以说明:(1) 行肝切除术后,术后恢复良好,无肝衰竭及胆漏情况发生,应尽快启用免疫治疗,靶向药物治疗一般稍晚开始,尽量在术后 1 个月内恢复使用。维持治疗 1 年内无复发,可考虑停药。(2) 行肝移植术后,待肝功能完全好转,靶向药物可恢复使用,因免疫治疗可能导致肝移植术后急性排斥现象发生,在无复发情况下免疫治疗永久停用,1 年后无复发靶向药物可以考虑停用。如出现复发,靶向药物重新启用,免疫治疗谨慎使用。(3) 如患者耐受不了手术,一般会以靶向免疫手段维持治疗,当患者经转化治疗后肿瘤达到 CR——肿瘤标志物、增强 MRI 或增强 CT、超声造影三者均提示肿瘤完全缓解,ctDNA 连续检测呈阴性,1 年后可考虑停用靶向免疫治疗,一旦以上指标有反弹,则迅速启用靶向免疫治疗。若患者未达到 CR,则继续使用原治疗方案直至肿瘤进展或出现无法耐受的副反应,进一步评估后行二线治疗,同时行 NGS 寻找更加精准的治疗方案。

九、不可忽视的靶向免疫治疗副反应

在靶向免疫治疗逐渐贯穿肝癌治疗全过程的同时,一定要清醒地认识并时刻关注其带来的负反应,因其可能会使治疗适得其反,轻则会降低患者生存质量,重则造成严重并发症甚至死亡。因此监测治疗过程中靶向免疫治疗所带来的副反应,是治疗过程中的重中之重。

十、总结

总之,在靶向免疫治疗盛行的当下,众多实体肿瘤患者迎来了前所未有的疗效改观。综合性治疗不断推陈出新,提高了肝癌患者最终的获益,同时既往的肝癌外科治疗理念似乎也在发生转变。但我们一定要清醒地认识到任何一种治疗都有可能成为一把双刃剑,在疗效不断改善的同时,也要认清治疗所带来的副反应,辩证地利用靶向免疫治疗

这把利刃。国内众多大型医疗中心不乏大量肝癌病例,在此呼吁各医疗中心充分使用这些病例,致力于开展多种形式的临床研究,探索以靶向免疫治疗为基础的不同形式综合治疗方案为肝癌患者所带来的生存获益。肝脏外科发展的近百年来,肝癌患者的长期生存将越发得益于多种手段的综合性治疗。100 多年前伟大的医学家爱德华·特鲁多医师曾经说过,医学也有局限性,面对病患医者的理念为“有时去治愈,时常去帮助,总是去安慰”。然而随着科技的不断进步,医学的不断发展,这一局面即将逐渐过渡为“总是去治愈,时常去帮助,有时去安慰”。每一位医者均应该怀揣着治愈之心,走踏实的探索之路,为肿瘤患者长期生存而刻苦专研。

参 考 文 献

- [1] Zhu P, Liao W, Zhang WG, et al. A prospective study using propensity score matching to compare long-term survival outcomes after robotic-assisted, laparoscopic or open liver resection for patients with BCLC stage 0-A hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(1):e103-111.
- [2] Goh EL, Chidambaram S, Ma S. Laparoscopic vs open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis of the long-term survival outcomes[J]. *Int J Surg*, 2018(50):35-42.
- [3] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [4] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [5] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970.
- [6] Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I / II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27):2991-3001.
- [7] Akce M, El-Rayes BF, Bekaii-Saab TS. Frontline therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022(15):17562848221086126.
- [8] Zhang B, Zhang B, Zhang Z, et al. 42,573 cases of hepatectomy in China: a multicenter retrospective investigation[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(6):660-670.
- [9] Zhang XP, Gao YZ, Chen ZH, et al. An Eastern hepatobiliary surgery hospital/portal vein tumor thrombus scoring system as an aid to decision making on hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus: a multicenter study[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5):2076-2090.
- [10] Kamiyama T, Kakisaka T, Orimo T, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(36):1296-1304.
- [11] Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):353-358.
- [12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(6):618-632.
- [13] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012, 308(18):1906-1914.
- [14] Huang G, Lai EC, Lau WY, et al. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(3):490-505.
- [15] Wang Z, Peng Y, Hu J, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a single center study of 45 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3):534-541.
- [16] Chan A, Zhang WY, Chok K, et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(5):957-965.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2):143-168.
- [18] Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18):1754-1765.
- [19] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4):223-238.
- [20] Chin RI, Chen K, Usmani A, et al. Detection of solid tumor molecular residual disease (MRD) using circulating tumor DNA (ctDNA)[J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(3):311-331.
- [21] Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, et al. The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4):711-717.
- [22] Xu XF, Xing H, Han J, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(3):209-217.
- [23] Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20):5935-5950.
- [24] Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(2):252-259.

(收稿日期:2023-10-04)

(本文编辑:张俊峰)