

ADENOPATHIES CERVICALES METASTATIQUES D'UN CARCINOME NON RETROUVE

CERVICAL LYMPH NODE METASTASES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA FROM AN UNKNOWN PRIMARY SITE

Z. Attia, F. Azaza, S. Akkeri, D. Zairi, S. Kdous, S. Touati, S. Gritli

Service de chirurgie carcinologique cervico faciale et ORL Institut Salah Azaiez, Tunis.

Faculté de médecine de Tunis - Université De Tunis El Manar

RESUME

Introduction : Les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé représentaient 3 à 5% des cancers de la tête et du cou. Cette entité pose un problème de prise en charge.

But : Soulever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques et dégager les principaux facteurs pronostiques régissant le contrôle local de la pathologie et surtout la survie.

Matériels et méthodes: Cette étude rétrospective a été portée sur une série de 80 cas d'adénopathies cervicales métastatiques primitives colligés entre 1980 et 2007.

Résultats : Tous les malades ont eu un examen clinique complet, une panendoscopie des VADS avec des biopsies systématiques. Une cytoponction à l'aiguille fine a été réalisée chez 65% de nos malades. Tous les patients ont eu une cervicotomie avec examen histologique. Le carcinome épidermoïde était retrouvé dans 70 % des cas, alors que 11% des malades avaient un adénocarcinome et 1,5% avaient un mélanome. La chirurgie a été indiquée pour 25 malades. Une radiothérapie post opératoire a été appliquée pour 21 malades. Le protocole associant à la radiothérapie, une chimiothérapie néo adjuvante était indiqué chez 27 malades. La survie globale moyenne était de 2,5 ans.

Conclusion : Le pronostic était significativement aggravé par : l'âge supérieur à 65 ans, le stade N3 et l'envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire.

Mots-clés : adénopathie – cou – métastase – tumeurs primitives inconnues – chirurgie – radiothérapie – chimiothérapie – pronostic.

ABSTRACT

Introduction: Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site constitute about 3-5% of the total head and neck cancer, cases. The management of these patients is still a therapeutic challenge.

Objective: The aim of the present study was to analyze the diagnosis procedures and therapeutic approach and report the impact of different radiotherapy techniques on the prognosis of patients

Patients and methods: A retrospective study included 80 cases of cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary site which was admitted between 1980 and 2007.

Results: Diagnostic procedures include a clinical evaluation and a panendoscopy of the upper aerodigestive tract with biopsies from all suspicious sites. Fine needle aspiration was done in 65 % of cases. All patients received excisional biopsy. Squamous cell carcinoma was the most common histotype (70%) undifferentiated in 17,5 % followed by adenocarcinoma (11 %), and melanoma (1,5%). Therapeutic approaches include surgery (neck dissection) was proposed in 25 cases, with post-operative radiotherapy in 21 cases. A combination of chemotherapy and radiotherapy was performed in 25 cases. The survival rate was 2,5 years.

Conclusion: Certain clinical factors, like an age > 65 years, nodal stage N3, lymph node involvement with extracapsular tumor extension are associated with a reserved prognosis.

Keywords: lymph node - Head and neck – Metastasis-Unknown primary tumor, surgery radiotherapy, chemotherapy, prognosis.

INTRODUCTION

Les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé se définissent par le développement d'une maladie métastatique, de nature épithéliale, pour laquelle les examens cliniques et paracliniques n'ont pas permis d'identifier l'origine au moment de la décision thérapeutique (1-4). Ces adénopathies cervicales métastatiques sont dans 70% de type épidermoïde et représentent 3 à 5% des cancers de la tête et du cou (1-4).

L'objectif de l'étude est de soulever le problème de prise en charge de cette entité pathologique et dégager les principaux facteurs pronostiques régissant le contrôle local, la dissémination métastatique et la survie.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude est rétrospective, portant sur 80 dossiers de patients suivis, sur une période de 27 ans (1980-2007), pour des adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé au moment du diagnostic.

RESULTATS

Les 80 patients ont représenté 5% de l'ensemble des cancers de la tête et de cou diagnostiqués durant la période d'étude. Il existait une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 3,44.

La moyenne d'âge était de 56 ans.

L'intoxication tabagique et alcoolique a été notée respectivement dans 36% et 21% des cas. Le temps d'évolution des signes cliniques était en moyenne de 9 mois (15 jours-4 ans). Le motif de consultation était une tuméfaction latéro-cervicale isolée chez la totalité des patients. Il s'agissait des adénopathies cervicales dont la consistance dure a été retrouvée chez 48% de nos malades.

La peau en regard de l'adénopathie était saine dans 79% des cas contre 21% en perméation cutanée. La fixité a été constatée chez 72% de malades. La classification TNM des adénopathies est représentée dans le tableau I : Nous rapportons une étude rétrospective à propos de 48 cas de tumeurs parotidiennes bénignes, colligés dans notre service



sur une période de 7 ans (2004-2010). Nous avons exclu les cas de tuméfaction d'origine inflammatoire ou infectieuse, ainsi que toute pathologie bénigne dégénérée ou maligne. Les patients perdus de vue et les dossiers inexploitable ont été également exclus de l'étude.

Nous avons recueilli, à partir des dossiers médicaux d'hospitalisation, les données épidémiologiques, l'examen ORL complet, les résultats des examens radiologiques, le traitement chirurgical avec les constatations peropératoires, les résultats de l'examen anatomopathologique (extemporané et définitif) et enfin l'évolution post-opératoire immédiate et à long terme.

Classe TNM des adénopathies	Nombre des patients	% des patients
N2a	14	18%
N2b	24	30%
N2c	10	12%
N3	32	40%

Tableau I : classification TNM des adénopathies

Le reste de l'examen ORL a trouvé une glande thyroïde hétérogène chez 3 patients (3,75%) contre une loge thyroïdienne libre dans 96,25% des cas.

Aucune autre anomalie lors de l'examen physique complet n'a été diagnostiquée.

Tous les patients ont eu un bilan endoscopique des voies aéro-digestives supérieure (VADS).

Ce bilan endoscopique était normal.

Des biopsies systématiques du cavum ont été pratiquées chez les malades ayant un carcinome épidermoïde dans le but d'éliminer une néoplasie sous muqueuse, et sont revenues négatives. La fibroscopie bronchique, oeso-gastrique, et la recto-colonoscopie demandés pour 41 malades étaient normaux. Tous les malades ont eu un bilan paraclinique.

Le bilan biologique était normal.

La radiographie du thorax systématique a montré une image de lâcher de ballon dans 2 cas. La radiographie du bassin a montré des images lacunaires en rapport avec des métastases osseuses chez 4 patients.

L'échographie cervicale, réalisée chez 62 patients, a permis de préciser le siège et les caractéristiques des adénopathies. L'échographie abdomino-pelvienne faite chez 51 malades a montré un foie métastatique chez deux de nos malades. La TDM cervico-thoracique réalisée chez 36 patients a montré les signes scannographiques résumés dans le tableau II:

Signes scannographiques	Nombre
Caractère hétérogène avec présence de zones hypodenses centrales témoignant d'une nécrose (Figure 1)	36
Réhaussement minime /absence de réhaussement après injection de produit de contraste	33
Infiltration péri-ganglionnaire (Figure 2)	28
Infiltration de l'axe jugulo-carotidien (Figure 3)	17

Tableau II : Signes scannographiques rapportés

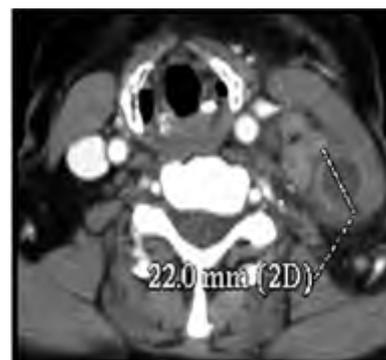


Figure 1 : Coupe TDM axiale avec injection de produit de contraste objectivant une prise de contraste périphérique ménageant une zone centrale hypo dense nécrotique

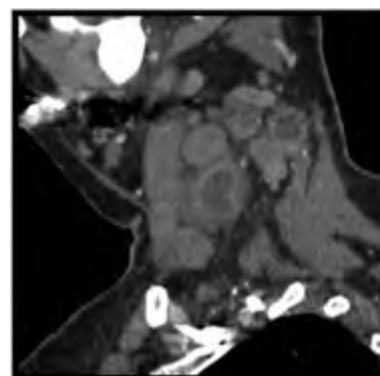


Figure 2 : coupe TDM sagittale avec injection de produit de contraste montrant une coulée ganglionnaire jugulocarotidiennes et spinale avec une importante infiltration de la graisse péri-ganglionnaire

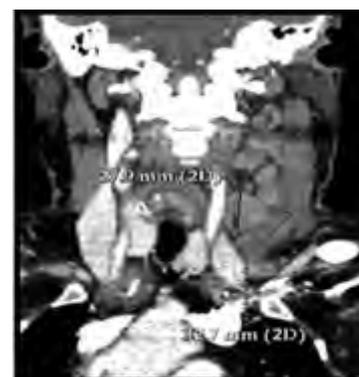


Figure 3 : coupe scannographique frontale avec injection de produit de contraste objectivant une coulée ganglionnaire jugulocarotidienne gauche et présence d'une adénomégalie qui arrive au contact immédiat de la carotide primitive homolatérale avec disparition du liseré graisseux de sécurité

Les scanners du cavum, du larynx, thoraco-abdominopelvien, et cérébral, la scintigraphie osseuse, la mammographie, demandés en fonction des signes d'appels, étaient sans anomalies.



La cytoponction à l'aiguille fine pratiquée chez 52 malades. Après confrontation de son résultat avec celui de l'examen histologique définitif, nous avons recensé 36 vrais positifs (VP) et 16 faux négatifs (FN).

Chez les 36 patients (VP) où la cytoponction était en faveur de la nature métastatique de l'adénopathie, le caractère épidermoïde a été évoqué chez 50% d'entre eux (18 cas).

Le dosage des marqueurs tumoraux (EBV, HCG, ACE, CA19-9, CA 125, CA15-3) était normal. Au terme de ce bilan, 6 malades étaient métastatiques d'emblé.

La biopsie ganglionnaire a été pratiquée chez les 17 patients. L'adénectomie a été faite chez 38 patients.

L'évidement ganglionnaire est représenté dans le tableau III:

Nombre de patients	Age	Classe N	Type de curage	Geste associé
2	69 et 73 ans	N2a	Fonctionnel droit	-
3	72 et 88 ans	N2c	Fonctionnel bilatéral	-
2	54 et 71 ans	N2b	Fonctionnel unilatéral	-
6	46-67ans	N2a/ N3	Selectif type I	-
11	50-60 ans	N2a/N2b/N3	Radical (figure 4)	-

Tableau III : Evidement ganglionnaire

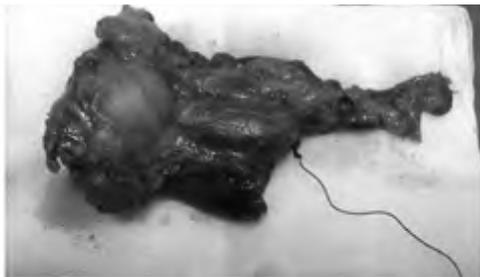


Figure 4 : Vue per-opératoire d'un curage radical emportant en plus des ganglions des niveaux I à V, la glande submandibulaire, la veine jugulaire interne, le nerf accessoire et le muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Le résultat de l'examen histologique définitif est résumé dans le tableau IV

Type histologique	Nombre des patients
Carcinome épidermoïde	56
Bien différencié	34
Moyennement différencié	12
Peu différencié	10
Carcinome indifférencié	14
Adénocarcinome	9
Mélanome	1

Tableau IV : Examen anatomopathologique définitif

Notre prise en charge est résumée dans le tableau V

Traitement	Nombre des patients
Chirurgie (CH)	25
• CH + RT post opératoire	13
• CH + RT palliative	8
• CH + CT adjuvante	2
• CH seule	2
Radiothérapie (RT)	16
• RT exclusive	4
• RT palliative	12
12 Chimiothérapie (CT) néoadjuvante	27
• CT + RT curative	16
• CT + RT palliative	11
Traitement palliatif	8
DCD avant traitement	4

Tableau V : Traitement

Durant la période étudiée, 55 patients sont décédés, 23 malades ont survécus et 2 patients ont été perdus de vue après un suivi de 36 mois à 4 ans. Parmi nos 23 malades en rémission complète, 11 ont été traités par chirurgie associée à une radiothérapie curative, 2 ont eu un traitement chirurgical associé à une chimiothérapie adjuvante et les 10 derniers ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiothérapie curative. Le pronostic était significativement aggravé par : l'âge supérieur à 65 ans, la localisation basse des adénopathies, l'envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire. La survie globale était 43% à 6 mois, 31% à 1 an et 30% à 5 ans

DISCUSSION

Les adénopathies métastatiques du carcinome épidermoïde représentent 1 à 2% des cancers de la tête et du cou (1-4). On note une prédominance du carcinome épidermoïde bien différencié chez 50 à 95% des patients suivie de l'adénocarcinome et le carcinome indifférencié (1-5). La moyenne d'âge est de 60 ans (4-7) avec une prédominance masculine (1-5). Les facteurs du risque des adénopathies métastatiques sont dans 80% des cas ceux des cancers des VADS (2-9). On note une prévalence nette de la classe N2 et une atteinte fréquente du secteur II (10-14). L'endoscopie ORL, bronchique et œsophagienne est obligatoire avec biopsies des lésions suspectes et systématiques au niveau du cavum (15-17). La radiographie du thorax est systématique (18-19). Elle permet de rechercher une tumeur pulmonaire pouvant correspondre à la néoplasie primaire ou à une diffusion métastatique. Elle peut aussi objectiver un élargissement du médiastin témoignant de la présence des adénopathies médiastinales.

L'échographie cervicale permet de suspecter la malignité avec une sensibilité de 89,2% et une spécificité de 85,2% (20). La tomодensitométrie cervico-faciale est actuellement systématique lors de la recherche du primitif (12-13,20). Elle permet de détecter les lésions qui ne sont pas accessibles à l'examen clinique et endoscopique : Les lésions nasopharyngées sous muqueuses, une néoplasie primaire au niveau de la base de la langue ou de la loge amygdalienne, un cancer du massif facial asymptomatique (12-13).



Par ailleurs, le scanner trouve sa place dans le cadre de la surveillance, pour détecter une récurrence ou évaluer l'extension d'une poursuite évolutive (13-17). L'IRM permet de diagnostiquer une lésion au niveau de la base de la langue, de l'amygdale, de l'espace para-pharyngé (21). Par ailleurs, comme le scanner et l'échographie, l'IRM peut être couplée à la cytoponction. Davis a rapporté une concordance entre la cytoponction guidée par l'IRM et l'examen anatomopathologique définitif de 92% (21). Cette technique a trouvé son indication chez des patients déjà opérés et irradiés afin de pouvoir faire la part entre remaniements inflammatoires cicatriciels et récurrence ganglionnaire. La cytoponction permet le diagnostic de malignité avec une sensibilité de 80 à 100% et une spécificité de plus de 90% (22-23).

Les adénopathies cervicales métastatiques sans porte d'entrée, sont de nature épidermoïde dans 65 à 95% des cas (20-23). L'adénocarcinome et le mélanome sont relativement rares (24-28). Dans les cas où le diagnostic histologique n'est pas évident l'immunohistochimie est d'un grand apport. En plus du type histologique, le degré de différenciation, le nombre de ganglions envahis, l'existence de rupture capsulaire, d'embolies vasculaires et d'envahissement péri-nerveux vont conditionner la séquence thérapeutique ultérieure (17).

Le curage ganglionnaire demeure le premier pilier de la prise en charge thérapeutique des adénopathies cervicales métastatiques (17-23). Plusieurs auteurs ont indiqué le traitement combiné (chirurgie suivie d'une radiothérapie) pour toutes les adénopathies opérables quelque soit le statut ganglionnaire (stade TNM, rupture capsulaire) (20-23). D'autres auteurs ont réservé la radiothérapie pour toutes les adénopathies N2/N3 et les adénopathies N1 en rupture capsulaire (22-28). Les doses recommandées seraient de 50 – 55 Gy en cas d'adénopathies envahies sans rupture capsulaire et de 65 – 70 Gy en cas d'effraction capsulaire (22-28). L'important bénéfice apporté par la radiothérapie post opératoire serait surtout l'amélioration du contrôle loco-régional sans véritable retentissement en termes de survie (22-28). Plusieurs études rétrospectives ont montré qu'une radiothérapie cervicale unilatérale est plus corrélée à l'émergence du primitif et à l'émergence d'autres lésions métachrones. Alors qu'une irradiation cervicale bilatérale associée à l'irradiation des voies aéro-digestives incluant ainsi d'éventuels sites infra-cliniques métastatiques et une éventuelle lésion primitive passée inaperçue par les examens paracliniques serait plus en rapport avec la non apparition de la tumeur primitive et à la diminution du taux de récurrence ganglionnaire. Mais cette irradiation extensive serait responsable de séquelles fonctionnelles non négligeables influençant de façon péjorative sur la qualité de vie des patients (19-21). Pour Xueguan Lu et al, le taux de survie à 5 ans passerait de 66,5% après irradiation unilatérale à 54,6% après une irradiation extensive à l'axe pharyngo-laryngé (13). La radiothérapie per-opératoire utilisée par quelques équipes en complément d'une irradiation externe a permis un contrôle local à 2 ans de 68% et une survie globale de

45% dans les cas de métastases cervicales avancées, avec un envahissement microscopique ou macroscopique des marges d'exérèses (22-28). Cependant, en cas des seuls résidus microscopiques, le contrôle local et la survie à 2 ans ont été respectivement de 73 et 52% (22-28). La radiothérapie exclusive est préconisée par plusieurs auteurs pour des adénopathies classées N1 sans effraction capsulaire (20-23). De Braud et collaborateurs ont rapporté une rémission complète de 83% et une survie à 5 ans de 70% chez les patients ayant reçu une chimiothérapie malgré le pourcentage assez élevé d'adénopathies N3 (5). Ces chiffres ont chuté à 69% de rémission complète et à moins de 30% de survie à 5 ans pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie avec une différence statistiquement significative (5). Les auteurs ont proposé pour les adénopathies métastatiques à primitif non retrouvé de stade N2/N3, au moins 3 cures de cisplatine – 5 fluoro-uracile suivies de chimio radiothérapie concomitante (5). Une résection chirurgicale serait indiquée en cas de persistance d'un reliquat tumoral. Golfopoulos V et al ont trouvé que le carcinome épidermoïde peu différencié serait plus sensible aux agents chimiques dans le traitement des cancers des VADS que le carcinome épidermoïde bien différencié (28).

Le taux de métastases à distances pour les stades N2/N3 après chimiothérapie néoadjuvante a été estimé à 10 à 15 % alors qu'il était de 25 à 36% tous stades confondus (28). Les soins palliatifs ont pour but essentiel améliorer la qualité de vie des patients en s'intéressant aussi bien au côté physique que psychologique de ces patients au dessus de toute ressource thérapeutique. Ces soins sont à discuter au cas par cas en réévaluant leur intérêt comme leur iatrogénie au fur et à mesure de l'évolution. Ces soins peuvent être de différents types : alimentation artificielle, confection d'une sonde de gastrostomie d'alimentation en cas de dysphagie haute complète, antibiothérapie, corticothérapie, antalgique de 3ème pallié (28).

CONCLUSION

Le pronostic était significativement aggravé par : l'âge supérieur à 65 ans, la localisation basse des adénopathies et l'envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire. Le stade ganglionnaire, le caractère bien différencié du carcinome épidermoïde et l'apparition de métastases à distance influencent de manière péjorative le pronostic. Quand aux modalités thérapeutiques, le traitement associant une chirurgie première suivie d'une radiothérapie post opératoire à doses curatives (45 – 70 Gy) aboutissait à des résultats meilleurs surtout pour les carcinomes bien différenciés comparée à la radiothérapie exclusive. Mais, pour les carcinomes indifférenciés ou peu différenciés, c'était l'association chimiothérapie néoadjuvante – radiothérapie complémentaire qui avait donné les meilleurs résultats surtout en termes de contrôle local sans retentissements significatifs sur la survie.



REFERENCES

1. Favre-Dauvergne E, Szpirglas H, Chikhani P et al. Adénopathies cervicales malignes en apparence primitives. *RevStomatolChirMaxillofac* 1992;93:366-71.
2. Reyt E, Mouret P, Bolla M et al. Les adénopathies cervicales malignes épithéliales en apparence primitives. A propos de 54 cas. *RevLaryngol* 1992;113:95-8.
3. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
4. Mondain M, Guerrier B, Crampette L et al. Adénopathies malignes primitives du cou à propos de 33 cas. *Cahiers d'ORL* 1989;24:23-32.
5. De Braud F, Heilbrunk, Ahmed K et al. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. *Cancer* 1992;64:510-5.
6. Lefebvre JL, Chevalier D, Demaille A et al. Epidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures. *EMC oto-rhino-laryngologie* 1996;20:949-57.
7. Boussen H, Ben Nasr R, Gritli S et al. Chimiothérapie première dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. *Journal Tunisien d'ORL* 1999;1:12-4.
8. Maulard C, Housset M, Brunnel C et al. Adénopathies primitives du cou de type épidermoïde. Résultats d'une série de 123 patients. *Ann OtolaryngolChirCervicofac* 1992; 109:6-13.
9. Shaw PH, Adams R, Jordan C et al. A clinical review of the investigation and management of carcinoma of unknown primary in a single cancer network. *ClinicalOncology* 2007;19:87-95.
10. Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille PH et al. Métastases de cancers à point de départ inconnu, enseignement de 302 autopsies. *Presse Médicale* 1991;20:1369-73.
11. Lavillauroy J, Vrousos C, Roux O et al. Adénopathies cervicales malignes en apparence primitives : indications thérapeutiques et résultats. In : *Actualités de carcinologie cervico-faciale*. France : Masson 1982:74-9.
12. Argiris A, Smith SM, Stenson K et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Annals of Oncology* 2003;14:1306-11.
13. Pech A, Cannoni M, Triglia JM et al. Adénopathies cervicales malignes en apparence primitives. In : *Actualités de cancérologie cervico-faciale*. France : Masson 1982:58-65.
14. Spiro R, Derosé G, Strong E et al. Cervical nodemetastasis of occult origin. *Am J Surg* 1983; 146:441-6.
15. Colletier P, Garden A, Morrison W et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastasis to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head and Neck* 1998;20:674-81.
16. Xueguan Lu, Chaosu Hu, Qinghai Ji. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori* 2009;95:185-90.
17. Mistry R, Qureshi S, Talole S et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure. *Ind J Cancer* 2008;45:54-8.
18. Mendenhall W, Manusco A, Parsons J et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head and Neck* 1998;20:739-44.
19. Snow GB, Patel P, Leemans CR et al. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249:187-94.
20. Chepeha D, Koch W, Pitman K. Management of unknown primary tumor. *Head Neck* 2003;6:499-504.
21. Don D, Anzai Y, Lufkin R et al. Evaluation of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995;105:669-74.
22. Muraki, McGill D. Selective neck dissections for squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. *Head Neck* 1999; 21 : 499-505.
23. Lee M, Wu C, Huang K et al. A probability prediction rule for malignant cervical lymph adenopathy using sonography. *Head and Neck* 2000;22:223-33.
24. Davis S, Anand V, Dhillon G et al. Magnetic resonance navigation for head and neck lesions. *Laryngoscope* 1999;19:862-7.
25. Amdee RG, Dhucandhar NR. Fine needle aspiration biopsy. *Laryngoscope* 2001;111:1551-7
26. Jandu M, Webster K. The role of operator experience in fine needle aspiration cytology of head and neck masses. *Int J Oral MaxillofacSurg* 1999;28:441-4
- 26 Glynne RG, Anand AK, Young TE et al. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 1990;18:289-94.
27. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2001;50:55-63.
28. Goulinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site : multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35 : 570-3.