

Kemo/Radyoterapi Almış Olgu 15 Yıl Sonra Kontrole Geldi

Abdullah HACIHANEFİOĞLU

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Hodgkin lenfoma (HL) ve bazı erken evre non-Hodgkin lenfomalarla (NHL) çocukluk çağında tedavi edilmiş olan akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastaların yaşam sürelerinde, daha yoğun ve yeni tedaviler sayesinde son 30 yılda belirgin düzelmeler sağlanmıştır. Fakat uzun yaşam süresine kavuşan bu hastalarda belli bir süre sonra uygulanan kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) bağlı başka maligniteler, organ hasarları veya psikososyal bozukluklar ve genel olarak yaşam kalitesinde bozulmalar gözlenmektedir.

Bu yazıda non-hematolojik malignite tedavisi ve kemik iliği nakli (KİT) uygulanmış hastalardaki uzun süreli yan etkilere değinilmemiştir.

Geç dönem kardiyak yan etkiler

Antrasiklinler, özellikle doksorubisin ve daunorubisin geç dönemde kardiyomiyopatiye neden olmaları açısından en iyi bilinen ilaçlardır. Çocukluk çağında kümülatif olarak 600mg/m² yi geçen dozlarda kullanıldığında uzun dönemde %30 u geçen oranda kardiyomiyopati gelişmektedir (1). Çocuklukta uygulanan antrasiklin dozunun 300 mg/m² yi geçtiği hastalarda daha düşük doza göre 11 kat daha fazla kalp yetersizliği gelişmektedir. Tedaviden 15 yıl sonra bu hastalarda kalp yetmezliği riski %5 e yaklaşmaktadır (1). Kümülatif olarak ortalama 450 mg/m² dozunda uygulanan doksorubisinden ortalama 7 yıl sonra ekokardiogram ile saptanabilen subklinik kalp yetmezliği oranı %23 ü bulmaktadır (2). 25 çalışmayı toplayan bir derlemede çocuklukta antrasiklin kullanılan hastalarda uzun dönemde subklinik kardiyotoksosite gelişme sıklığı %0 ile %57 arasında bulunmuştur (3). Antrasiklin kullanılan hastalarda kardiyotoksosite riski mediastene yönelik RT ile ve dakarbazin, ble-

omisin, metotreksat, siklofosfamid ve vinkristinin birlikte kullanımı ile artmaktadır (4). Radyasyona bağlı kronik kardiyak toksisite perikardiyal efüzyonlar, konstriktif perikardit veya kardiyomiyopati ile birlikte. Radyasyon dozu, verilme süresi ve radyoterapiden sonra geçen zaman bu riski etkilemektedir. Tedaviden sonra geçen zamanla birlikte risk de artmaktadır (5). Semptomatik perikardit genellikle RT den 10-30 yıl sonra gelişmektedir ve hastaların %2-10 unda görülmektedir. Subklinik perikard ve miyokard hasarı, kapak kalınlaşmaları bu grupta sıklıkla. Mediastene yönelik RT den uzun süre sonra koroner arter hastalığı bildirilmiştir (6). Kanserden kurtulanlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (obesite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi) tedaviye bağlı kardiyotoksosite sıklığını artırmaktadır (7).

Geç dönem pulmoner yan etkiler

Hodgkin lenfoma ve ALL ye yönelik geleneksel RT ve KT, uygulandıktan yıllar sonra pulmoner fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (8,9). Hematolojik malignitelerden kurtulanlarda uzun dönemde total akciğer kapasitesinde, vital kapasitede ve ekspiratuvar volümde azalmalar pulmoner fonksiyon testleri ile gösterilebilmektedir. Özellikle bleomisin, toraksa yönelik RT, altta yatan akciğer hastalığı ve küçük yaşta KT/RT uygulanmış olması bu yan etkileri artırmaktadır (10). Kronik dispne ile seyredebilir (%7 olguda), fakat genellikle asemptomatiktir. Akciğer fonksiyon testleri veya radyolojik tetkiklerle ortaya çıkarılabilir (10).

Geç dönem endokrinolojik yan etkiler

a) Tiroid: Kraniyal, kraniyospinal, servikal ve mantle RTnin, uygulamadan uzun süre sonra

tiroid ile ilgili bozukluklara neden olabildiği bilinmektedir. HL ve ALL den kurtulan kişilerde hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid neoplazilerinin gelişme riski genel nüfusa oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (11). Hipotiroidi an sık görülen geç dönem yan etkidir. En az 45 Gy RT alan hastalarda HL tanısından 20 yıl sonra hipotiroidi görülme riski %50 bulunmuştur. Hipertiroidi için bu oran %5 dir (11). HL nedeniyle RT görmüş hastalarda 20 yıl sonra tiroid hastalığı görülme riski %52, 26 yıl sonra %67 bulunmuştur. 25 yıl sonra klinik veya subklinik hipotiroidi riski %44 dür. Tiroid kanseri gelişme riski ise beklenenden 15 kat daha fazla olup oranı %1,7 dir (12).

b) Büyüme: Çocukluk dönemindeki hematolojik malignitelerin tedavisinden sonra lineer büyüme geriliği ve erişkin dönemde boy kısalığı oldukça sıktır. Çocukluktaki ALL nin tedavisi sırasında MSS ne yönelik RT nin ileri yaşlarda boy kısalığına neden olduğu çok sayıda çalışma ile iyi belgelenmiştir (13). Kranial RT etkileri kızlarda ve 5 yaşın altında ki hastalarda daha belirleyici görülmektedir. GH yapımındaki bozukluklar bu hastalardaki kısa boy ile ilişkili olabilir. Uygulanan KT de boy kısalığı üzerinde etkili olabilir (erken puberteye bağlı?) (14).

c) Gonadlar: Overler üzerindeki RT nin etkisi yaş ve doza bağlıdır. Ergenlik öncesinde overlerin 12-15Gy lik radyasyona maruz kaldığı HL tedavisi sonrasında %68 oranında amenore gelişmektedir (15). Kraniospinal RT over (hipotalamik-hipofizer-gonadal aks) disfonksiyonuna neden olmaktadır. RT nin testis fonksiyonları üzerindeki etkileri, germ hücresi azalması ve Leydig hücre fonksiyonlarının bozulmasıdır. Leydig hücreleri radyasyona germ hücrelerine göre daha dayanıklıdır. Çocukluk çağında HL nedeniyle RT almış kişilerde azoospermi, gecikmiş puberte ve testosteron, gonadotropin düzeylerinde anormallikler saptanır (16). Özellikle alkileyici ilaçlar over ve testis hasarına neden olabilir. KT nin etkisi de cinsiyet, yaş ve dozla ilişkilidir. Overler testislere göre alkileyici ilaçlara daha az duyarlıdır. Over disfonksiyonu özellikle MOPP ile tedavi edilmiş HL dan kurtulan kişilerde iyi belgelenmiştir (17). Çocukluk çağında hematolojik maligniteden kurtulanların çocuklarında kanser ve konjenital malformasyon sıklığında artış bulunamamıştır (18,19).

d) Obesite: Çocukluk döneminde ALL tedavisi görmüş erişkinlerde obesite prevalansında artış vardır. Risk faktörleri kranial RT uygu-

lanmış olması, hastanın kız olması ve tedavi yaşının 0-4 arasında olmasıdır. Bunlara RT dozu da eklenebilir. 20 Gy in üzerinde kranial RT uygulanan kişilerde obesitede 3,8 kat artış saptanmıştır (20).

Geç dönem hepatik etkiler

Geç dönem karaciğer ile ilgili sekeller nadir görülür. Burada daha çok transfüzyon ile ilişkili kronik HBV veya HCV enfeksiyonları önemlidir. Bu kişilerde yıllar sonra siroz veya hepatosellüler kanser gelişebileceği unutulmamalıdır.

Geç dönem kemikler üzerindeki etkiler

Avasküler nekroz, pediatrik ve erişkin hematolojik malignite geçirenlerde kullanılan yüksek dozda ve uzun süreli steroidler (daha çok deksametazon) verilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hastaların %10'unda bu komplikasyon görülür. Tedaviden kısa süre sonra ortaya çıksa da zamanla ilerleyerek özellikle kalça, diz ve bileklerde kalıcı sakatlıklara neden olabilir. Yine steroidlere bağlı osteopeni ve osteoporoz da yıllar sonra sorun oluşturabilir. Yüksek doz mtx (metotreksat) ve kranial RT osteoporoz riskini artırmaktadır (21).

Geç dönem nörokognitif yan etkiler

Çocukluk döneminde ALL tedavisi sırasında kranial RT alan kişilerde (24 Gy) yıllar sonra ortaya çıkan ve ilerleme eğilimi gösteren nörokognitif bozukluklar gelişmektedir. Bu kişilerde dil kullanımı, dikkat, görsel ve motor becerilerde bozukluklara bağlı olarak okuma, hesap yapma, konuşma gibi becerilerde bozukluklar görülmektedir. Nörolojik bozukluklar genellikle lökoensefalopatiye bağlıdır. Bu durum öncelikle metotreksat ile ilişkili beyaz cevher hasarına bağlıdır. Kranial RT ve yüksek doz mtx kullanımı lökoensefalopati riskini artırmaktadır. Erişkin çağda KT/RT gören kişilerde de uzun dönemde bellek bozuklukları, dikkat dağınıklığı, motor becerilerde bozulmalar olmaktadır. Bu kişilerde huy değişiklikleri, kronik yorgunluk, müphem ağrılar sık görülen yakınmalardır (22).

Geç dönem psikososyal etkiler

Tedavi süresinin uzunluğu, tedavinin yoğunluğu, tedavi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, ailenin desteği ve psikolojik destek, nörolojik, fiziksel işlev bozuklukları hastanın uzun dönemdeki psikososyal durumunu etkilemektedir. Erişkin

yaşta HL tedavisinden uzun süre sonra sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde düşüklük (HRQL) genel nüfusa göre daha belirgindir. HL kurtulanlarında ALL tedavisi görmüş olanlara göre psikososyal bozukluklar daha fazla görülmektedir. Bunun HL tedavisi görmüş olan kişilerde cinsel işlev bozukluklarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. HL tedavisi görmüş kişilerde olasılıkla depresyona bağlı kronik yorgunluk ve uyku bozuklukları da oldukça sıktır (23).

Geç dönemde ortaya çıkan ikincil maligniteler

Çocuklukta kanser tedavisi görenlerde akut lösemi, MDS veya solid tümörler ön planda gelmektedir. Hematolojik ikincil malignitelere göre non-hematolojik ikincil maligniteler daha geç görülmektedir. Bu risk zamanla artarak devam etmektedir. Burada birincil maligniteden sorumlu olabilecek bilinen veya bilinmeyen genetik etkenlerin, RT/KT den bağımsız olarak ikincil malignite riskini de artırabileceği düşünülmelidir. İki büyük çalışmada ALL tedavisinden 15 yıl sonra ikincil malignite sıklığı sadece %2,2 bulunmuştur (24,25). ALL tedavisi sırasında kraniyal RT gören çocuklarda MSS tümörleri en sık görülen ikincil malignitedir. Bunlar genellikle yüksek grade li gliomalar, glioblastomalar ve malign astrositomalar (24,25). ALL den kurtulanlarda sık bildirilen diğer ikincil kanserler tiroid kanseri (papiller karsinom), lenfoma ve AML dir. ALL tedavisi görmüş kişilerde tiroid kanseri %6–17 arasında bulunmuştur (24,25). Tipik olarak tedaviden 10 veya daha uzun süre sonra ortaya çıkmaktadır. ALL tedavisinden sonra tedaviye bağlı AML riski düşüktür. Topoizomeraz II inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda bu risk daha fazla, fakat daha erken görülmektedir. 6 yıllık kümülatif risk %3,8 bulunmuştur (26). AML ve MDS, RT ve KT ye bağlı oluşabilir. Alkilleyici ilaçlar ve RT genellikle bir t-MDS (tedaviye bağlı MDS) aşamasından geçerek t-AML (tedaviye bağlı AML) ile sonuçlanan bir sürece yol açabilir. Bu durumda t-AML tedaviden 5–6 yıl sonra (10–192 ay) ortaya çıkar. Risk hastanın yaşı ve uygulanan total doza bağlıdır. t-AML den önceki MDS dönemi olguların yaklaşık %60 ında RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia) ölçütlerine uymaktadır. Olguların %25 i RAEB (refractory anemia with excess blast) I-II ile %15 i RARS (refractory anemia with ring sideroblast) ölçütleri ile uyumludur. Topoizomeraz II inhibitörlerine bağlı AML nin ortaya çıkması için gereken süre daha kısadır. Ayrıca bir MDS ön aşaması yoktur. Bu t-AML de 11q23 ü (MLL) ilgilen-

Akut lenfoblastik lösemi

<i>Vinkristin</i>	Periferik nöropati
<i>Steroidler</i>	Osteoporoz, avasküler nekroz
<i>Metotreksat</i>	Osteoporoz, hepatik disfonksiyon
<i>Metotreksat (IT)</i>	Nörokognitif bozukluklar, lökoensefalopati
<i>ARA-C (HD)</i>	Nörokognitif bozukluklar, lökoensefalopati
<i>RT</i>	20meme, tiroid, beyin, akciğer, deri, GIS kanserleri, boy kısalığı, skoliyoz, kifoz, obezite
<i>Antrasiklinler</i>	Kardiyomiyopati, aritmiler, t-MDS/AML
<i>Siklofosfamid</i>	Hipogonadizm, mesane malignitesi, t-MDS/AML
<i>Kan ve kan ürünleri</i>	Kronik hepatit, HIV enfeksiyonu

Hodgkin lenfoma

<i>Antrasiklinler</i>	Kardiyomiyopati, aritmiler, t-MDS/AML
<i>Steroidler</i>	Osteoporoz, avasküler nekroz
<i>Vinkristin</i>	Periferik nöropati
<i>Siklofosfamid</i>	Hipogonadizm, mesane malignitesi, t-MDS/AML
<i>Bleomisin</i>	Pulmoner disfonksiyon
<i>Prokarbazin, dakarbazin</i>	Hipogonadizm, infertilite
<i>BCNU, CCNU</i>	t-MDS/AML
<i>Mantle RT</i>	Hipotiroidizm, kardiyovasküler hastalık, valvüler hastalık, Kardiyomiyopati, karotis arter hastalığı, skoliyoz, kifoz, 2 ^o meme, tiroid, akciğer kanserleri, pulmoner disfonksiyon
<i>Inverted Y RT</i>	Hipogonadizm, infertilite, gebelikte ilgili sorunlar ikincil GIS maligniteleri
<i>Splenektomi</i>	İnfeksiyonlar

IT: intratekal, ARA-C (HD): Yüksek doz sitozin arabinozid, RT: radyoterapi, t-MDS/AML: tedaviye bağlı MDS/AML.

diren translokasyonlar sık görülür (27). Pediatrik HL hastaların yaşam süresi 30 yıldan daha uzun olduğu için bu kişilerde ikincil malignite sıklığı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Pediatrik ve ergenlik dönemi HL dan kurtulanlar ikincil malignite gelişimi yönünden en yüksek risk grubunu oluştururlar. Bu, özellikle RT nin ön planda olduğu eski KT protokollerinin uygulandığı kişiler için daha da

önemlidir. Bu grupta 10 kat artmış ikincil kanser riski belirlenmiştir (28). Çok sayıdaki çalışmada ikincil malignite sıklığı 20 yılda %7,6; 30 yılda %18 bulunmuştur. HL dan kurtulan kişilerde yapılan çalışmalar ikincil lösemi riskinin MOPP türevi tedavi yapılanlarda yüksek olduğunu göstermiştir. Mantle RT uygulanan çocuklarda onlarca yıl artarak devam eden meme kanseri riski bulunmaktadır. Late Effects Study Group, bu kadınlarda genel popülasyona göre meme kanseri riskinin 55 kat daha fazla olduğunu, kümülatif sıklığın 45 yaşında %20 leri bulduğunu göstermiştir (29). Sekonder tiroid kanseri, özellikle RT uygulanmış kişilerde yıllar sonra görülme sıklığında artış olan ikinci sırada gelen malign bir komplikasyondur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 15-36 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (12,29). Bunların dışında akciğer ve gastrointestinal kanserlerin de sıklığı artmaktadır (29). RT/KT uygulanma yaşı, tedavinin tipi, dozu, genetik yatkınlık, yaşam biçimi ve risk faktörleri sekonder malignite görülme sıklığını etkilemektedir.

Kemoterapi ve radyoterapinin uzun dönem etkileri ile ilgili olarak hasta hakkında bilinmesi gerekenler

Hematolojik bir malignite nedeniyle tedavi görmüş kişilerde uzun dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar birçok faktöre bağlıdır. Bunlar

Tanı tarihi ve hastanın o zamanki yaşı
Başlangıç semptomları
Öz ve soy geçmişi
Tanı sırasındaki fizik muayene bulguları
Varsa sitogenetik
MSS tutulumu olup olmadığı
Evresi
Tedaviye yanıtı
Tedavi tarihi
Relaps olup olmadığı
Kullanılan RT, KT tipi, dozları
Transfüzyon yapıp yapılmadığı
Tedavi sırasında sekel bırakacak herhangi bir komplikasyon olup olmadığı

hastalığın tanısı, tedavi yaşı, KT türü, kümülatif dozu, RT alanı ve dozu, tedavi sırasında oluşan komplikasyonlar, psikososyal destek, genetik eğilim, diet, fiziksel aktivite, sigara ve alkol alışkanlıklarıdır. Gelişme döneminde organ ve dokuların büyüme ve olgunlaşma sürecinden dolayı KT/RT nin geç komplikasyonları çocukluk çağında tedavi olanlarda, erişkin dönemdekilere göre daha sık görülmektedir. KT/RT uygulanmış bir kişi uzun süre sonra kontrole geldiğinde uzun dönem yan etkilerin değerlendirilmesi için yukarıdaki tabloda görülen bazı bilgiler gereklidir.

Kaynaklar

1. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13:503-512.
2. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266:1672-1677.
3. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: asystematic review. *Ann Oncol* 2002; 13:819-829.
4. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention *Drug Safety* 2000; 22:263-302.
5. Adams MJ, Hardenberg PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:55-75.
6. Hancock SL, Donaldson SS, Hope RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11:1199-1203.
7. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:424-430.
8. Lund MB, Kongerund J, Nome O et al. Lung function impairment in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6:495-501.
9. Fulgoni P, Zoia C, Corsico A et al. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Chest* 1999; 116:1163-1167.
10. Zsofia M, Katalin K, Judit V et al. What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? Long-term follow-up of cured patients. *Hematol Oncol* 2007 (in press).
11. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3227-3232.
12. Hancock SL, Cox RS, Mc Dougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325:599-605.
13. Didcock E, Davies HA, Didi M et al. Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:2503-2507.

14. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells, Molecules, and Disease* 2003; 31:84-92.
15. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:62-66.
16. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8:1981-1987.
17. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: The Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:873-880.
18. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:29-33.
19. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Children Cancer Group/ National Institutes of Health Report. *Cancer* 1996; 78:169-176.
20. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adults survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1359-1365.
21. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A et al. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:272-278.
22. Matsumoto K, Takahashi S, Sato A et al. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy: An MR analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:913-918.
23. Zebrack BJ, Zeltzer J, Whitton AC et al. Psychological outcomes in long term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study, *Pediatrics* 2002; 110:42-52.
24. Neglia JP, Meadows AT, Robinson LL et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 325:1330-1336.
25. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99:4257-4264.
26. Pui CH, Ribeiro RC, Hemcock ML et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:1682-1687.
27. Brunning RO, Matute E, Haris NL, Flandrin G, Vardiman J, Bennett J, Head D. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndroms, therapy related. In: *WHO Classification of Tumours, Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Edited by Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW. Lyon : IARC Press 2001; p. 89-91.
28. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18:2435-2443.
29. Bhatia S, Robison LL, Meadows AT et al. High risk of second malignant neoplasms continuous with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease cohort: report four Late Effects Study Group. *Blood* 2001; 98:768a.