

双能量 CT 定量参数对中晚期肺腺癌表皮生长因子受体基因突变的预测价值

于蕾^{1,2}, 焦志云¹, 孙乾³, 陈素月²

(1. 扬州大学附属医院 影像中心, 江苏 扬州, 225000;

江苏省盐城市第一人民医院, 2. CT 室, 3. 呼吸科, 江苏 盐城, 224000)

摘要: **目的** 探讨双能量 CT (DECT) 定量参数预测中晚期肺腺癌患者表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变情况的可行性。**方法** 回顾性分析经病理证实的 80 例中晚期肺腺癌患者的临床资料, 患者均于取得病理结果前接受 DECT 双期增强扫描检查, DECT 定量参数包括动脉期和静脉期的碘含量 (IC)、标准化碘含量 (NIC)、40~100 keV 能谱曲线斜率 ($k_{40-100 \text{ keV}}$)。所有患者均行 EGFR 基因检测, 根据有无 EGFR 基因突变为突变组和野生组。基于统计学分析结果构建预测 EGFR 基因突变的 Logistic 回归模型, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价模型的预测效能。**结果** 80 例患者中, EGFR 基因突变者 46 例, 无 EGFR 基因突变者 34 例。突变组动脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 $k_{40-100 \text{ keV}}$ 和静脉期 IC 均高于野生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 突变组静脉期 NIC、静脉期 $k_{40-100 \text{ keV}}$ 高于野生组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合 4 个 DECT 参数建立模型 1, ROC 曲线显示曲线下面积 (AUC) 为 0.725, 敏感度为 61.11%, 特异度为 91.30%; 联合 4 个 DECT 参数与临床特征 (性别、吸烟情况) 建立模型 2, ROC 曲线显示 AUC 为 0.749, 敏感度为 61.68%, 特异度为 95.73%。**结论** DECT 定量参数在预测中晚期肺腺癌患者 EGFR 基因突变方面具有一定的价值。

关键词: 表皮因子生长受体; 双能量 CT; 肺腺癌; 基因突变; Logistic 回归模型

中图分类号: R 734.2; R 814.42 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)17-057-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231873

Predictive value of epidermal growth factor receptor gene mutations by quantitative parameters of dual-energy CT in advanced lung adenocarcinoma

YU Lei^{1,2}, JIAO Zhiyun¹, SUN Qian³, CHEN Suyue²

(1. Imaging Center, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000;

2. CT Room, 3. Department of Respiratory Medicine, Yancheng First People's Hospital of Jiangsu Province, Yancheng, Jiangsu, 224000)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of dual-energy CT (DECT) quantitative parameters for the assessment of EGFR mutations in patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** The clinical data of 80 patients with advanced lung adenocarcinoma confirmed by pathology were retrospectively analyzed, and DECT double-phase enhanced scanning was performed before the pathology results were obtained. DECT quantitative parameters included iodine concentration (IC) in the arteriovenous phases, normalized iodine concentration (NIC), and slope of energy spectrum curve from 40 to 100 keV ($k_{40 \text{ to } 100 \text{ keV}}$). All patients underwent EGFR gene test and were divided into mutant group and wild group according to EGFR gene mutation. Logistic regression model for predicting EGFR gene mutation was constructed based on statistically significant parameters, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficacy of the model. **Results** Among 80 patients, there were 46 patients with EGFR gene mutation, and 34 patients without EGFR gene mutation. Arterial phase IC, arterial phase NIC, arterial phase $k_{40 \text{ to } 100 \text{ keV}}$, and venous phase IC in the mutant group were higher than those in the wild group ($P < 0.05$). The NIC and $k_{40 \text{ to } 100 \text{ keV}}$ in venous

收稿日期: 2023-06-10 修回日期: 2023-07-10

基金项目: 江苏省扬州市科技计划项目 (YZ2022107);

中国红十字基金会医学赋能公益专项基金 2022 年领航菁英临床科研项目 (XM_LHJY2022_05_33)

通信作者: 焦志云, E-mail: jiaozhiyun@qq.com

phase in the mutant group were higher than those in the wild group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). Model 1 was established by combining four DECT parameters. The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) was 0.725, the sensitivity was 61.11%, and the specificity was 91.30%. Model 2 was established by combining four DECT parameters and clinical features (gender and smoking status). The ROC curve showed the AUC was 0.749, sensitivity was 61.68%, and specificity was 95.73%. **Conclusion** In patients with advanced lung adenocarcinoma, DECT quantitative parameters have certain value in predicting *EGFR* gene mutation.

Key words: epidermal factor growth receptor; dual-energy CT; lung adenocarcinoma; gene mutation; Logistic regression model

当前肺癌具有较高的发病率和致死率,其中腺癌最为常见且发病隐匿,大多数患者就诊时已为晚期。随着关键致癌驱动突变不断被识别,针对非小细胞肺癌(NSCLC)的分子靶向治疗技术不断发展,肺癌治疗已进入精准医疗时代^[1]。亚裔肺腺癌患者是表皮生长因子受体(*EGFR*)基因突变的高发人群,*EGFR*通过与特定配体相结合而参与细胞的增殖、分化、血管形成及转移过程^[2],而*EGFR*特定位点突变后可不依赖与配体的结合,自动磷酸化,导致肿瘤的发生。*EGFR*酪氨酸激酶抑制剂(*EGFR*-TKI)对*EGFR*突变型患者具有较好的疗效,显著优于*EGFR*野生型^[3],故明确*EGFR*基因突变状态对*EGFR*-TKI治疗极为重要。目前,*EGFR*突变状态主要依赖于组织学检测确定,但仍有部分患者因基础条件、肿瘤位置无法活检以及所取组织样本不够或不合格等原因无法检测,从而丧失良好的治疗机会。双能量CT(DECT)在传统CT的基础上对组织能量学范畴的差异进行量化,可提供更多的定量参数,在肺癌的定性诊断、病理分型、侵袭性判定以及基因突变预测方面均取得了一定进展^[4]。西门子双源CT机(SOMATOM Force)的管电压可达150 kVp,高于传统设备的140 kVp,增加了能量差,可减少能谱重叠,提高分辨率,并能以更低的辐射剂量及更少的造影剂完成增强扫描。本研究基于SOMATOM Force CT机分析DECT定量参数与*EGFR*基因突变的相关性,以期通过更为客观的指标预测中晚期肺腺癌患者*EGFR*基因突变情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集盐城市第一人民医院2022年1—10月收治的经病理学活检(纤维支气管镜活

检、淋巴结活检、经皮肺穿刺活检)确诊中晚期肺腺癌(临床分期Ⅲ~Ⅳ期)的80例患者的临床资料及DECT检查资料。80例患者中,男38例、女42例,年龄45~83岁,平均(66.90±8.90)岁,临床Ⅲ期24例、Ⅳ期56例。纳入标准:①于治疗前接受DECT检查者;②病灶内无影响测量的空洞及不张者;③DECT检查至取得病理结果的间隔时间短于1个月,病理组织*EGFR*检测与DECT检查的间隔时间短于2周者;④病例资料完整,且经病理检查确诊中晚期肺腺癌者;⑤无其他肿瘤病史者。排除标准:①病理组织未行*EGFR*基因检测或临床资料不完整者;②肿瘤边界不清,存在肺不张或肺实变而无法测量者;③转移性腺癌患者;④检测前接受过抗肿瘤治疗或合并其他肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 DECT图像采集:使用西门子双源CT机(SOMATOM Force)对患者进行胸部动脉期、静脉期双能量增强扫描,扫描范围为肺尖至肺底,深吸气末扫描。按1.0 mg/kg剂量将非离子型对比剂(碘佛醇注射液,350 mg/mL)以2.5 mL/s流率注入肘正中静脉,应用对比剂团注跟踪技术,将感兴趣区(ROI)设于降主动脉近端,触发阈值为100 HU,延迟30 s行静脉期扫描,自动获取90、150 keV图像,将层厚1.0 mm的重组图像传至Syngo VIA后处理工作站。

1.2.2 *EGFR*基因检测结果收集:将所有患者组织标本送至上海允英医学检验所检测,采用目标区域探针捕获和二代高通量测序技术对样本进行检测。根据*EGFR*基因检测结果将患者分为突变组和野生组,突变组包括*EGFR*基因18~21外显子的常规突变以及其他少见突变,野生组则为除*EGFR*突变外的其他类型。

1.2.3 数据测量与处理: 2 名具有 10 年影像诊断经验的医生以随机顺序独立测量所有患者图像 ROI, 两者测量结果的差值 < 10% 定义为无差异, 取两者测量平均值作为结果, 反之则视为差异过大, 在第 3 位具有 15 年影像诊断经验的医生的帮助下取得共识。将图像导入 Syngo VIA 后处理工作站, 选择 mono + 模式得到病灶的虚拟单能量 CT 值(40 ~ 190 keV, 间隔为 10 keV); 再选择 VNC 模式得到碘图成像, 检测各期增强扫描图中病灶最大层面及其相应层面主动脉的碘含量(IC)值, 并计算标准化碘含量(NIC, 病灶 IC 与主动脉 IC 的比值); ROI 尽量选择病灶的实性区域, 大小约为实性成分面积的 1/2 及以上, 避开病灶边缘、空洞、钙化、伪影及强化的大血管等, 测量所选层面及其上层、下层, 所有数值测量 3 次取平均值, 各期测量病灶的位置保持高度一致, 计算动脉期、静脉期 40 ~ 100 keV 能谱曲线斜率(k), 计算公式为 $k_{40-100\text{ keV}} = (\text{CT}_{40\text{ keV}} - \text{CT}_{100\text{ keV}}) / 60$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 对数据进行正态性和方差齐性检验, 满足正态分布和方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用独立样本 t 检验进行分析; 不满足正态分布或方差齐性的资料采用秩和检验进行分析; 计数资料以描述, 比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。基于差异有统计学意义的参数, 构建预测 *EGFR* 基因突变的 Logistic 回归模型; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 评价模型的预测效能。

2 结果

2.1 临床特征与 *EGFR* 基因突变的关系

80 例患者中, *EGFR* 基因突变者 46 例, 无 *EGFR* 基因突变者 34 例, 将其分别纳入突变组、野生组。突变组中, 外显子 18、19、20、21 突变分别占 4.35% (2/46)、43.47% (20/46)、2.17% (1/46)、47.82% (22/46), 另有其他少见突变 1 例。2 组患者性别、吸烟史比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 DECT 定量参数与 *EGFR* 基因突变的关系

突变组动脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$ 和静脉期 IC 均高于野生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 突变组静脉期 NIC、静脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$ 高于野生组, 但差异无统计学意义 ($P >$

0.05), 见表 2。

表 1 2 组患者临床特征比较 $(\bar{x} \pm s) [n(\%)]$

特征	分类	突变组 ($n=46$)	野生组 ($n=34$)	t/χ^2	P
性别	女	29 (63.04)	13 (38.24)	4.825	0.028
	男	17 (36.96)	21 (61.76)		
年龄/岁		68.50 ± 9.43	65.87 ± 8.39	0.930	0.359
吸烟史	无	31 (67.39)	13 (38.24)	6.715	0.010
	有	15 (32.61)	21 (61.76)		

表 2 2 组患者 DECT 定量参数比较 $(\bar{x} \pm s)$

参数	突变组 ($n=46$)	野生组 ($n=34$)	t	P
动脉期 IC/(mg/mL)	0.76 ± 0.48	0.47 ± 0.26	2.334	0.028
动脉期 NIC/%	10.36 ± 7.29	5.59 ± 3.12	2.596	0.017
动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$	1.01 ± 0.70	0.62 ± 0.32	2.190	0.039
静脉期 IC/(mg/mL)	1.67 ± 1.24	1.03 ± 0.38	2.125	0.047
静脉期 NIC/%	25.87 ± 14.47	20.65 ± 8.11	1.371	0.183
静脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$	1.77 ± 0.95	1.41 ± 0.49	1.496	0.148

IC: 碘含量; NIC: 标准化碘含量; $k_{40-100\text{ keV}}$: 40 ~ 100 keV 能谱曲线斜率。

2.3 Logistic 回归模型分析

对差异有统计学意义的单因素进行 ROC 曲线分析, 动脉期 IC、静脉期 IC、动脉期 NIC、动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$ 参数预测 *EGFR* 基因突变的曲线下面积(AUC)分别为 0.670、0.674、0.674、0.682。联合这 4 个参数建立模型 1, 其 AUC 为 0.725, 大于单个参数的 AUC, 说明联合参数预测晚期肺癌患者 *EGFR* 基因突变的效能高于单个参数。由于突变组和野生组的性别、吸烟史差异有统计学意义, 将这 2 项临床特征亦纳入多因素 Logistic 回归分析, 模型 1 联合临床特征可得到模型 2。模型 2 的 AUC 为 0.749, 敏感度为 61.68%, 特异度为 95.73%, 预测效能稍高于模型 1。见表 3、图 1。

表 3 DECT 参数对 *EGFR* 基因突变的预测效能分析

参数/模型	AUC	95% CI	敏感度/%	特异度/%
动脉期 IC/(mg/mL)	0.670	0.558 ~ 0.770	55.56	91.30
动脉期 NIC/%	0.674	0.561 ~ 0.773	55.56	91.30
动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$	0.682	0.570 ~ 0.781	61.11	95.65
静脉期 IC/(mg/mL)	0.674	0.561 ~ 0.773	50.00	86.96
模型 1	0.725	0.543 ~ 0.906	61.11	91.30
模型 2	0.749	0.585 ~ 0.912	61.68	95.73

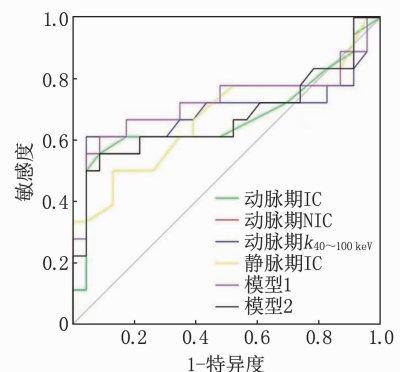
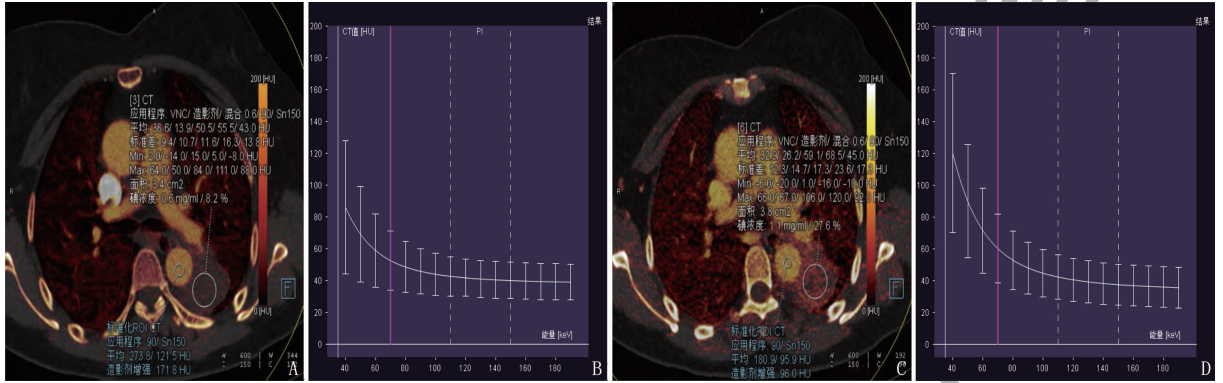


图 1 不同 DECT 参数和模型预测 *EGFR* 基因突变的 ROC 曲线

2.4 典型病例

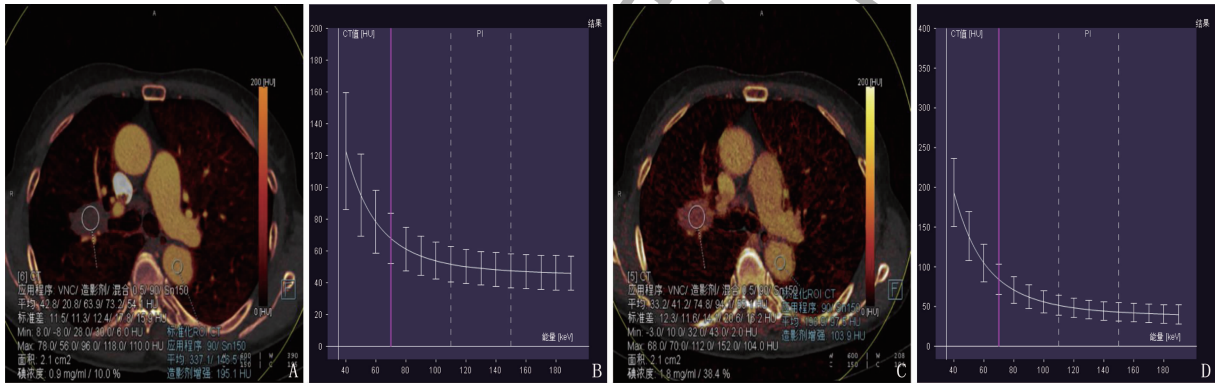
典型病例 1: 患者女, 64 岁, 左上肺腺癌 IV 期, 无 *EGFR* 基因突变, 动脉期与静脉期双能量碘图、能谱曲线见图 2。

典型病例 2: 患者女, 65 岁, 右上肺腺癌 IV 期, *EGFR* 基因突变, 动脉期与静脉期双能量碘图、能谱曲线见图 3。



A: 动脉期双能量碘图 (IC = 0.6 mg/mL, NIC = 0.08); B: 动脉期能谱曲线 ($k_{40-100\text{ keV}} = 1.05$); C: 静脉期双能量碘图 (IC = 1.1 mg/mL, NIC = 0.28); D: 静脉期能谱曲线 ($k_{40-100\text{ keV}} = 1.34$)。

图 2 典型病例 1 (*EGFR* 基因野生型) 的 DECT 检查图像



A: 动脉期双能量碘图 (IC = 0.9 mg/mL, NIC = 0.10); B: 动脉期能谱曲线 ($k_{40-100\text{ keV}} = 1.72$); C: 静脉期双能量碘图 (IC = 1.8 mg/mL, NIC = 0.38); D: 静脉期能谱曲线 ($k_{40-100\text{ keV}} = 3.44$)。

图 3 典型病例 2 (*EGFR* 基因突变型) 的 DECT 检查图像

3 讨论

目前已有研究探讨了普通 CT 影像特征与肺癌 *EGFR* 突变的关系且取得了一定成果, 但部分研究的结果相左, 这可能由单中心研究、样本量较少或评价主观性导致^[5-6]。DECT 可通过特定的双源高低管电压 (90、150 kVp) 扫描及图像后处理技术对病变进行客观的多参数定量分析, 进而从单纯反映病变形态学向组织学、功能学转化^[7]。相关研究^[9]表明, DECT 在肺癌诊断、病理分型与鉴别诊断中具有优势。本研究探讨 DECT 定量参数与 *EGFR* 基因突变的关系, 以期无创评估肺癌患者 *EGFR* 基因突变状态, 或可为无法进行组织学检查的患者提供靶向治疗的一种可循依据。

亚洲肺腺癌患者 *EGFR* 突变率约为 50.00%^[10], 本研究患者的 *EGFR* 基因突变率为 57.50%, 高

于既往研究结果, 这可能由样本量不足引起的选择偏倚所致。本研究中, 19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 突变占 90.00% 以上, 且女性患者的 *EGFR* 突变率较男性患者高, 突变组无吸烟史患者占比高于野生组, 与 MEDEROS N 等^[11]报道的 *EGFR* 基因突变易发生于不吸烟、女性患者基本相符。宋芹霞等^[12]亦认为, *EGFR* 基因突变在腺癌、亚裔、女性、不吸烟的人群中更常见。本研究还发现, 年龄与肺腺癌患者 *EGFR* 基因突变无显著关系。

本研究中, 突变组动脉期 IC、NIC 和静脉期 IC 均显著高于野生组, 提示 *EGFR* 突变组有比较丰富的血供, 与既往研究^[12]结果相符。余莹莹等^[13]发现, 突变组的双期 NIC 均较野生组高, 本研究发现突变组的静脉期 NIC 值高于野生组, 但差异无统计学意义, 这可能由样本量不足导致。碘通过

造影剂进入血管中, IC 可以更加敏感而精准地量化病变的强化程度和血供,受其他因素的影响较小,可用于评价病灶内相对血管分布情况, NIC 则可最大限度地减少造影剂剂量、注射流速和循环中的个体差异。*EGFR* 在肿瘤发生、发展中起重要作用,可促进细胞增殖及血管生成。常利名等^[14]通过 CT 灌注成像参数预测肺腺癌 *EGFR* 基因突变发现, *EGFR* 突变组较野生组具有更高的血容量,表明 *EGFR* 突变组血供较丰富。YEN L 等^[15]研究表明, *EGFR* 过度表达显示出血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达增加和血管分布显著增强,或至少是部分上调 VEGF 的表达, *EGFR* 诱导的肿瘤血管生成可能导致具有 *EGFR* 基因突变的肺腺癌的血供增加,这种血供变化可通过 IC、NIC 定量参数体现。

本研究中,突变组的动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$ 显著高于野生组,但 2 组静脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$ 差异无统计学意义,与余焯等^[16]研究结论一致。不同的化学成分和组织具有不同的能谱曲线^[17], *EGFR* 突变可促进细胞增殖,抑制凋亡,这一过程改变了肿瘤的内部结构,可能导致不同 *EGFR* 突变状态的病变 k 值不同,故推测能谱曲线 k 值可用于组织差异识别。本研究中差异显著的 DECT 参数包括动脉期 IC、静脉期 IC、动脉期 NIC 和动脉期 $k_{40-100\text{ keV}}$, 联合 4 个参数建立的模型 1 的 AUC 为 0.725, 大于单个参数的 AUC, 说明联合参数预测 *EGFR* 基因突变的效能优于单个 DECT 参数;联合参数与临床特征(性别、吸烟情况)建立的模型 2 的 AUC 为 0.749, 敏感度为 61.68%, 特异度为 95.73%, 预测 *EGFR* 基因突变的效能高于模型 1。

本研究存在一些局限性:①数据来自单中心,入组样本量较小;②未分析 *EGFR* 突变亚型与 DECT 参数的关系;③ *EGFR* 野生型中还存在许多不同的癌基因突变,如间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排和 Kristen 大鼠肉瘤病毒癌基因(*KRAS*)突变,未来可开展多中心、大样本量研究进一步深入分析。

综上所述,DECT 定量参数在预测中晚期肺腺癌患者 *EGFR* 基因突变方面具有一定的价值,有助于筛选出更多适合靶向治疗的患者,尤其是无法基因检测的潜在受众,为临床医师制订个体化治疗方案提供更加客观的影像依据。

参考文献

[1] 张颖,胡艳平,马中良,等. 精准医学下的非小细胞肺癌

靶向药物及诊断标志物的研究进展[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(3): 183-188.

- [2] BAO S M, HU Q H, YANG W T, *et al.* Targeting epidermal growth factor receptor in non-small-cell-lung cancer: current state and future perspective [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(8): 984-991.
- [3] FOIS S S, PALIOGIANNIS P, ZINELLU A, *et al.* Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 612.
- [4] 李敏,王化. 双能量 CT 在肺癌诊断中的应用进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(3): 301-305.
- [5] 常利名,张志勇,李雪梅,等. 肺腺癌 CT 征象与表皮生长因子受体基因突变相关性[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(12): 1867-1869, 1873.
- [6] 王珍珍,轩昂,高永举,等. 肺腺癌患者 CT 征象与表皮生长因子受体基因突变的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(3): 283-285.
- [7] 钟慧,杨厚义,徐菁,等. 能谱 CT 辅助肺癌诊疗应用的研究进展[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(11): 594-598.
- [8] 徐晓莉,隋昕,钟巍,等. 双能量 CT 碘图定量参数联合 CT 征象建模在诊断肺癌病理亚型中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(11): 823-828.
- [9] 石海,赵琳,李兴杰. 西门子双源 CT 双能量扫描对肺癌鉴别诊断及预后评估的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(9): 63-64.
- [10] SUDA K, MITSUDOMI T, SHINTANI Y, *et al.* Clinical impacts of *EGFR* mutation status: analysis of 5780 surgically resected lung cancer cases [J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(1): 269-276.
- [11] MEDEROS N, FRIEDLAENDER A, PETERS S, *et al.* Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2020, 5(Suppl 4): e000796.
- [12] 宋芹霞,王祥发,刘静,等. 双能量 CT 成像联合肿瘤指标 CEA 对晚期肺腺癌 *EGFR* 突变的预测价值[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(5): 855-859.
- [13] 余莹莹,甘晓晶,许晓燕,等. 能谱 CT 参数预测中晚期非小细胞肺癌 *EGFR* 基因突变表达的价值[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(3): 424-428.
- [14] 常利名,杨新宇,张志勇. CT 灌注成像参数预测肺腺癌 *EGFR* 突变[J]. 影像诊断与介入放射学, 2020, 29(3): 163-166.
- [15] YEN L, BENLIMAME N, NIE Z R, *et al.* Differential regulation of tumor angiogenesis by distinct ErbB homo- and heterodimers [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(11): 4029-4044.
- [16] 余焯,林了一,华小兰,等. 肺浸润性腺癌能谱 CT 定量参数与 *EGFR* 基因突变相关性研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2020, 26(3): 242-246.
- [17] 张忠伟,陈盈,樊树峰. 不同能量段能谱曲线斜率鉴别肺腺癌亚型的诊断效能[J]. 现代实用医学, 2022, 34(8): 1041-1043.

(本文编辑:陆文娟 钱锋)