

• 腹部影像学 •

双能 CT 多参数测量对胃癌 Lauren 分型的诊断价值

张梦梅, 杨泠, 冯瑶杰, 危春容, 杨亚英, 李德艳

【摘要】 目的:探索双能 CT(DECT)多模态参数术前预测胃癌 Lauren 分型的价值。方法:搜集有完整双能 CT 扫描资料并经手术病理证实的 67 例胃癌患者的病例资料,其中 Lauren 分型为弥漫型、肠型和混合型者分别为 33、19 和 15 例。通过双能 CT 后处理软件得到碘图,测量动、静脉期图像上病灶的 CT 值及其差值(Δ CT)、碘浓度、碘图 CT 值(Overlay 值)。采用多重比较单因素方差分析对不同分型间各参数值的差异进行统计学分析,对有统计学意义的参数进一步绘制其受试者工作特征曲线(ROC),评价各参数的诊断效能,按约登指数最大为原则得出诊断阈值及曲线下面积(AUC)。结果:弥漫型胃癌的动、静脉期碘浓度和 Overlay 值及 Δ CT 值分别为(1.61 ± 0.68)、(2.77 ± 0.72) mg/mL 及 (38.94 ± 18.66)、(66.17 ± 18.23) 和 (41.21 ± 13.17) HU;肠型胃癌的上述参数值分别为 (1.06 ± 0.58)、(1.53 ± 0.44) mg/mL 及 (26.16 ± 12.70)、(38.91 ± 10.67) 和 (22.74 ± 10.73) HU;混合型胃癌的上述参数值分别为 (1.08 ± 0.41)、(1.77 ± 0.45) mg/mL 及 (26.38 ± 10.31)、(43.37 ± 8.03) 和 (28.40 ± 9.58) HU。弥漫型胃癌的各项参数值均明显高于肠型及混合型胃癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而肠型与混合型两组间各项参数值的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。动脉期碘浓度和 Overlay 值、静脉期碘浓度和 Overlay 值及 Δ CT 值诊断弥漫型胃癌的 AUC 分别为 0.736、0.709、0.944、0.927 和 0.858,诊断阈值分别为 1.05 mg/mL、28.75 HU、1.95 mg/mL、36.70 HU 和 30.50 HU,其中以静脉期碘浓度及 Overlay 值的诊断效能最佳。**结论:**双能 CT 多参数测量有助于术前预测胃癌的 Lauren 分型,其中以静脉期碘浓度和 Overlay 值的诊断效能最佳。

【关键词】 双能 CT; 胃肿瘤; Lauren 分型; 诊断效能

【中图分类号】 R814.42; R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)04-0504-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.04.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Diagnostic value of dual-energy CT with multimodal parameters in Lauren classification of gastric carcinoma ZHANG Meng-mei, YANG Ling, FENG Yao-jie, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of multimodal parameters of dual-energy CT (DECT) in preoperative prediction of Lauren classification of gastric cancer. **Methods:** A total of 67 patients with gastric cancer confirmed by operation and pathology were collected. Among them, there were 33, 19 and 15 cases with diffuse, intestinal and mixed Lauren type, respectively. The iodine concentration, overlay value, CT values of the lesions were measured in arterial and venous phases on DECT images. The difference of CT values between arterial and venous phases was calculated and compared with postoperative pathology results. ANOVA was used for statistical analysis. Parameters with statistical significance were used to create the receiver operating characteristic curve (ROC) so as to evaluate the diagnostic efficacy of each index, respectively. The diagnostic threshold and the area under the curve (AUC) were obtained according to the principle of maximum Youden index. **Results:** The iodine concentration and overlay value in arterial and venous phases and the difference of CT values between arterial and venous phases (Δ CT) of diffuse type gastric carcinoma were (1.61 ± 0.68) mg/mL, (38.94 ± 18.66) HU, (2.77 ± 0.72) mg/mL, (66.17 ± 18.23) HU and (41.21 ± 13.17) HU; those five parameters of intestinal type were (1.06 ± 0.58) mg/mL, (26.16 ± 12.70) HU, (1.53 ± 0.44) mg/mL, (38.91 ± 10.67) HU and (22.74 ± 10.73) HU. There were significant differences in all these parameters between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in these parameters between the intestinal and mixed Lauren types ($P > 0.05$). The AUCs of arterial iodine concentration, overlay value and Δ CT for the diagnosis of diffuse type were 0.736, 0.709, 0.944, 0.927 and 0.858, respectively, and the corresponding diagnostic thresholds were 1.05 mg/mL, 28.75 HU, 1.95 mg/mL, 36.70 HU and 30.50 HU, respectively, among which the AUC of overlay value was the highest. **Conclusion:** Multimodal parameters of DECT are helpful for preoperative prediction of Lauren classification of gastric carcinoma, especially the overlay value.

作者单位: 650031 昆明,昆明医科大学第一附属医院影像科(张梦梅,冯瑶杰,危春容,杨亚英,李德艳); 650106 昆明,昆明医科大学第三附属医院影像科(杨泠)

作者简介: 张梦梅(1993—),女,四川成都人,硕士研究生,主要从事腹部影像学诊断工作。

通讯作者: 杨亚英, E-mail:yayyingyang@163.com

10.67)HU 和 (22.74±10.73)HU; and those of mixed type were (1.08±0.41)mg/mL, (26.38±10.31)HU, (1.77±0.45)mg/mL, (43.37±8.03)HU 和 (28.40±9.58)HU. The values of five parameters in diffuse type group were higher than those in mixed type group and intestinal type group with statistical differences ($P<0.05$); but there were no statistical differences in the five parameters between the mixed type group and intestinal type group ($P>0.05$). The AUC of iodine concentration and overlay value in arterial phase, iodine concentration and overlay value in venous phase, and ΔCT for diagnosis of diffuse gastric carcinoma was 0.736, 0.709, 0.944, 0.927 and 0.858, respectively; and the diagnostic threshold was 1.05mg/mL, 28.75HU, 1.95mg/mL, 36.7HU and 30.5HU, respectively. Among them, iodine concentration and overlay value in venous phase demonstrated the best diagnostic efficiency. **Conclusion:** Dual-energy CT examination with multi-parameter measurements is helpful for preoperative prediction of Lauren classification of gastric cancer. Iodine concentration and overlay value in venous phase demonstrate the best diagnostic efficacy.

【key words】 Dual-energy CT; Gastric neoplasms; Lauren classification; Diagnostic efficiency

胃癌为消化道最常见的恶性肿瘤之一,近年来我国胃癌的发病率高于世界发达及发展中国家^[1-2]。根据胃癌组织的形态结构和生物学行为可对胃癌进行 Lauren 分型:肠型、弥漫型及混合型。研究表明弥漫型胃癌组织分化差,五年生存率较肠型患者低^[3-5]。故对胃癌进行 Lauren 分型的评估对指导患者预后有重要临床意义。既往研究多应用 MSCT 对胃癌的 Lauren 分型进行术前评估,但采用双能 CT(DECT)鉴别胃癌 Lauren 分型的相关研究比较少。本文旨在应用双能 CT 多模态参数定量评估胃癌的 Lauren 分型,旨在为临床提供更准确的辅助诊断信息。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2016 年 11 月—2019 年 3 月在本院确诊的 67 例胃癌患者的病例资料。其中,男 39 例,女 28 例,年龄 36~80 岁,平均(55.9±10.9)岁。术后病理显示弥漫型胃癌 33 例,男 17 例,女 16 例,年龄 36~75 岁,平均(51.0±9.7)岁;肠型胃癌 19 例,男 14 例,女 5 例,年龄 50~80 岁,平均(65.4±8.3)岁;混合型胃癌 15 例,男 8 例,女 7 例,年龄 42~70 岁,平均(55.8±8.7)岁。

纳入标准:①经手术病理证实,并有完整的临床资料;②有完整的 CT 双能量双期扫描资料;③术前未行新辅助化疗及靶向治疗等。排除标准:①不能进行 CT 增强扫描;②扫描参数不符合统一标准;③CT 图像上呼吸、移动伪影过大,影响观察和测量。所有患者检查前签署知情同意书。

2. 检查方法

患者检查前禁食 6~8 h,训练呼吸屏气,扫描前 15 min 口服温水 600~800 mL 作为阴性对比剂。行常规 CT 平扫及双能量双期(动、静脉期)增强扫描,扫

描范围自膈顶至耻骨联合水平。CT 平扫参数:开启 CARE Dose 4D 及 CARE kV,120 kV,250 mA,准直宽度 128×0.6 mm,转速 0.33 s/r,螺距 0.85;增强扫描参数:选择双能量模式,A 球管管电压 80 kV、管电流 500 mA,B 球管管电压 140 KV、自动管电流。增强扫描采用双筒高压注射器以 3.0 mL/s 的流率经肘静脉注入对比剂碘海醇(350 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,然后注入生理盐水 30 mL;采用对比剂示踪法(bolus tracking)触发启动扫描,监测层面为膈顶水平,ROI 放置于腹主动脉管腔内,触发阈值为 100 HU,达阈值后延迟 5 和 60 s 分别行动脉期、静脉期 CT 增强扫描。

3. 图像分析

分别将动、静脉期 80 kV 及 140 kV 两组薄层图像调入双能量后处理软件(syngo MMWP, version 2008A; Siemens Medical Solutions),采用“Liver VNC”模式,分别测量每个病灶的动、静脉期碘浓度、动、静脉期碘图 CT 值(Overlay 值)和动、静脉期 CT 值,计算动、静脉期 CT 值的差值(ΔCT)。ROI 为圆形或椭圆形,面积 70~150 mm²,避开囊变、坏死及伪影。每个病灶测量 3 次取平均值。计算 CT 平扫及双能扫描动脉期和静脉期的辐射剂量,以 CT 平扫辐射剂量的 3 倍作为常规腹部三期增强扫描的剂量,并与动、静脉期双能 CT 扫描的辐射剂量之和进行对比分析。

4. 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计分析软件进行数据的统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示。采用多重比较的单因素方差分析比较 3 型胃癌之间 5 个参数测量值的差异,对差异有统计学意义的参数绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,分别评价各指标的诊断效能,以约登指数

最大为原则确定诊断阈值及 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)。辐射剂量的统计分析采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

三型胃癌各项双能 CT 参数测量值及组间比较结果见表 1。弥漫型、混合型和肠型胃癌的动、静脉期碘浓度和 Overlay 值及 \triangle CT 依次减小(图 1~3),各参数在 3 组间的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。进一步两两比较的结果见表 2,弥漫型与肠型、弥漫型与混合型之间各项参数的差异均有统计学意义($P < 0.05$),肠型与混合型之间各项参数的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

对 5 项参数进一步进行 ROC 曲线分析(图 4),按

约登指数最大为原则得出诊断阈值及 ROC 曲线下面积(AUC)。动脉期碘浓度和 Overlay 值、静脉期碘浓度和 Overlay 值及 \triangle CT 诊断弥漫型胃癌的 AUC 分别为 0.736、0.709、0.944、0.927 和 0.858,诊断阈值分别为 1.05 mg/mL、28.75 HU、1.95 mg/mL、36.70 HU 和 30.50 HU,其中以静脉期碘浓度和 Overlay 值的诊断效能最佳。

双能 CT 双期扫描的辐射剂量为(15.82 ± 4.47) mGy,低于常规 CT 三期增强扫描的辐射剂量(17.36 ± 3.80) mGy,且差异有统计学意义($t = 2.154$, $P = 0.033$)。

讨 论

近年来我国胃癌死亡率仅次于肺癌及肝癌,位居

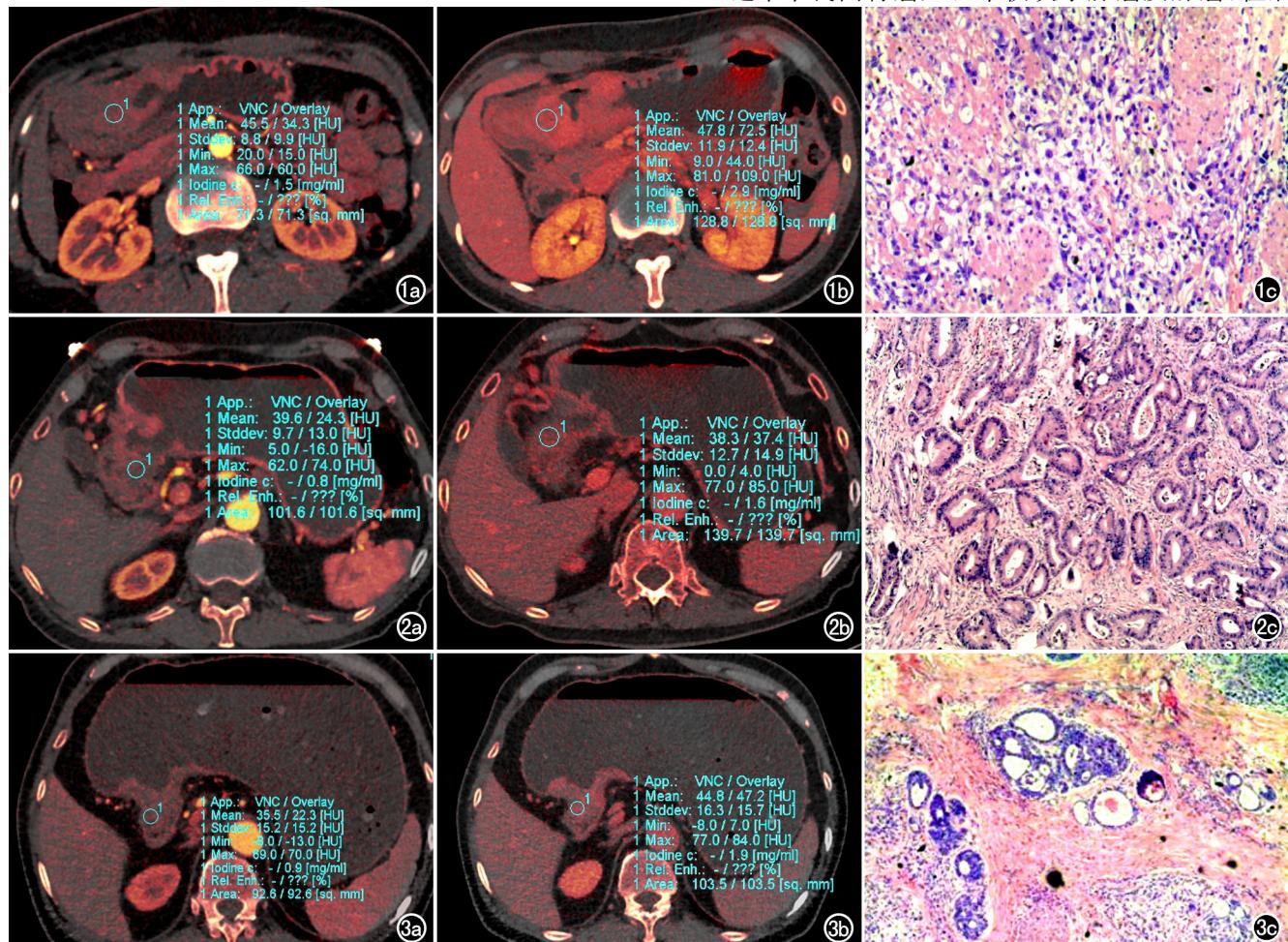


图 1 女,38岁,弥漫型胃癌患者。a)动脉期碘基图,病灶的碘浓度为 1.5 mg/mL,Overlay 值为 34.3 HU;b)静脉期碘基图,病灶的碘浓度为 2.9 mg/mL,Overlay 值为 72.5 HU;c)病理片镜下示肿瘤病灶内无腺管结构,癌细胞弥漫性生长(×100,HE)。
 图 2 男,75岁,肠型胃癌患者。a)动脉期碘基图,病灶的碘浓度为 0.8 mg/mL,Overlay 值为 24.3 HU;b)静脉期碘基图,病灶的碘浓度为 1.6 mg/mL,Overlay 值为 37.4 HU;c)病理片镜下示肿瘤病灶内可见腺管结构,癌细胞呈柱状,可见肠上皮化生(×100,HE)。
 图 3 男,66岁,混合型胃癌。a)动脉期碘基图,病灶的碘浓度为 0.9 mg/mL,Overlay 值为 22.3 HU;b)静脉期碘基图,病灶的碘浓度为 1.9 mg/mL,Overlay 值为 47.2 HU;c)病理片镜下示肿瘤病灶内可见腺管结构及弥漫分布的癌细胞(×40,HE)。

表 1 不同 Lauren 分型胃癌的双能 CT 定量参数值及组间比较

参数	弥漫型	混合型	肠型	F 值	P 值
动脉期碘浓度 (mg/mL)	1.61±0.68	1.08±0.41	1.06±0.58	6.79	0.002
动脉期 Overlay 值 (HU)	38.94±18.66	26.38±10.31	26.16±12.70	5.55	0.006
静脉期碘浓度 (mg/mL)	2.77±0.72	1.77±0.45	1.53±0.44	30.45	0.000
静脉期 Overlay 值 (HU)	66.17±18.23	43.37±8.03	38.91±10.67	25.62	0.000
△CT(HU)	41.21±13.17	28.40±9.58	22.74±10.73	16.32	0.000

表 2 不同 Lauren 分型间双能 CT 参数值比较的 P 值

指标	弥漫型-肠型	弥漫型-混合型	肠型-混合型
动脉期碘浓度	0.002	0.006	0.934
动脉期 Overlay 值	0.006	0.012	0.967
静脉期碘浓度	0.000	0.000	0.250
静脉期 Overlay 值	0.000	0.000	0.437
△CT	0.000	0.001	0.169

第三位^[6],严重威胁我国居民的健康。Lauren 分型根据胃癌组织的形态结构和生物学行为将胃癌分为弥漫型、肠型及混合型。弥漫型胃癌无腺管结构,癌细胞散在并呈浸润性生长;肠型胃癌具有明显的腺管结构,细胞呈极性生长,可见肠上皮化生;混合型胃癌则综合了以上两种特征。胃癌患者的疗效及预后与胃癌组织的 Lauren 分型密切相关。Lorenzen 等^[7]在一项局部进展期胃癌的新辅助化疗试验中,分析了胃癌组织 Lauren 分型与肿瘤病理组织对化疗反应的相关性,发现肠型肿瘤组织对化疗反应率最高,而弥漫型肿瘤组织对化疗反应率最低。一项 Meta 分析中纳入了 21 项相关研究共 11073 例胃癌病例的资料,结果显示肠型和弥漫型的 5 年生存率分别为 61.7% 和 41.1%,相对于肠型胃癌,弥漫型胃癌的 5 年病死率明显增高^[8]。还有研究表明,胃癌组织 Lauren 分型还可与胃癌组织 HER-2 的表达水平联合评估胃癌患者的预后^[9]。由此可见不同胃癌 Lauren 分型的疗效和预后存在差异,因此,术前预测胃癌 Lauren 分型对指导治疗及评估预后具有重要意义。

术前诊断胃癌 Lauren 分型的金标准为胃镜下取材活检,但属于侵入性检查,且易受取材点位置、病人

耐受性等影响。既往有研究应用多层螺旋 CT (MSCT) 诊断胃癌 Lauren 分型,多采用病灶大小、病灶位置、强化方式、淋巴结分期以及表面溃疡情况等常规形态学指标,虽有一定意义,但缺乏定量参数及诊断阈值更准确地评估胃癌 Lauren 分型^[10-11]。双能 CT 在 MSCT 的基础上,提供了碘图和能谱曲线,衍生的碘浓度、能谱曲线及能谱曲线斜率等定量指标,能为胃癌病理分型及肿瘤淋巴结转移等提供更多的信息,能更准确地对胃癌进行术前分期及分型^[12]。目前运用双能 CT 对胃癌 Lauren 分型的研究国内外均少见报道。

本研究纳入的病例均采用双能 CT 双能量双期扫描,扫描时相为自动触发后延迟 5s、60s 分别行动脉期、静脉期双期增强扫描,肝脏多期扫描中门静脉期扫描时相为对比剂注射开始后 60s^[13],本研究中静脉期扫描时相晚于门静脉期。本研究采用动静脉期碘浓度、Overlay 值及 △CT 等定量指标对胃癌病灶 Lauren 分型进行评估。弥漫型胃癌的组织分化程度差,而肠型胃癌的组织分化相对较好^[3-4]。本研究中,弥漫型胃癌的动静脉期碘浓度、动静脉期 Overlay 值均明显高于肠型及混合型胃癌,且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),而肠型与混合型之间各项参数的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。既往 CT 灌注成像对胃癌肿瘤新生血管的研究结果表明,CT 灌注参数与肿瘤新生血管及其生物学行为密切相关,且肿瘤恶性程度越高,分化程度越差,血供越丰富,血流量、血容量、表面通透性、Patlak 血容量等灌注参数与胃癌组织的分化程度呈负相关^[14-16]。本研究结果与上述研究结果基本相符。本研究中,弥漫型胃癌动静脉期碘浓度、动静脉期 Overlay 值均明显高于肠型及混合型胃癌,这可能与弥漫型胃癌较肠型及混合型胃癌组织分化差,恶性程度高,肿瘤新生血管丰富,血管通透性、血容量及血流量更高相关。本研究中弥漫型胃癌动脉期碘浓度明显高于肠型及混合型,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),与文献报道的动脉期碘浓度仅在弥漫型与肠型之间差异有统计学意义的结果稍有不符^[17]。笔者分析原因,可能是病例组成的差异所致,该文献中报道的病例中以肠型患者占比最大,其余两型病例较少,而本研究中以弥漫型患者的占比最大。

有文献报道,双能 CT 扫描时,胃癌组织的动脉期

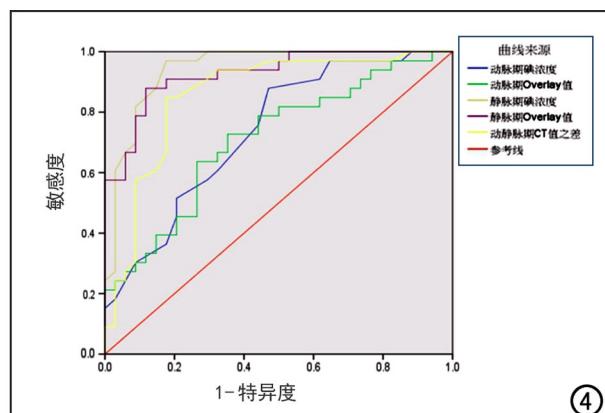


图 4 各项双能 CT 参数诊断弥漫性胃癌的 ROC 曲线图。

与静脉期 CT 值之差(Δ CT)可以在一定程度上鉴别胃癌组织的分化程度,低分化胃癌的 Δ CT 值较大^[18]。本研究中弥漫型胃癌 Δ CT 值明显高于肠型及混合型,两两比较,弥漫型-肠型、弥漫型-混合型之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道相符。WHO 组织学分型定义胃癌肿瘤基质中细胞外粘蛋白形成一定数量(>50%)为特征的胃腺癌为粘液腺癌。因此,测量动静脉期 CT 值时可能会因粘液成分使所测得 CT 值较肿瘤实性部分 CT 值偏小而影响 Δ CT 的准确度。据文献报道^[19],黏液腺癌少见,仅占所有胃癌的 2.8%~6.6%。当纳入研究的样本量较大时,黏液腺癌的测量值对整体结果的影响不大。

本研究中对辐射剂量的统计结果表明,双能量双期增强扫描的辐射剂量较普通三期增强扫描的辐射剂量低,且差异具有统计学意义,即双能量双期增强扫描在降低辐射剂量的同时可获得更多定量诊断信息。

本研究存在一定的不足:①样本量较小,在今后可扩大样本量进一步验证。②选取有手术病理结果且有完整 CT 双能量扫描资料的胃癌患者,可能存在选择偏倚。③本研究中各组患者的构成比存在差异,以弥漫型胃癌患者的构成比最大,今后可扩大样本量,使各组样本量更加均衡,以进一步验证实验结果。④少数早期胃癌病灶太小,测量数据时可能存在一定程度的误差。

总之,双能量 CT 扫描较常规多层螺旋 CT 扫描提供更丰富的信息。双能 CT 定量参数中动静脉碘浓度、动静脉期 Overlay 值及动静脉期 CT 差值均有助于术前评估胃癌的 Lauren 分型,其中以静脉期碘浓度及 Overlay 值的诊断效能最佳,故临幊上可推荐仅进行静脉期双能量 CT 扫描,进一步降低辐射剂量。

参考文献:

- [1] 段纪俊,严亚琼,杨念念,等.中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析[J/OL].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(7):e17-e23. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2016.07.005.
- [2] 段纪俊,陈万青,张思维.中国恶性肿瘤死亡率的国际比较[J].中国社会医学杂志,2009,26(6):377-378.
- [3] Qiu MZ,Cai MY,Zhang DS,et al.Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China[J/OL].Transl Med,2013,11:e58.DOI:10.1186/1479-5876-11-58.
- [4] 邓程伟,申竑.胃癌 Lauren 分型与其临床病理特点及预后的关系[J].实用癌症杂志,2014,29(4):394-396.
- [5] 崔景利,梁寒,邓靖宇,等.Lauren 分型在胃癌预后评估中的临床意义[J].中华消化杂志,2014,34(7):449-452.
- [6] 兰蓝,赵飞,蔡玥,等.中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(1):32-34.
- [7] Lorenzen S,Blank S,Lordick F,et al.Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients[J].Ann Surg Oncol,2012,19(7):119-2127.
- [8] Liu L,Wang ZW,Ji J,et al.A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma[J].Anticancer Agents Med Chem,2013,13(2):227-234.
- [9] Qiu M,Zhou Y,Zhang X,et al.Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients [J/OL].BMC Cancer,2014,14:e823.DOI:10.1186/1471-2407-14-823.
- [10] 俞明明,俞易慧,张碧峰,等.多层螺旋 CT 对进展期胃癌 Lauren 分型的价值研究[J].中国临床医学影像杂志,2017,28(9):633-636.
- [11] 郑力文,张颖,张岳,等.多层螺旋 CT 三期增强扫描对胃癌术前 Lauren 分型的诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2018,16(8):126-128.
- [12] 王芳,高剑波,梁盼.CT 能谱曲线及碘含量测定在早期胃癌诊断中的应用价值[J].中华胃肠外科杂志,2015(3):243-247.
- [13] 张云亭,于慈喜,郑可国,等.医学影像检查技术(第三版)[M].北京:人民卫生出版社,2010:77.
- [14] 李春志.双源 CT 灌注成像评估胃癌肿瘤血管生成及其生物学行为的临床应用研究[D].辽宁:中国医科大学,2009.DOI:10.7666/d.y1488877.
- [15] Lee DH,Kim SH,Joo I,et al.CT Perfusion evaluation of gastric cancer:correlation with histologic type[J].Eur Radiol,2018,28(2):487-495.
- [16] Zong QS,Xiao HL,Wei C,et al.CT perfusion imaging of the stomach:a quantitative analysis according to different degrees of adenocarcinoma cell differentiation[J].Clin Imaging,2016,40(3):558-562.
- [17] 董杰,刘松,潘梁,等.CT 能谱成像定量评估胃癌 Lauren 分型的应用价值[J].实用放射学杂志,2016,32(8):1214-1217.
- [18] 万娅敏,高剑波,王芳,等.双能量 CT 成像评估胃癌分化程度的价值[J].放射学实践,2016,31(12):1210-1212.
- [19] 陈怡静,张永学.多层螺旋 CT 对胃粘液腺癌特征的鉴别诊断[J].中国医疗设备,2016,31(11):56-58,65.

(收稿日期:2019-07-30 修回日期:2019-12-01)