

# ***Il Cancro del Colon-Retto***

*Romano Sassatelli*

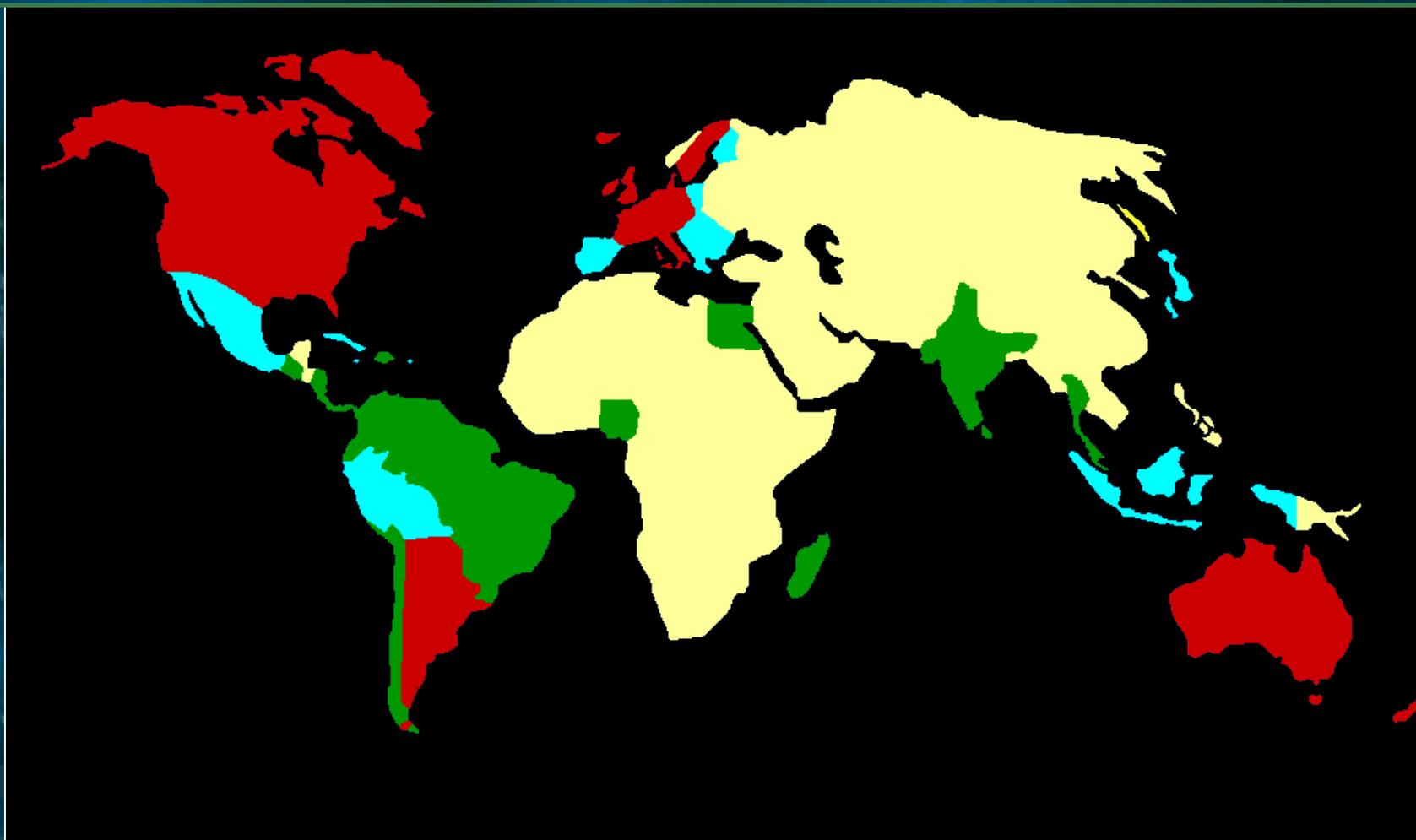
*Responsabile Screening Reggio Emilia*

## *Un'ide a di...*

- *Frequenza (incidenza, prevalenza)*
- *Storia naturale:  
la sequenza polipo-cancro*
- *I fattori di rischio:*
  - *L'ambiente*
  - *La familiarità-ereditarietà*
- *La diagnosi, le cure*
- *Le possibilità di prevenzione – diagnosi precoce: lo screening*

# *Un'idea di...*

- *Freque nza (incide nza, prevalenza)*
- *Storia naturale:  
la sequenza polipo-cancro*
- *I fattori di rischio:*
  - *L'ambiente*
  - *La familiarità-ereditarietà*
- *La diagnosi, le cure*
- *Le possibilità di prevenzione – diagnosi precoce: lo screening*



## Tassi di mortalità su 100.000 abitanti



## Highest incidence of colorectal cancer in men worldwide around 1990

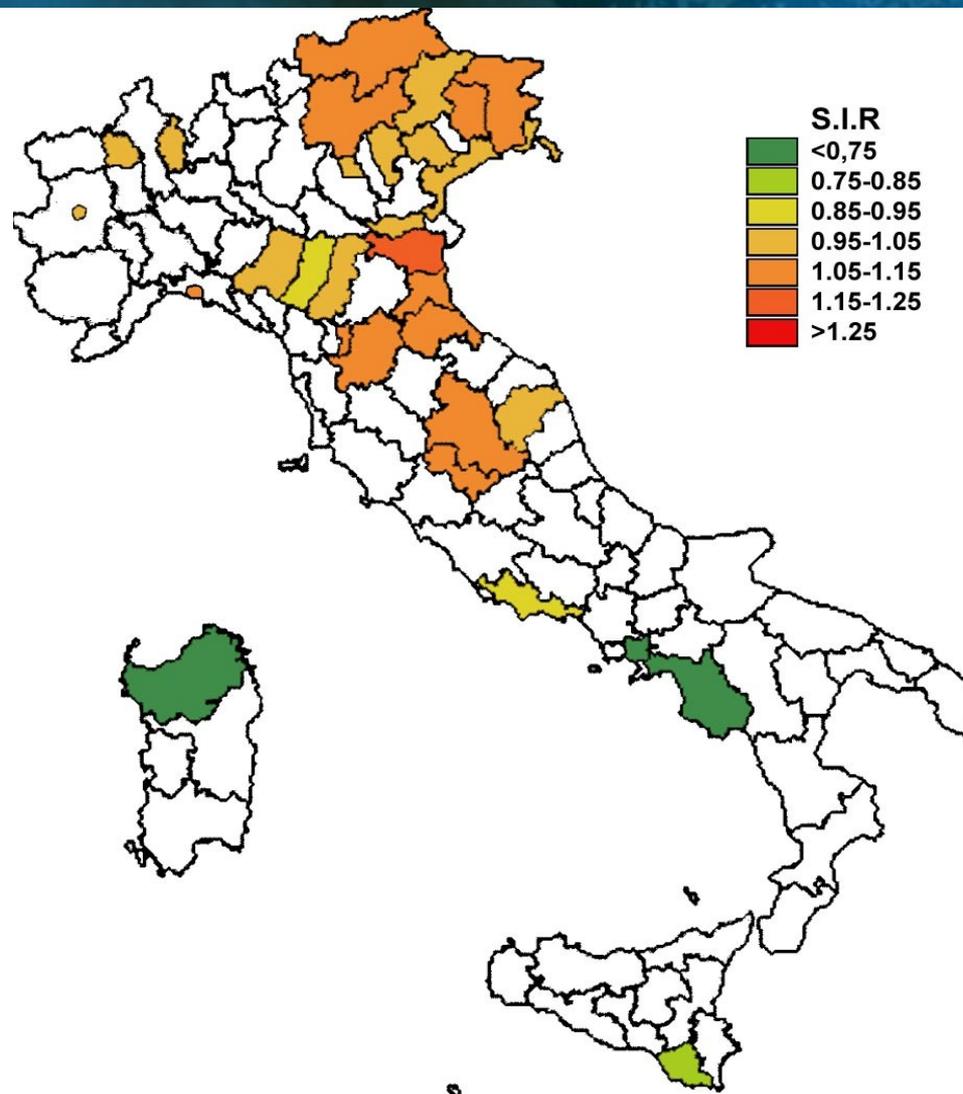
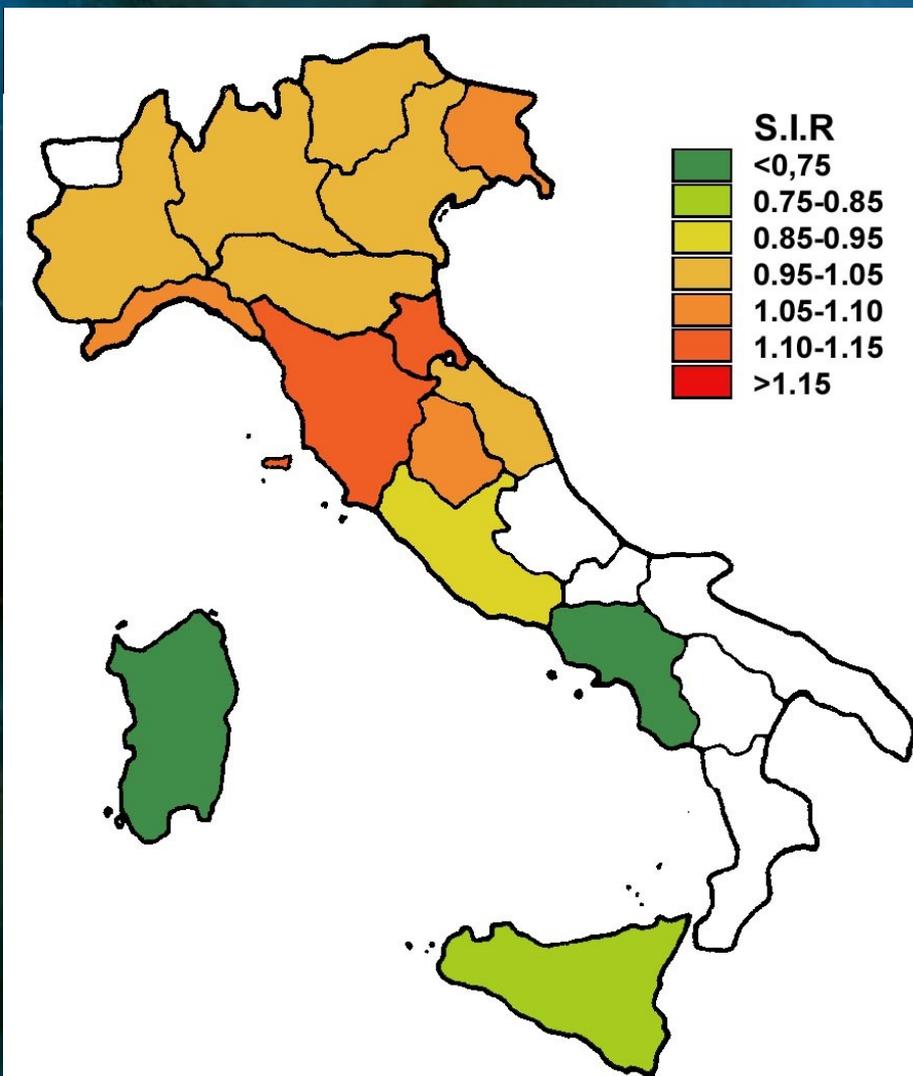
Registry	Age standardised incidence per 100 000
US (Hawaii: Japanese), 1988-92	53.48
New Zealand (non-Maori), 1988-92	51.30
Japan (Hiroshima), 1986-90	50.99
France (Haut-Rhin), 1988-92	49.90
Italy (Trieste), 1989-92	49.37
France (Bas-Rhin), 1988-92	49.24
Canada (Yukon), 1983-92	48.98
US (Detroit: black), 1988-92	48.32
Czech Republic, 1988-92	48.23
US (Los Angeles: black), 1988-92	47.89
Canada (Nova Scotia), 1988-92	47.84
Canada (Newfoundland), 1988-92	47.29
Australia (New South Wales), 1988-92	46.92
US (San Francisco: black), 1988-92	46.82
Israel (Jews born in America or Europe), 1988-92	46.79

Data taken from Parkin et al, eds (*Cancer incidence in five continents*. Vol 7. IARC Scientific Publications, 1997:120)

# *Incidenza e mortalità*

- *Incidenza Mondiale 2002:*
  - 550465 (M) 472687 (F)
  - 20.1 (M) 14,6 (F) /100.000(S)
- *Incidenza Italiana 2002:*
  - 20457 (M) 17276 (F)
  - 39.3 (M) 26.6 (F) /100.000 (S)
- *Mortalità Italiana 2002:*
  - 9061 (M) 7909 (F)
- *Prevalenza Italiana 2002:*
  - 59513 (M) 51287 (F)

## INCIDENZA: SIR (M+F) tutte età



# *incidenza in Italia*

*quanti nuovi casi*

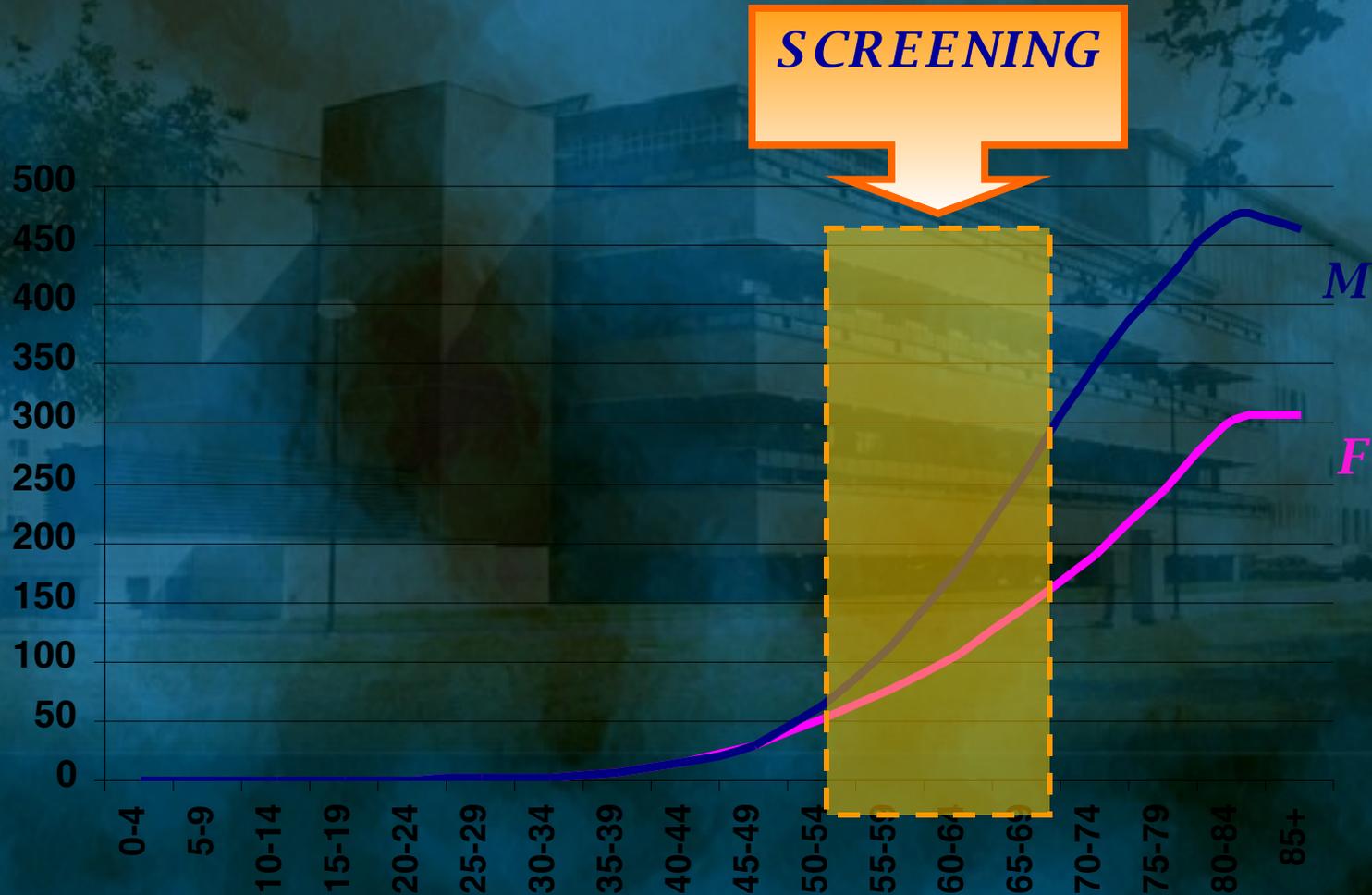
<i>1998-2002</i>		<i>maschi</i>	<i>femmine</i>
<i>Stima nuovi casi</i>		20.457	17.276
<i>Frequenza *</i>	<i>1°</i>	<i>prostata</i>	<i>mammella</i>
	<i>2°</i>	<i>polmone</i>	<i>colon-retto</i>
	<i>3°</i>	<i>colon-retto</i>	<i>polmone</i>

*\* esclusa la pelle*

# *incidenza in Italia*

*Andamento per età e sesso  
Tumori del colon-retto. Anni 1994-2003*

*T SPECIFICI X 100.000*



# *mortalità in Italia*

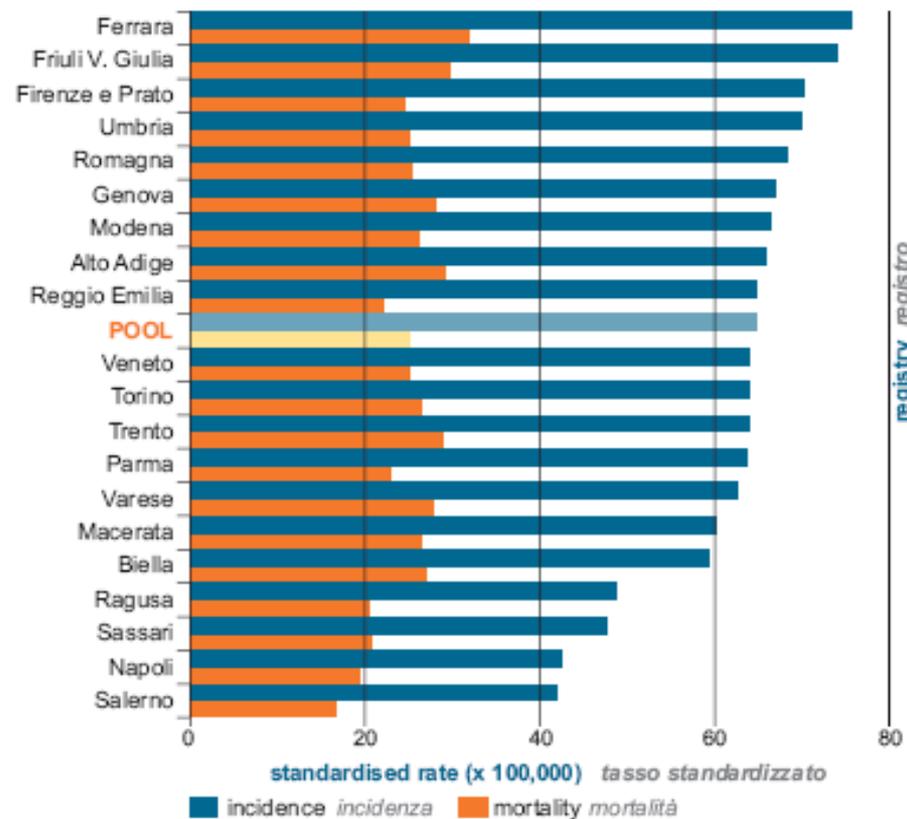
*quanti decessi*

<i>2002</i>		<i>maschi</i>	<i>femmine</i>
<i>Decessi</i>		<i>15.740</i>	<i>13.994</i>
<i>Frequenza</i>	<i>1°</i>	<i>polmone</i>	<i>mammella</i>
	<i>2°</i>	<i>colon-retto</i>	<i>colon-retto</i>

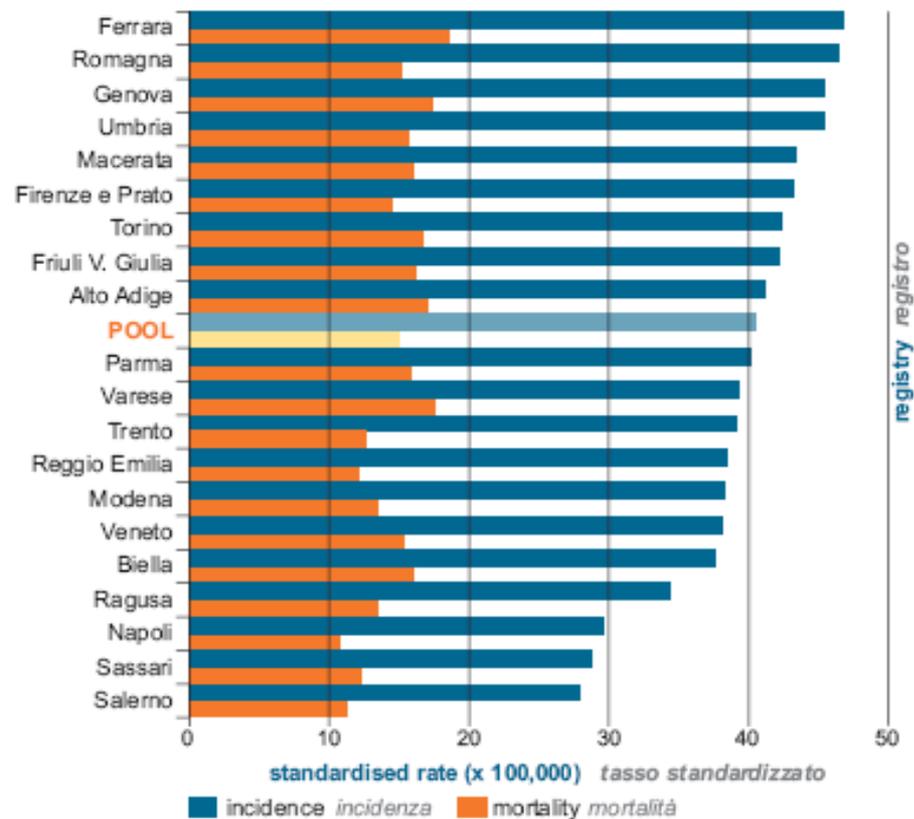
# tassi standardizzati

## incidenza e mortalità

♂ Maschi Males

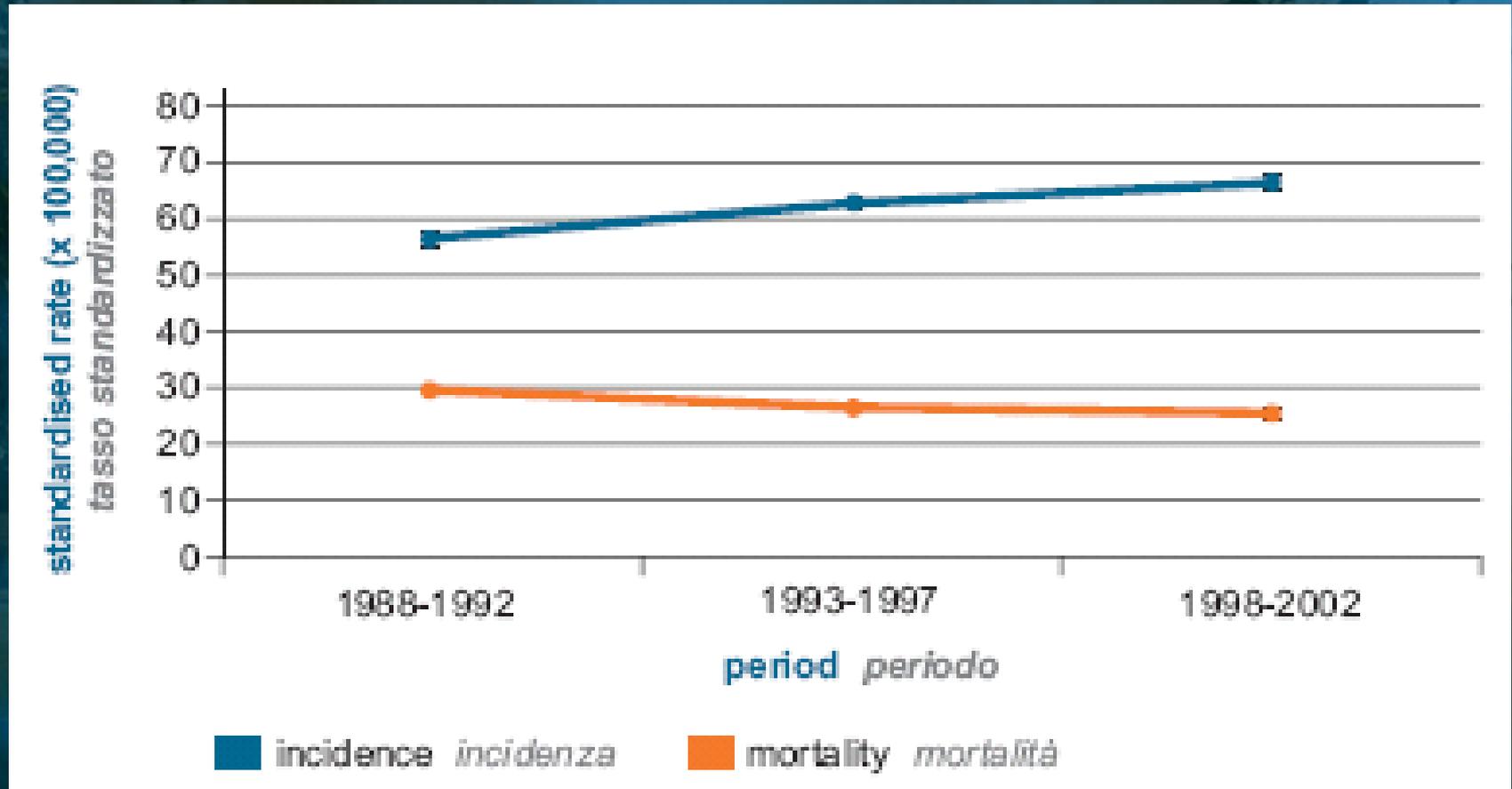


♀ Femmine Females



# *trend*

## *incidenza e mortalità*



# prevalenza

quanti pazienti

Stima Istituto Superiore Sanità. 0-84 anni. Anno 2000

<i>area</i>	<i>maschi</i>	<i>femmine</i>
<i>Piemonte</i>	10153	9243
<i>Veneto</i>	13003	10425
<i>Emilia Romagna</i>	13116	10400
...	...	...
<b>ITALIA</b>	<b>128919</b>	<b>107122</b>

# Sopravvivenza in Italia

**% vivi a 5 anni**

<i>definizione</i>	<i>?</i>	<i>5 anni</i>
<i>osservata</i>	<i>Grezza</i>	<i>46%</i>
<i>relativa</i>	<i>Corretta per conc ause</i>	<i>57%</i>

<i>Sopravvivenza</i>	<i>15-44</i>	<i>45-54</i>	<i>55-64</i>	<i>65-74</i>	<i>75+</i>
<i>osservata</i>	<i>65%</i>	<i>61%</i>	<i>59%</i>	<i>51%</i>	<i>31%</i>
<i>relativa</i>	<i>65%</i>	<i>62%</i>	<i>62%</i>	<i>59%</i>	<i>49%</i>

Reggio Emilia

Trento

Firenze

Veneto

Torino

Romagna

Alto-Adige

Umbria

Parma

Pool

Friuli Venezia Giulia

Varese

Ferrara

Modena

Biella

Ragusa

Sassari

Genova

Macerata

Salerno

Napoli

*centro*

*nord*

*sud*

0% 20% 40% 60% 80% 100%

*sopravvive nza*

*Sopravvive nza  
in Italia?  
Anni 1995-99*

*Colon-retto  
maschi*

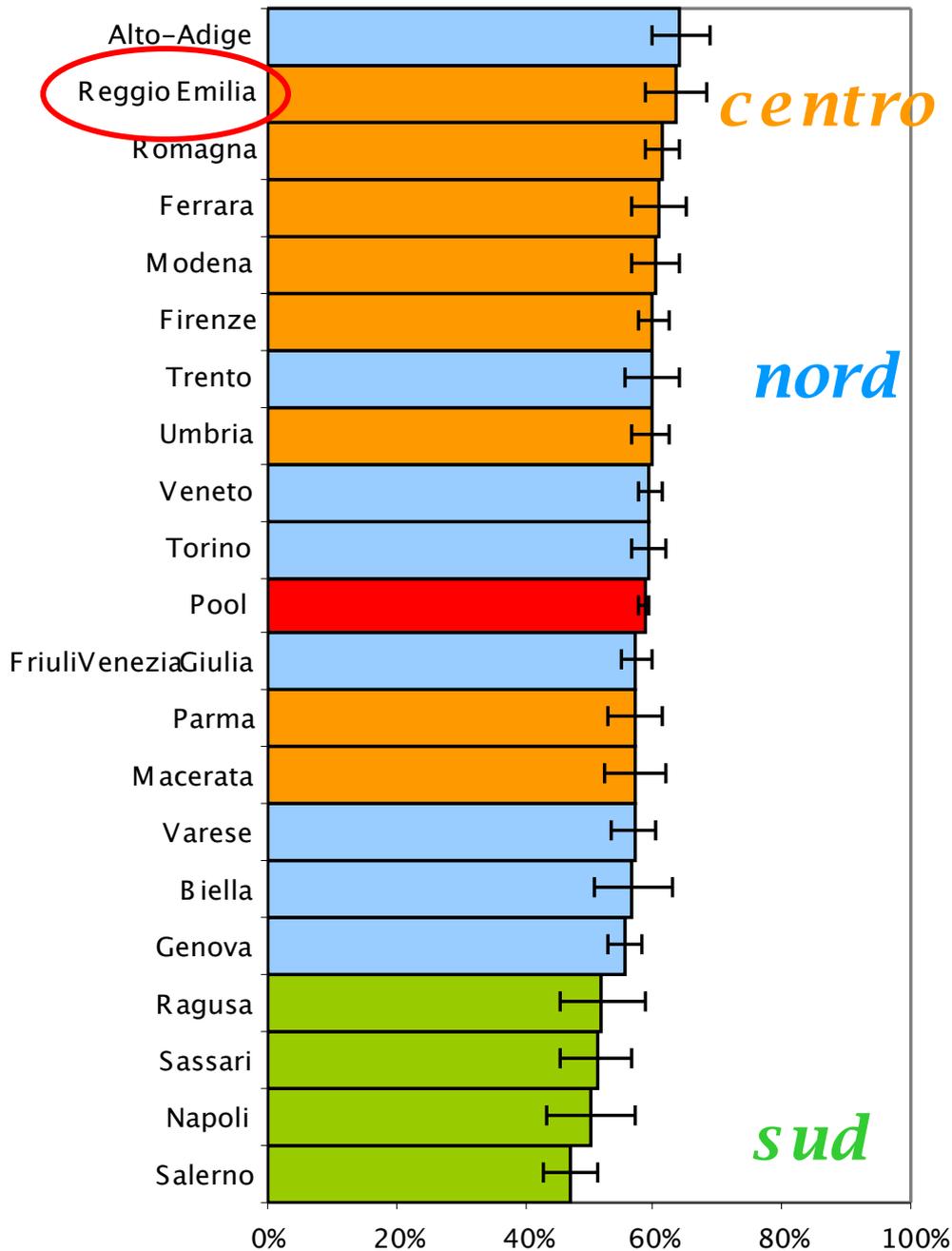
Fonte AIR Tum

*sopravvive nza*

*Sopravvive nza  
in Italia?  
Anni 1995-99*

*Colon-retto  
femmine*

*Fonte AIR Tum*



# sopravvivenza in Italia

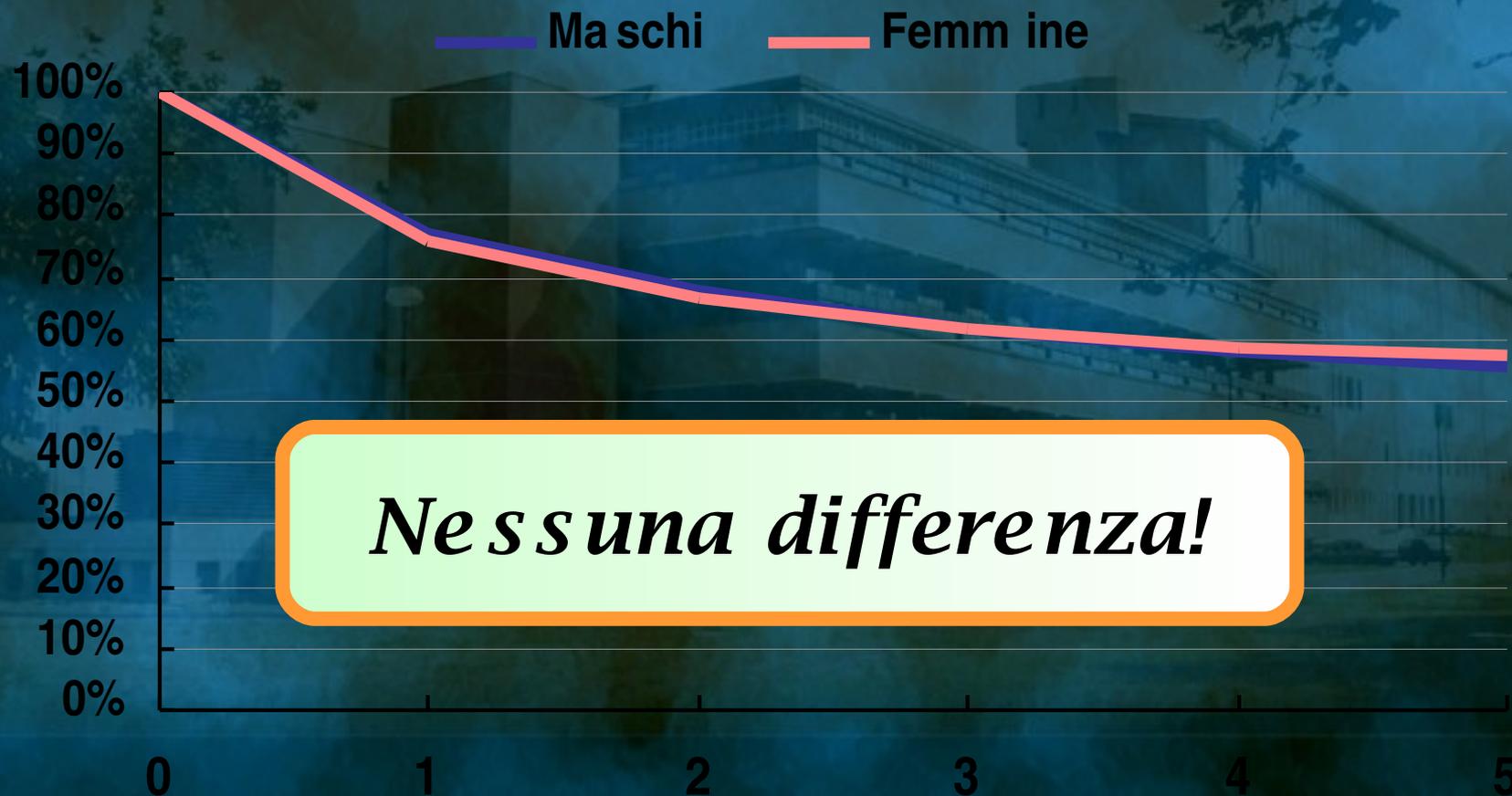
per periodo



**La sopravvivenza è migliorata  
nel corso degli anni!**

# *sopravvivenza in Italia*

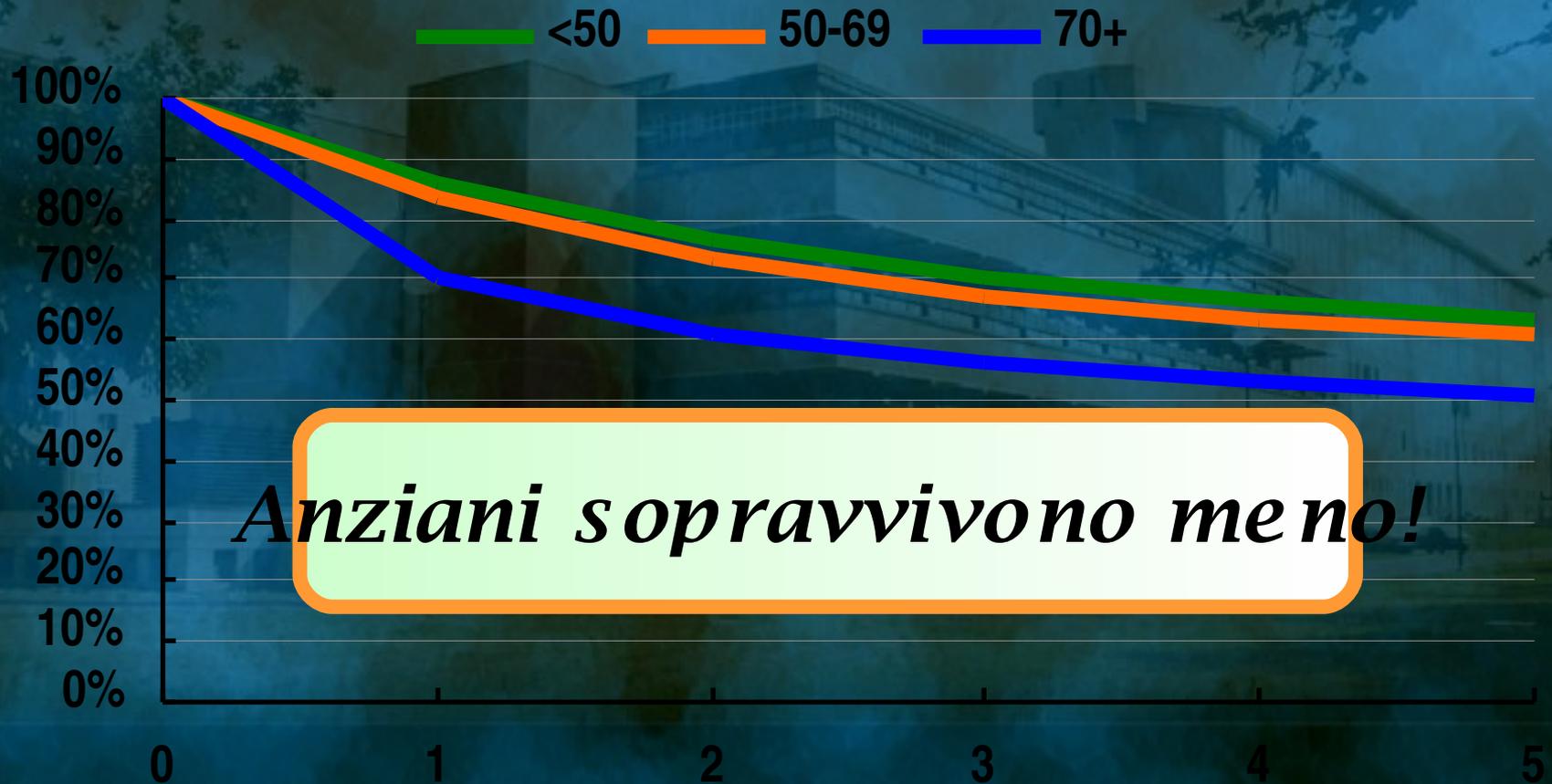
*per sesso*



*Nessuna differenza!*

# *sopravvivenza in Italia*

*per età*



*Anziani sopravvivono meno!*

# *sopravvivenza*

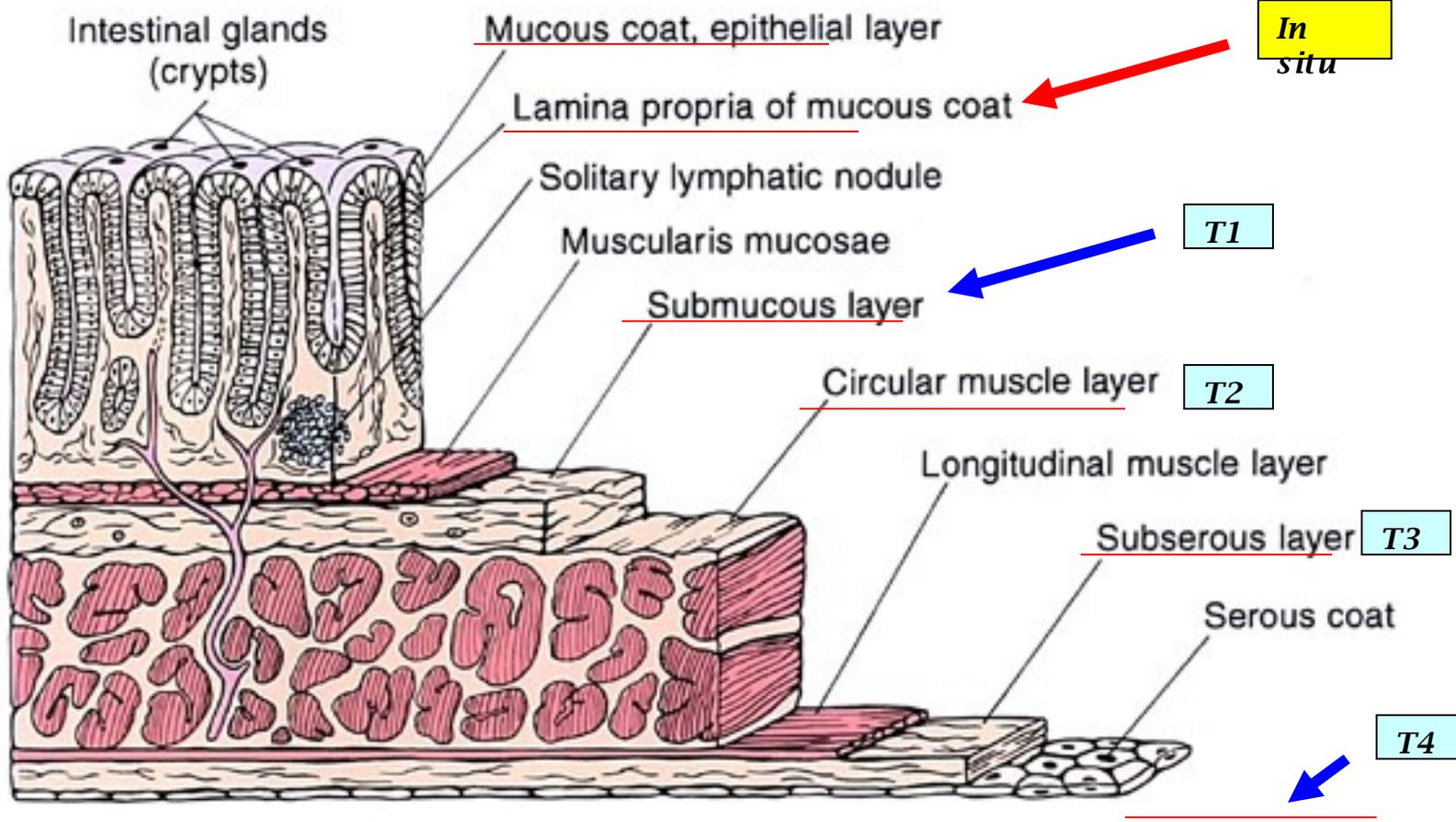
*per area*



*Al Sud si sopravvive meno!*

# *colon recto*

## *stadio*



# Sopravvivenza RE PR

*per stadio*



***Ottima sopravvivenza stadi precoci!***

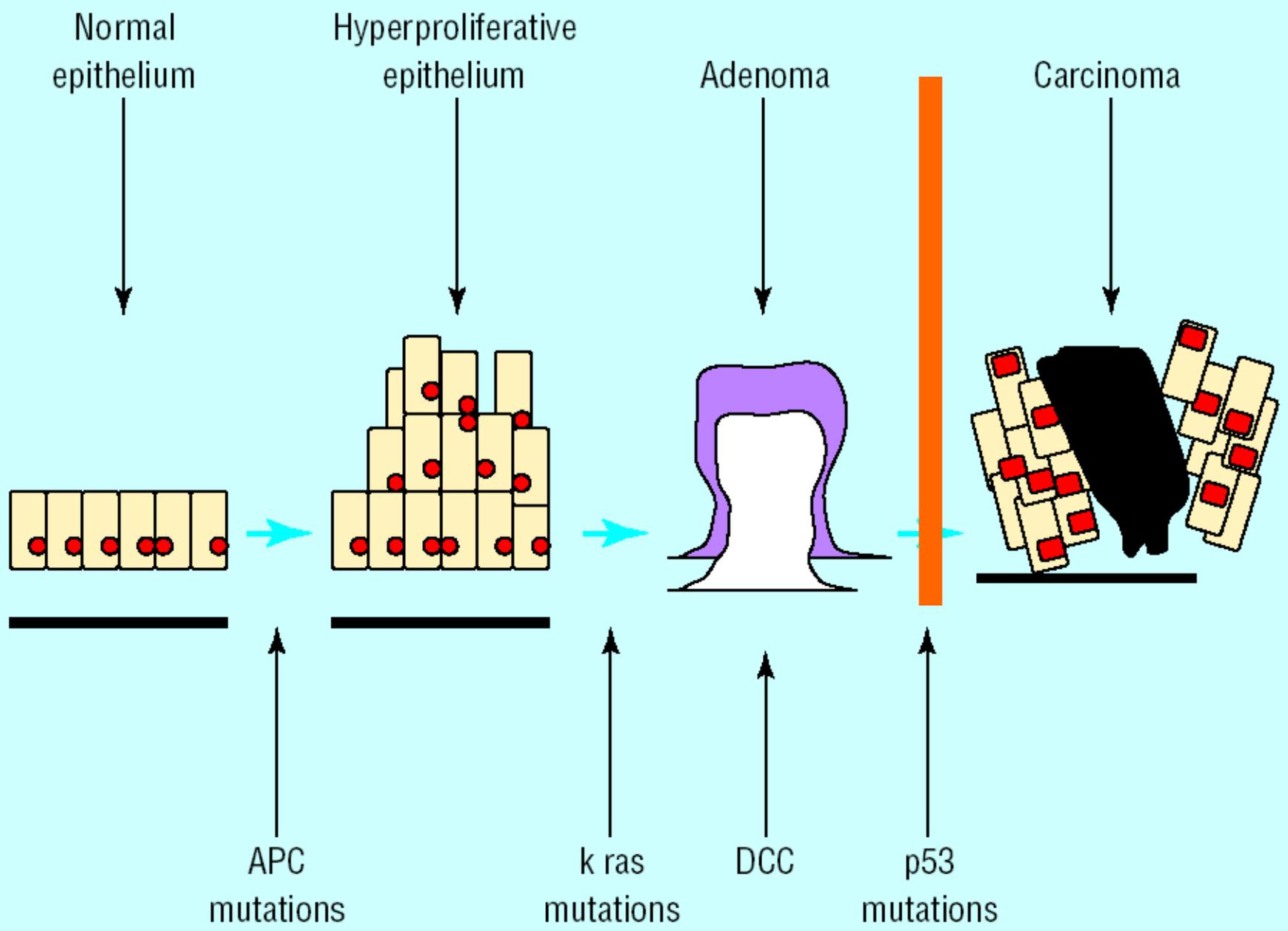
*Perché queste  
differenze?*

*1. Diagnosi precoce  
endoscopia, MMG, sensibilità*

*4. Trattamento  
chirurgia, chemioterapia,  
radioterapia*

## *Un'ide a di...*

- *Frequenza (incidenza, prevalenza)*
- ***Storia naturale:  
la sequenza polipo-cancro***
- *I fattori di rischio:*
  - *L'ambiente*
  - *La familiarità-ereditarietà*
- *La diagnosi, le cure*
- *Le possibilità di prevenzione – diagnosi precoce: lo screening*



---

## Factors determining risk of malignant transformation within colonic adenomatous polyps

### High risk

Large size (especially  $> 1.5$  cm)

Sessile or flat

Severe dysplasia

Presence of squamous metaplasia

Villous architecture

Polyposis syndrome (multiple polyps)

### Low risk

Small size (especially  $< 1.0$  cm)

Pedunculated

Mild dysplasia

No metaplastic areas

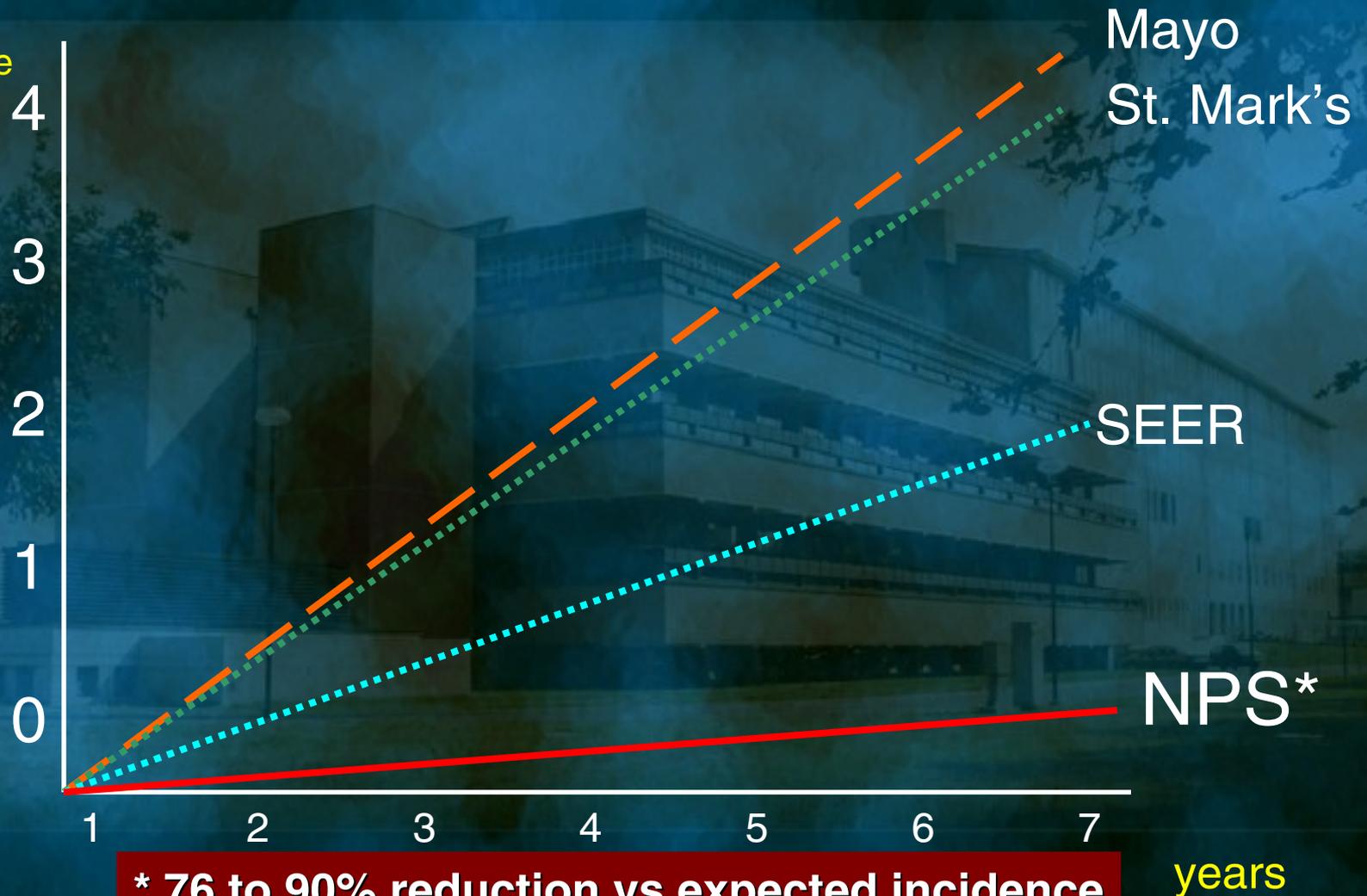
Tubular architecture

Single polyp

---

# The National Polyp Study

Cumulative  
% incidence  
cancer



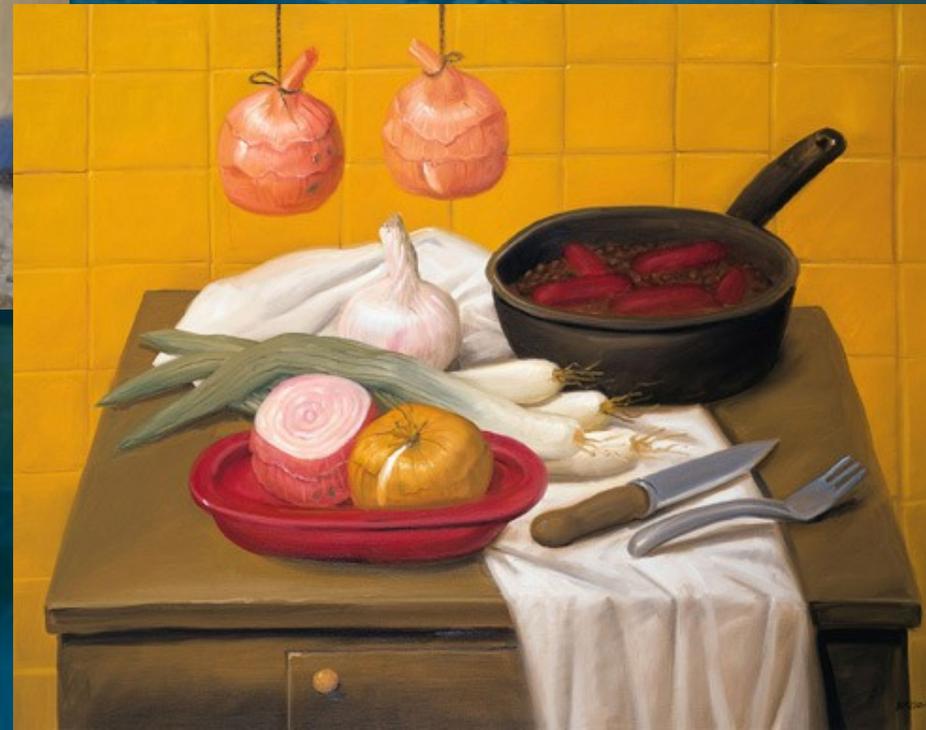
\* 76 to 90% reduction vs expected incidence

years

# *Un'ide a di...*

- *Frequenza (incidenza, prevalenza)*
- *Storia naturale:  
la sequenza polipo-cancro*
- ***I fattori di rischio:***
  - ***L'ambiente***
  - ***La familiarità-ereditarietà***
- *La diagnosi, le cure*
- *Le possibilità di prevenzione – diagnosi precoce: lo screening*

# *Fattori di rischio*



# *Come evitare il cancro del colon*

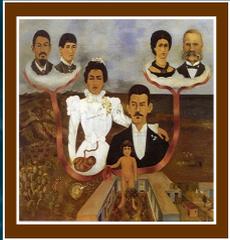
- *Dove nascere (?)*
- *Il sovrappeso*
- *L'alimentazione (grassi animali / fibre)*
- *L'alimentazione (lo stimolo alla crescita)*
- *La scarsità di attività fisica*
- *Altro?*

# La familiarità, l'ereditarietà

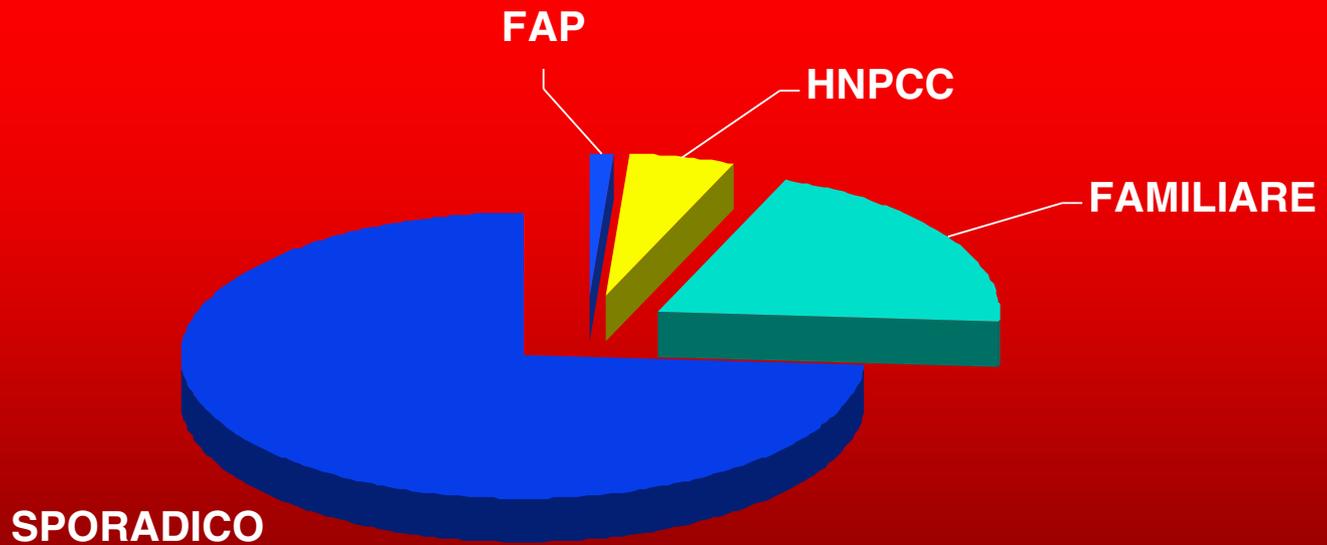


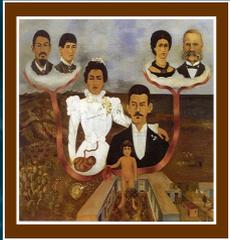


- La misura del rischio
- Ereditarietà
- Familiarità
- Si puo' ridurre il rischio ereditario?
- Si puo' ridurre il rischio familiare?
- Questo viene fatto nella realtà?

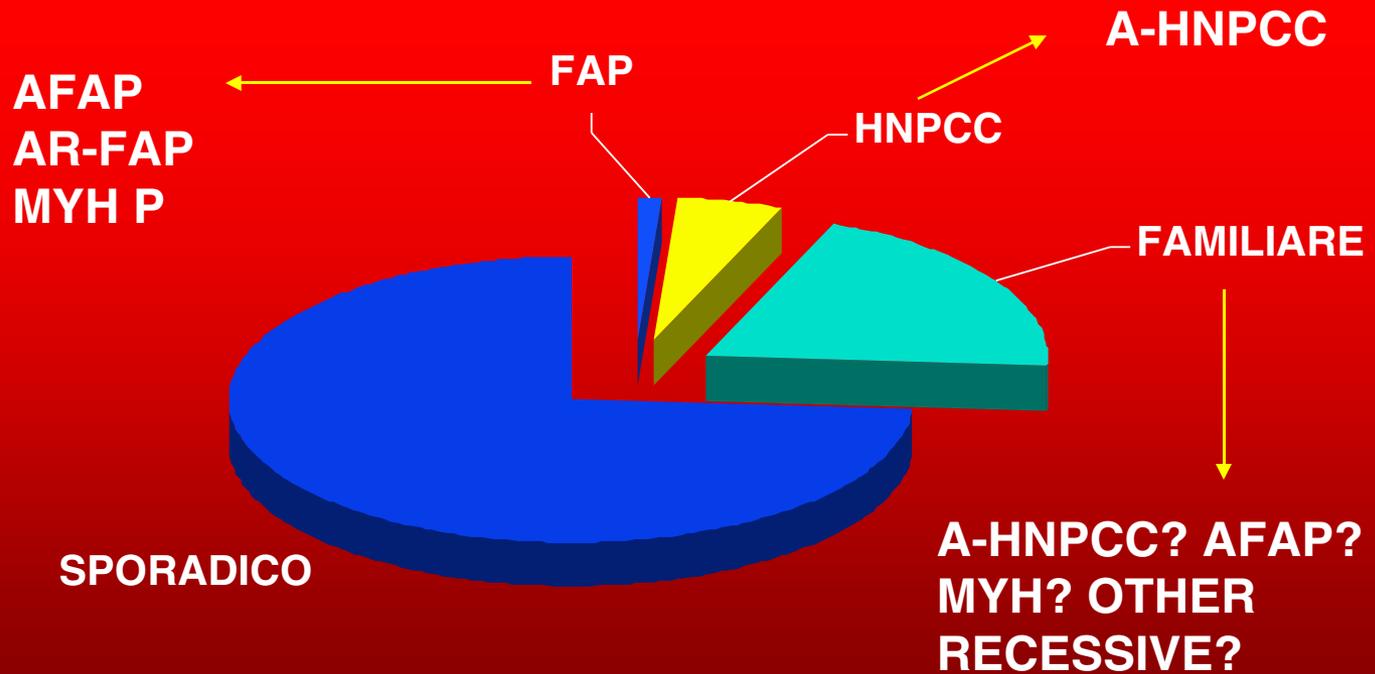


## *Familiarità ed ereditarietà: 80s*





# Familiarità ed ereditarietà: 2ks



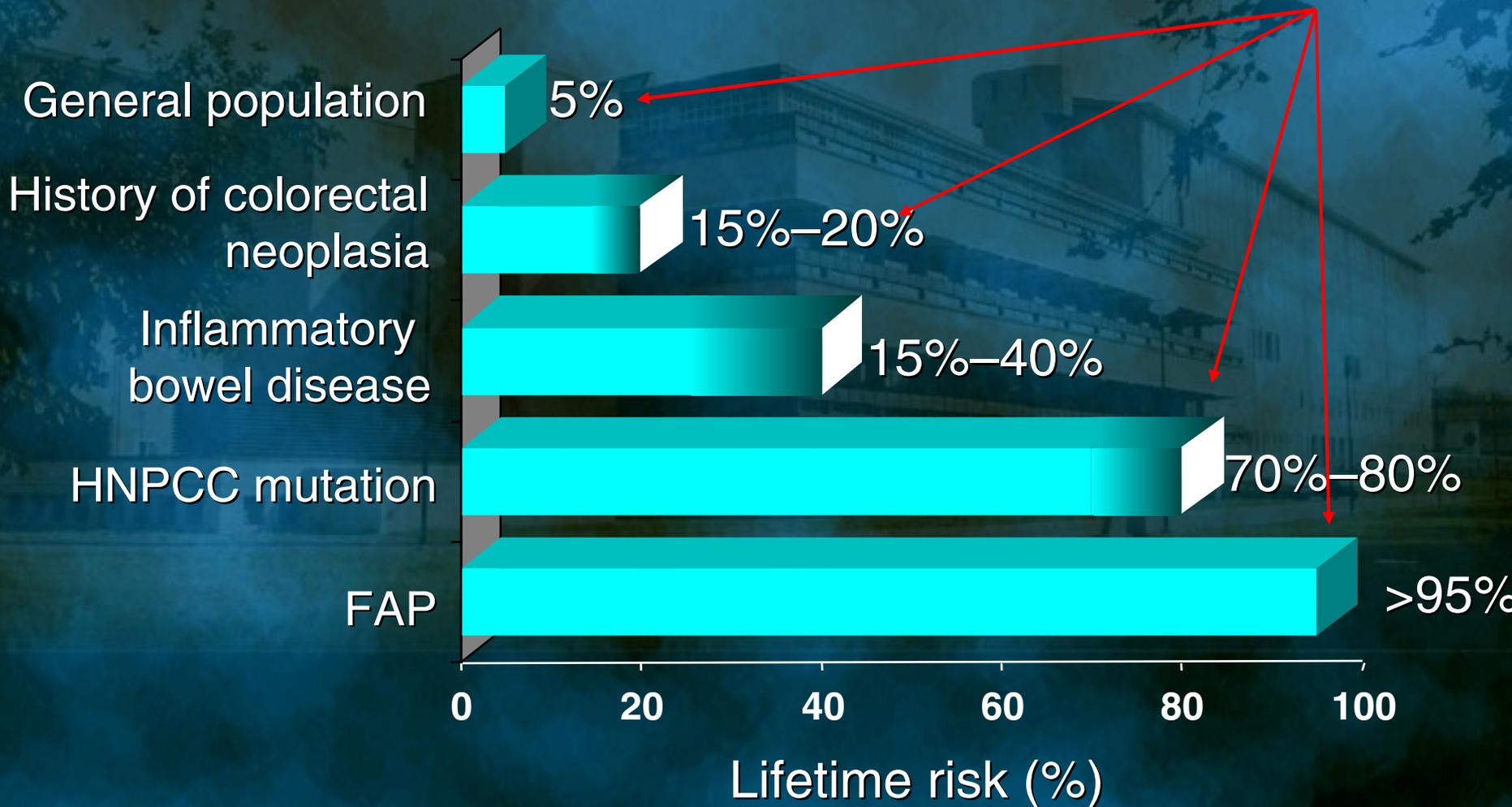


## *A livello di popolazione generale*



- *FAP: prevalenza di 1:10000– 1:13000*
- *HNPC: prevalenza di 1:167 – 1:3300*
- *Cancro “familiare” del grosso intestino:  
6,8 – 9,8 % della popolazione generale*

# Risk of Colorectal Cancer (CRC)



# *Il rischio è prevenibile?*

- *Forme ereditarie*

- *Identificarle*

- *FAP: fenotipo >>>> colectomia profilattica*
- *HNPCC: fenotipo?>>> colectomia profilattica?*

- *Definirle geneticamente*

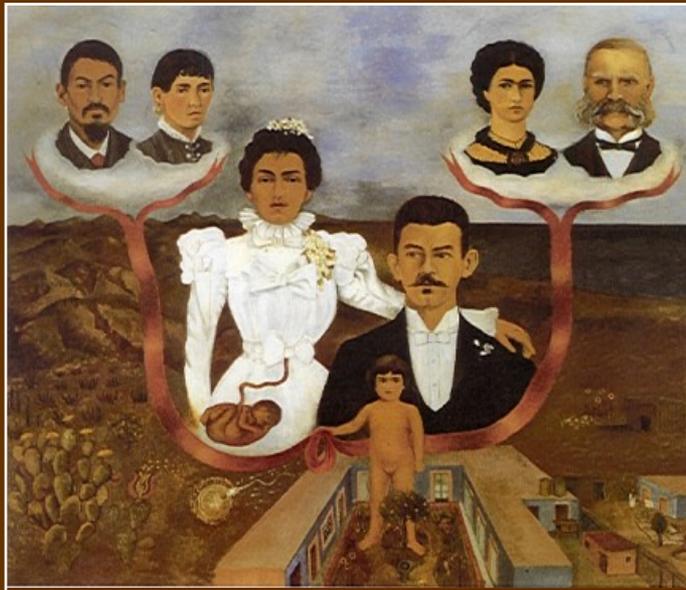
- *Fare sorveglianza*

- *FAP: pre ma soprattutto post colectomia*
- *HNPCC: nel tempo*

- *Forme familiari*

- *Fare screening e sorveglianza*

# *Familiarità*



*Int. J. Cancer*: 94, 743–748 (2001)

© 2001 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

## FAMILIAL COLORECTAL ADENOCARCINOMA FROM THE SWEDISH FAMILY-CANCER DATABASE

Kari HEMMINKI\* and Xinjun LI

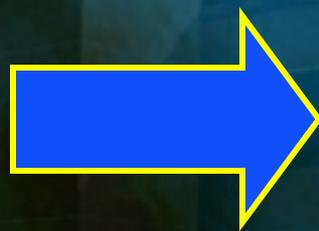
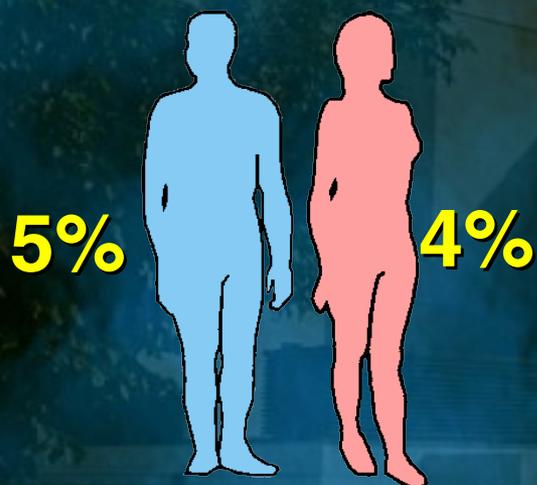
*Department of Biosciences at Novum, Karolinska Institute, Huddinge, Sweden*

**This is the largest study published on familial CRC and the only one reporting specifically on adenocarcinoma. The data suggest that HNPCC is the largest single disease entity among CRCs, probably accounting for less than 50% of familial CRC. Other familial components appear heterogeneous, characterized by incomplete penetrance, recessive mode of inheritance and few associated tumor sites.**

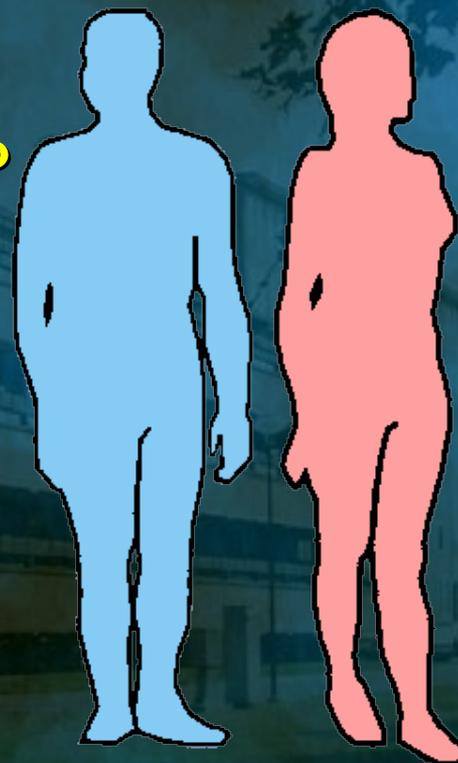
# *Il rischio relativo per familiarità: metanalisi*

- Con un familiare di I grado
  - RR 2,25 (95% CI 2.00-2.53)
- Con più di un familiare di I grado
  - RR 4.25 (95% CI 3.01-6.08)
- Con un familiare di I grado < 45 anni
  - RR 3.87 (95% CI 2.40-6.22)
- Con un familiare di I grado con adenoma
  - RR 1.99 (95% CI 1.55-2.55)

# *Il rischio di ammalarsi entro i 75 anni*



10-15%



8-12%



# *La Diagnosi*

- *Pancolonscopia “gold standard”:  
(solo per ora?)*
- *Colonscopia virtuale*
- *Clisma opaco*

# *I sintomi*

Department of Health criteria for high and low risk of bowel cancer

	Age group
<b>Higher risk</b>	
Rectal bleeding with a change in bowel habit to looser stools or increased frequency of defaecation persistent for 6 weeks	All ages
Change in bowel habit as above without rectal bleeding and persistent for 6 weeks	>60
Rectal bleeding persistently without anal symptoms*	>60
Palpable right sided abdominal mass	All ages
Palpable rectal mass (not pelvic)	All ages
Unexplained iron deficiency anaemia:	
Men: haemoglobin <110g/l	All ages
Women: haemoglobin <100g/l	Postmenopausal
<b>Low risk</b>	
Patients with no iron deficiency anaemia, no palpable rectal or abdominal mass, and:	
Rectal bleeding with anal symptoms and no persistent change in bowel habit	All ages
Rectal bleeding with an obvious external cause (such as anal fissure, thrombosed or prolapsed pile, rectal prolapse)	All ages
Change in bowel habit without rectal bleeding	<60
Transient changes in bowel habit, particularly to harder or decreased frequency of defaecation	All ages
Abdominal pain as a single symptom without signs and symptoms of intestinal obstruction	All ages

\*Soreness, discomfort, itching, lumps, prolapse, or pain.

### Symptom/sign combinations with a high predictive value for colorectal cancer

Rectal bleeding with a change in bowel habit to looseness or increased frequency  
Rectal bleeding without anal symptoms (soreness, discomfort, itching, lumps or pain)  
Palpable abdominal mass  
Palpable rectal mass  
Intestinal obstruction

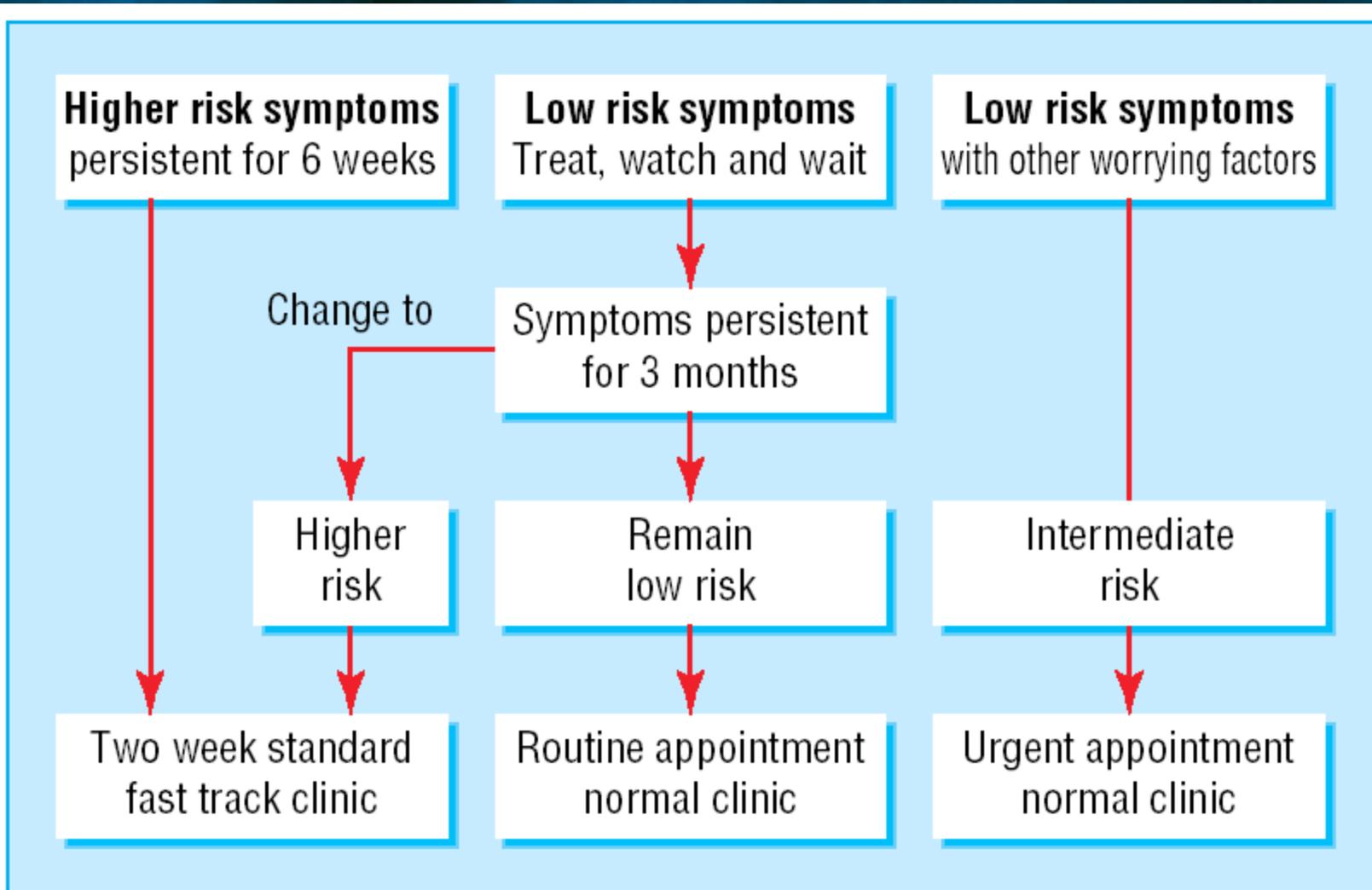
### Symptom/sign combinations with a low predictive value for colorectal cancer

Rectal bleeding with anal symptoms  
Change in bowel habit to decreased frequency and harder stools  
Abdominal pain without signs of intestinal obstruction

**C** Patients over the age of 50 years with any of the following symptoms over a period of six weeks should be urgently and appropriately investigated:

- rectal bleeding with a change in bowel habit to looseness or increased frequency
- rectal bleeding without anal symptoms
- palpable abdominal or rectal mass
- intestinal obstruction.

**C** All patients with iron-deficiency anaemia (Hb < 11g/dl in men or < 10g/dl in postmenopausal women) without overt cause should be thoroughly investigated for colorectal cancer.



Algorithm for referral of patients with lower gastrointestinal symptoms

# *La colonscopia*

- *Elevata accuratezza*
- *Elevata sicurezza*
- *Possibilità di trattamento*
  - *Indagine diagnostica*
  - *Indagine operativa*

## *Il ruolo dell'endoscopia*

- *Diagnosi e localizzazione del cancro*
- *Staging del cancro del retto*
- *Trattamento endoscopico dell'ostruzione colica maligna  
obstruction*
- *Trattamento endoscopico dei polipi maligni e dei polipi con displasia grave*

# Staging del cancro del retto

20. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. AJCC cancer staging handbook. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2002.

**TABLE 1. TNM Staging Classification of Colorectal Cancer**

## Primary tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into nonperitonealized pericolic or perirectal tissues
T4	Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum

## Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph-node metastasis
N1	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

## Distant metastasis (M)

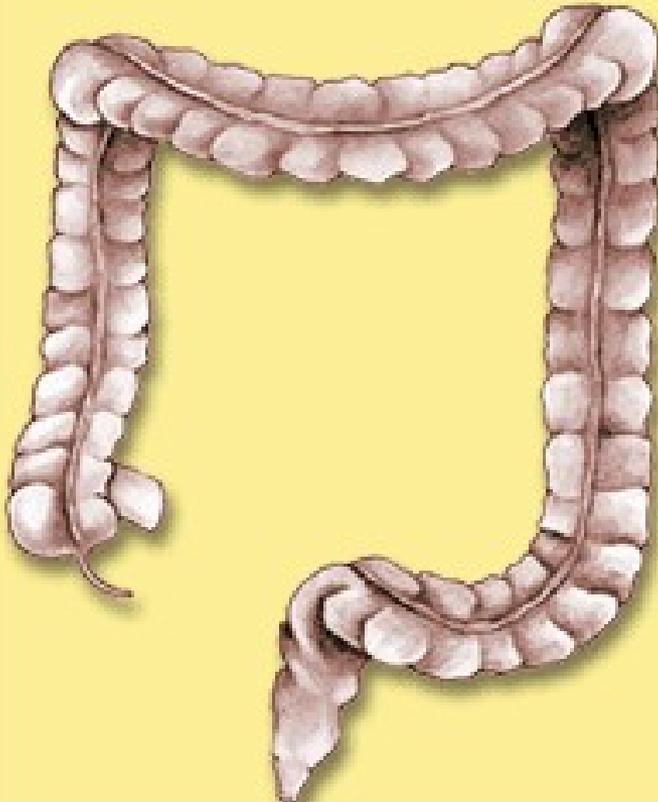
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

# *Il ruolo dell'endoscopia*

- *Diagnosi e localizzazione del cancro*
- *Trattamento endoscopico dei polipi maligni e dei polipi con displasia grave*
- *Staging del cancro del retto*
- *Trattamento endoscopico dell'ostruzione colica maligna*
- *Diagnosi e trattamento delle neoplasie benigne del colon: ridurre l'incidenza di cancro*

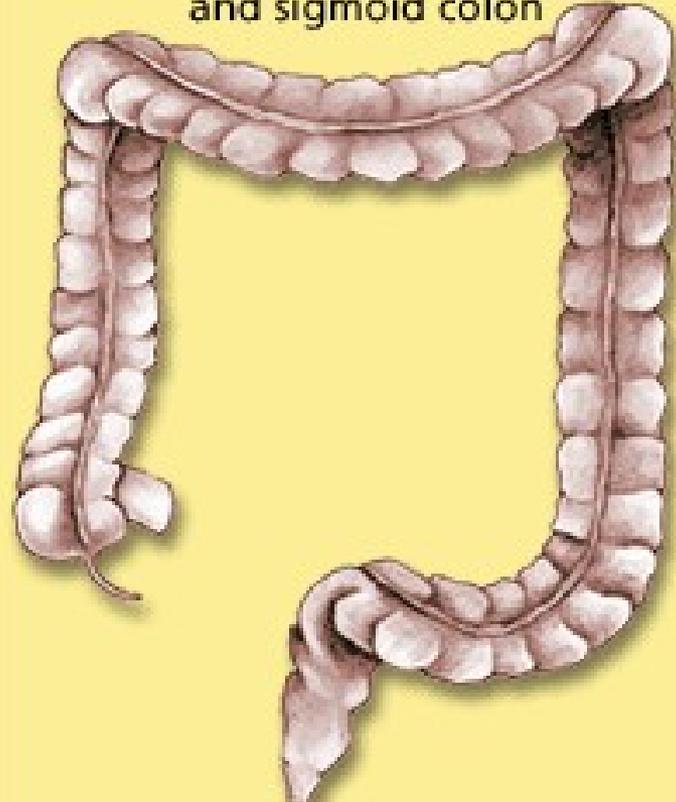
## **COLONOSCOPY**

Slender tool with light and camera examines the entire length of colon



## **SIGMOIDOSCOPY**

Slender tool with light and camera examines the descending colon and sigmoid colon



# *2002-2007*

- *Tutti gli indicatori sopra standard (alzare l'asticella?)*
- *In particolare*
  - *Completezza*
  - *Comfort (sedazione)*
  - *Sicurezza*

## *Il trattamento*

- *Chirurgia*
- *Chemioterapia*
- *Radio e chemioterapia (retto)*

**Table 1** Tumour-node-metastases (TNM) staging system for colorectal cancer (survival data from Greene and colleagues<sup>14</sup>)

**UICC stage**

I	T1-2, N0, M0	>90
IIA	T3, N0, M0	60-85
IIB	T4, N0, M0	
IIIA	T1-2, N1, M0	25-65
IIIB	T3-4, N1, M0	
IIIC	T (any), N2, M0	
IV	T (any), N (any), M1	5-7

**T (Primary tumour)**

TX	Primary tumour cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour invades submucosa
T2	Tumour invades muscularis propria
T3	Tumour penetrates muscularis propria and invades subserosa
T4	Tumour directly invades other organs or structures or perforates visceral peritoneum

**N (Nodal status)**

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No metastases in regional lymph nodes
N1	Metastases in one to three regional lymph nodes
N2	Metastases in four or more regional lymph nodes

**M (Distant metastases)**

MX	Presence or absence cannot be determined
M0	No distant metastases detected
M1	Distant metastases detected

---

UICC, International Union against Cancer.

## DUKES' STAGING

- A Limited to the submucosa
- B1 Tumor invades into but not through the muscularis propria, no lymph node involvement
- B2 Tumor invades through the muscularis propria, no lymph node involvement
- B3 Tumor directly invades other organs or structures (added)
- C1 Regional lymph nodes involved
- C2 Metastases present in nodes at mesenteric artery ligature (apical nodes)
- D Distant spread

<sup>1</sup> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or lamina propria (intramucosal) with no extension through muscularis mucosae into the submucosa

<sup>2</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other segments of the colorectum by way of the serosa, eg invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the caecum.

<sup>3</sup> Tumour that is adherent to other organs or structures, macroscopically, is classified T4. However, if no tumour is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT3.

**Table 4 | Approximate frequency and five year relative survival by Dukes's stage<sup>20</sup>**

Dukes's stage modified (equivalent TNM stage)	Description	5 yearly survival rate (%)
A (stage I)	Localised to mucosa and submucosa	93
B (stage IIA and IIB)	Extending into or through muscle layer without lymph node involvement	72-85
C (stage IIIA-C)	Lymph node involvement	44-83
D (stage IV)	Distant metastases	8

TNM=tumour, node, metastasis staging system.

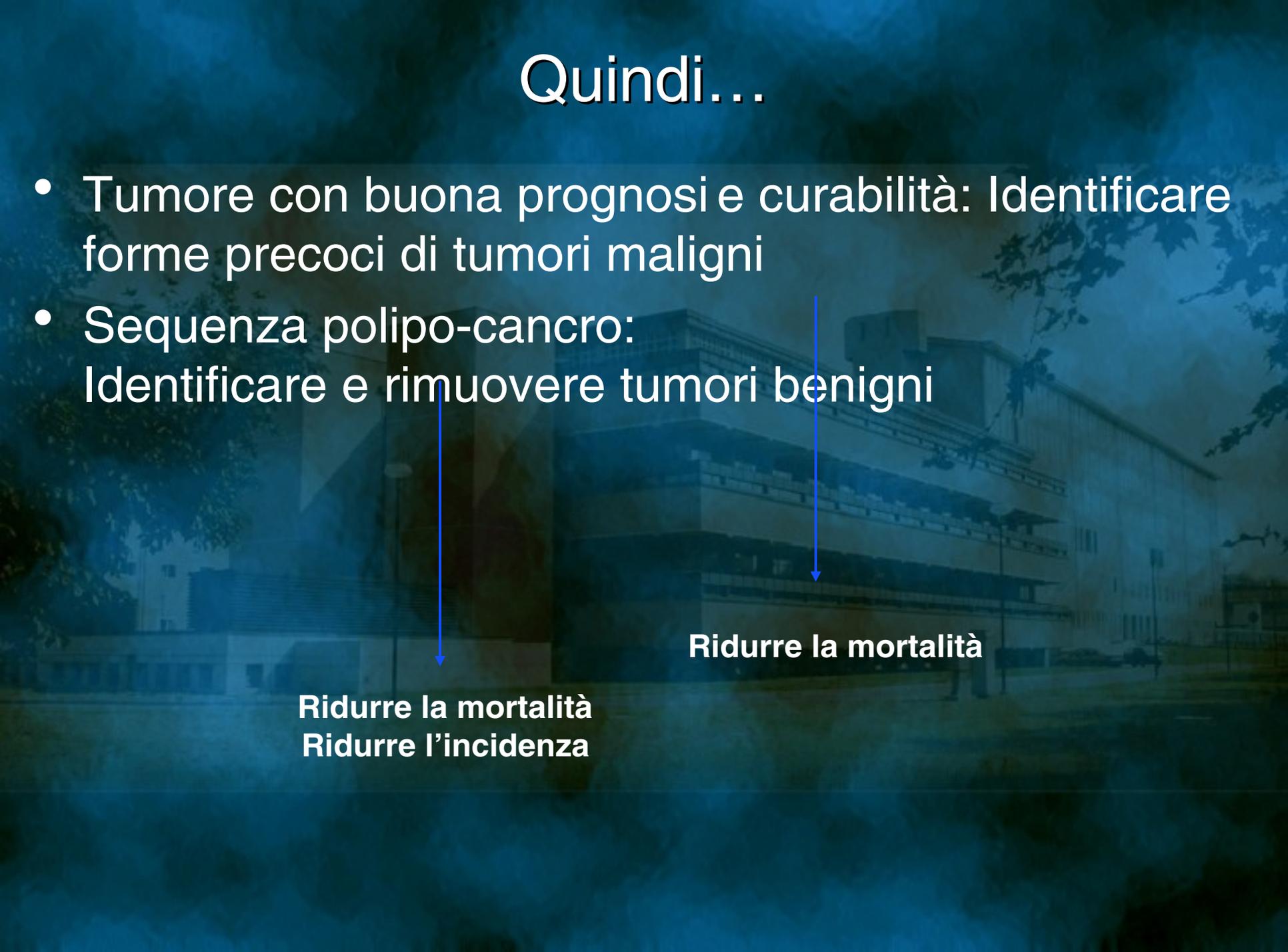
- B**
- All patients undergoing elective surgery for colorectal cancer should have preoperative imaging of the liver and chest.
  - In patients requiring emergency surgery intraoperative liver ultrasound or postoperative imaging is acceptable.

Intraoperative ultrasound is appropriate if a preoperative diagnosis of liver metastases would not alter the need for operative intervention. Preoperative imaging of primary rectal cancer may clarify operability and aid decisions regarding chemotherapy or radiotherapy delivered preoperatively (neoadjuvant chemo-irradiation).

**C** Complete colonic examination by colonoscopy, CT pneumocolon or barium enema should be carried out, ideally preoperatively, in patients with colorectal cancer.

# Quindi...

- Tumore con buona prognosi e curabilità: Identificare forme precoci di tumori maligni
- Sequenza polipo-cancro: Identificare e rimuovere tumori benigni

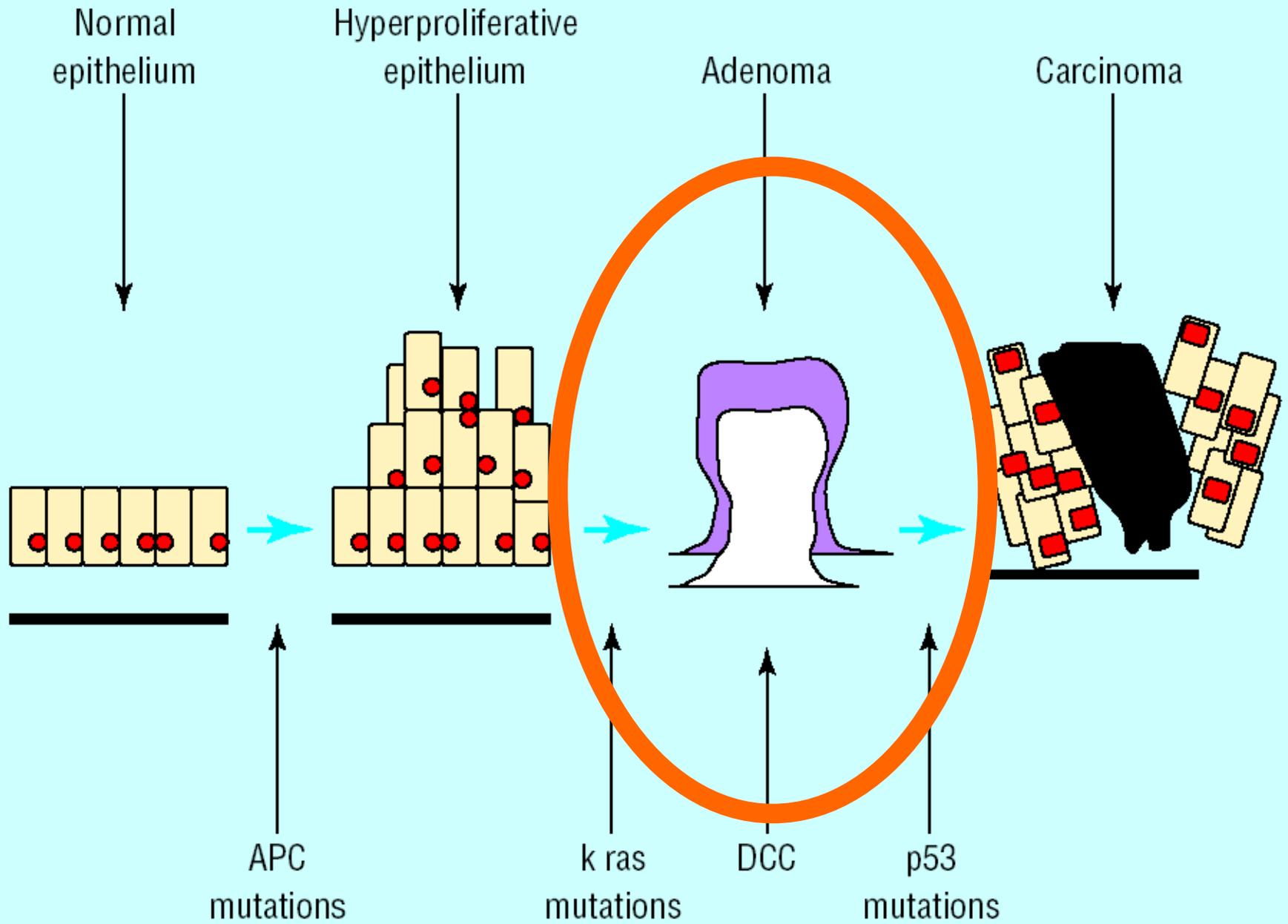


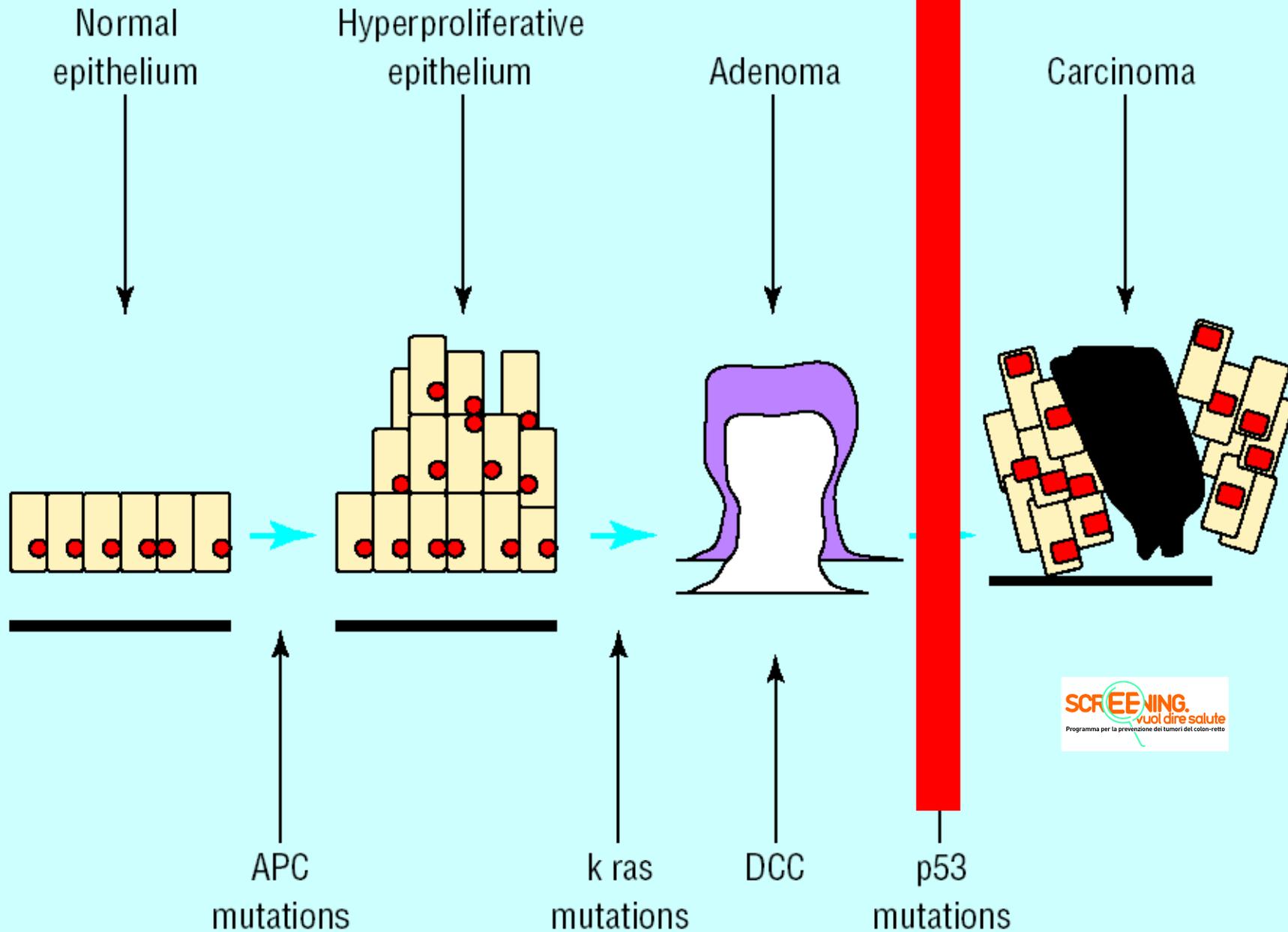
Ridurre la mortalità  
Ridurre l'incidenza

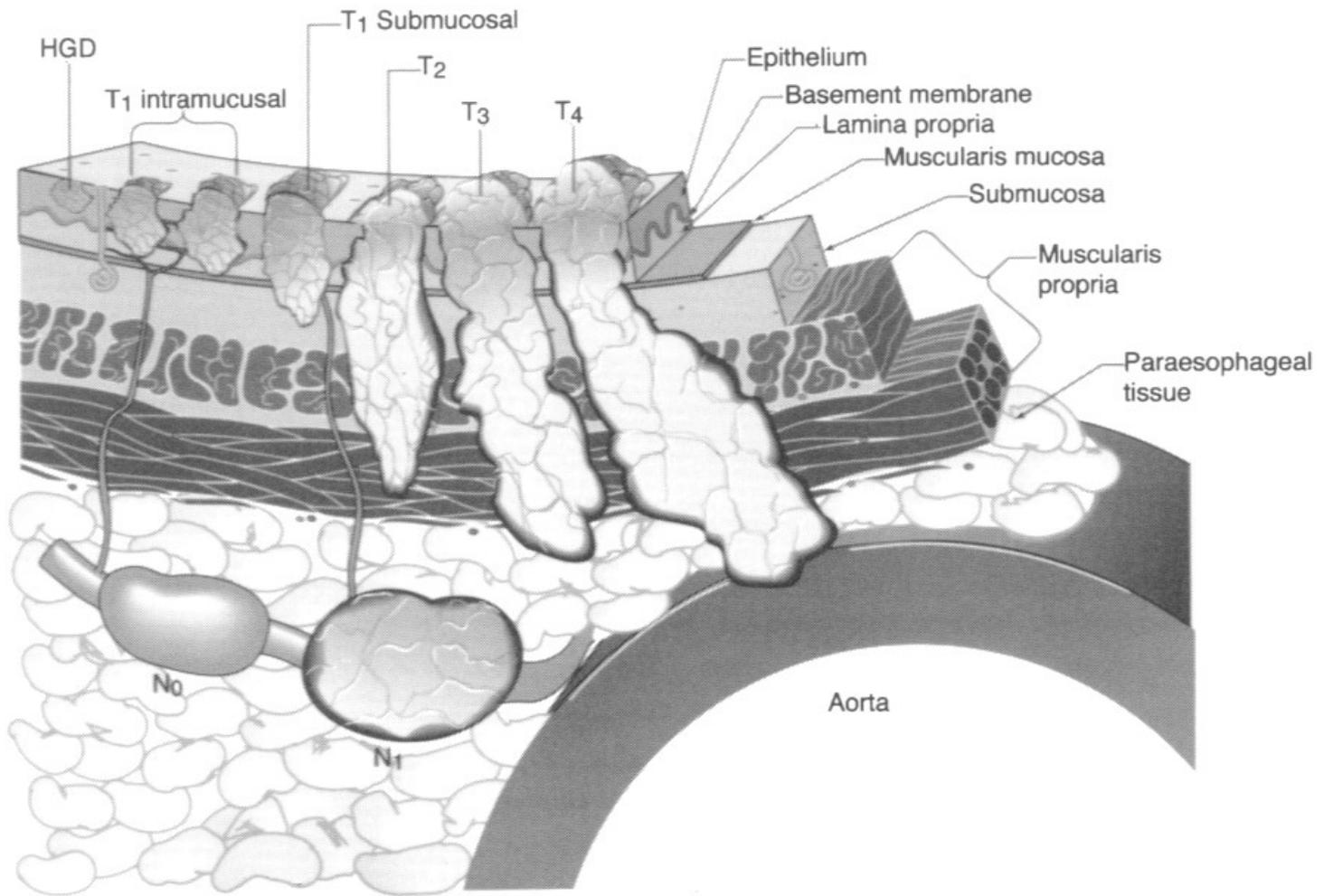
Ridurre la mortalità

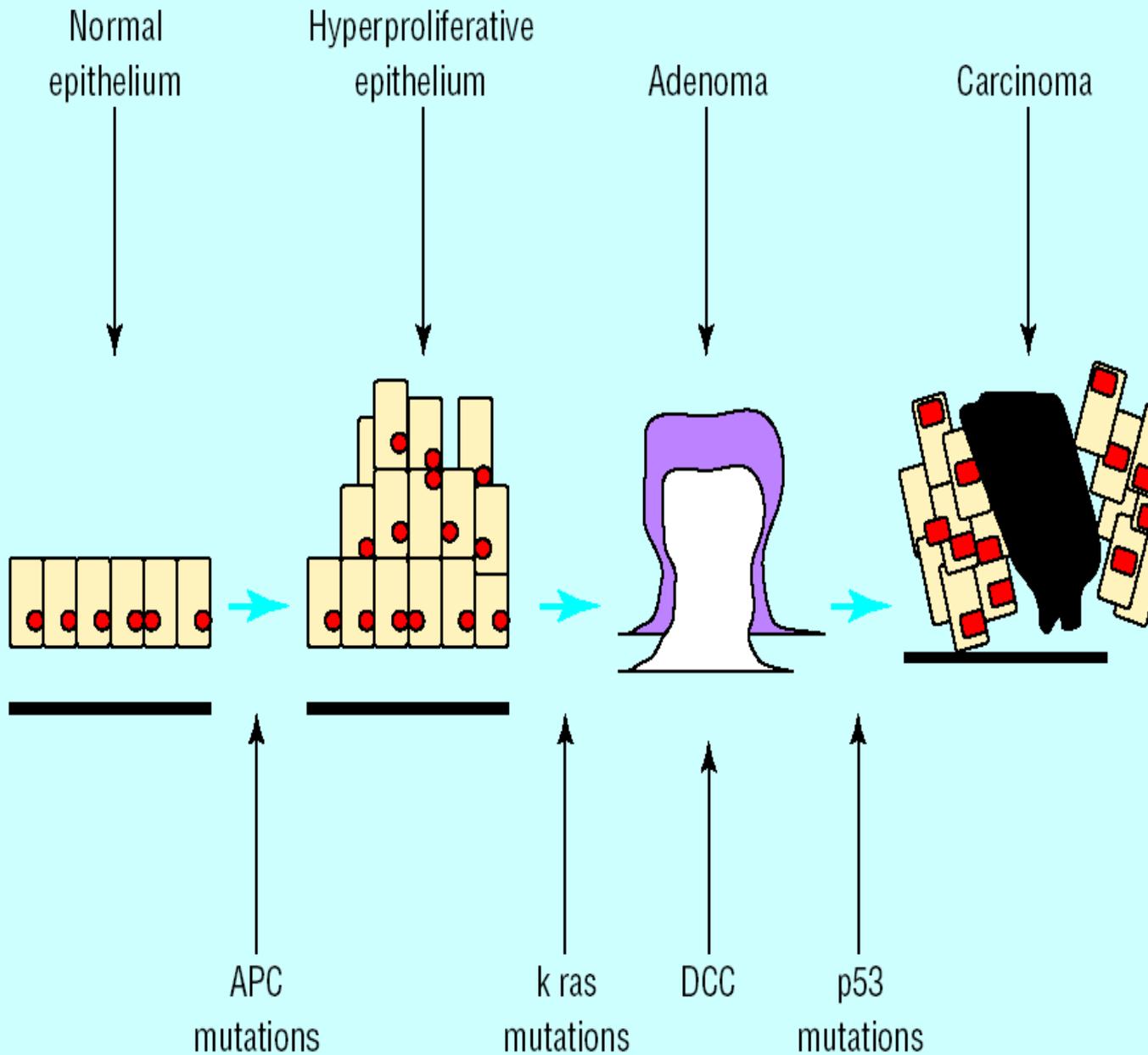
# *Un'ide a di...*

- *Frequenza (incidenza, prevalenza)*
- *Storia naturale:  
la sequenza polipo-cancro*
- *I fattori di rischio:*
  - *L'ambiente*
  - *La familiarità-ereditarietà*
- *La diagnosi, le cure*
- ***Le possibilità di prevenzione -  
diagnosi precoc e: lo screening***

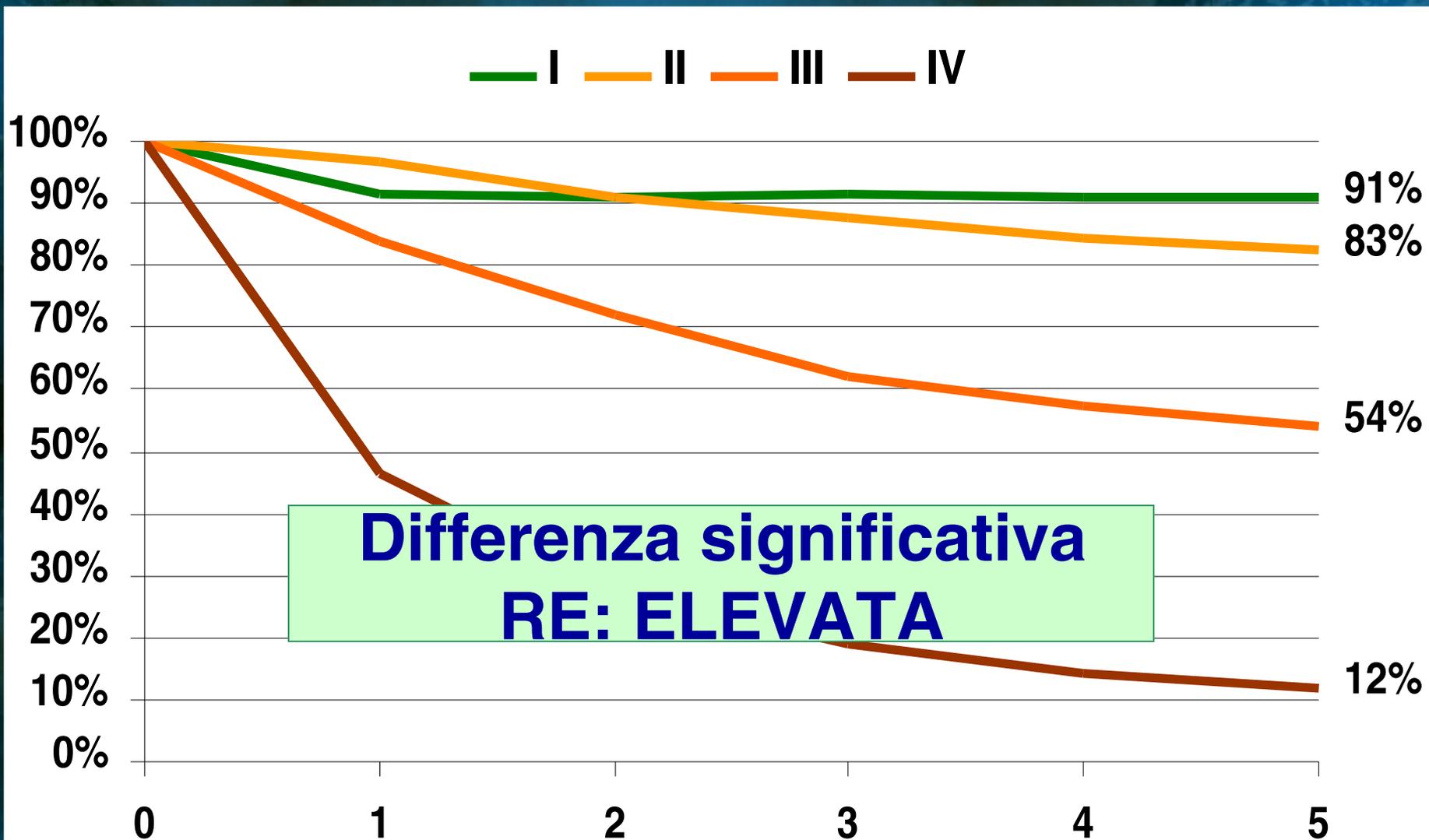








## SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI: per stadio



# Lo screening

MINISTERO SANITARIO REGIONALE  
PUGLIA



**La linea giusta è prevenire.**

Partecipa al programma di screening per la prevenzione del tumore del colon-retto. Il programma è rivolto a donne e uomini dai 50 ai 74 anni. Il test proposto è semplice e gratuito. Rispondi presto su invito della tua Azienda USL.

**SCREENING**  
AL COLON-RETTO

Ministero della Sanità | Regione Puglia | Azienda USL



To screen

# Gli approcci disponibili

Ministero Sanità Ministero della Salute

La linea giusta è prevenire.

Partecipa al programma di screening per la prevenzione dei tumori del collo-utero. Il programma è rivolto a donne e uomini dai 30 ai 69 anni. Il test proposto è semplice e gratuito.

Rispondendo anche tu all'invito della tua Azienda USL.

SCREE-ING  
Screening per il Collo-utero

Ministero Sanità Ministero della Salute

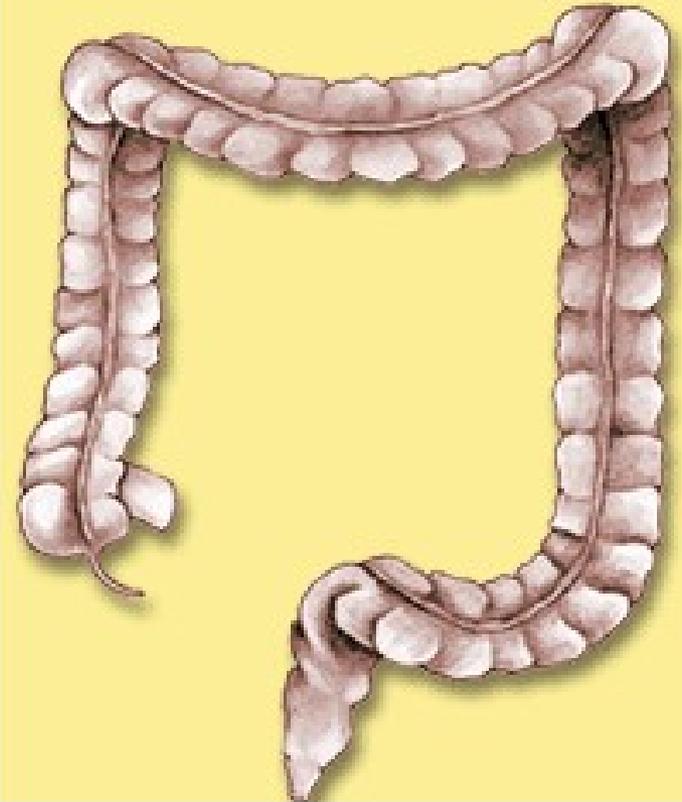
Azienda USL

ASST



## **COLONOSCOPY**

Slender tool with light and camera examines the entire length of colon



# FOBT E "FIT"

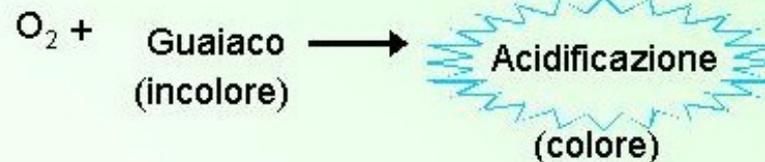
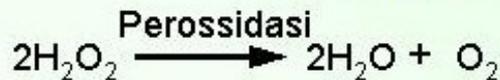
Test 1° livello



## IL TEST DEL PASSATO METODO CHIMICO (GUAIACO)

- Utilizza un agente chimico che reagisce con l'attività perossidasi dell'emoglobina (Hb). La reazione è influenzata dalle sostanze non-emoglobiniche, presenti nelle feci, con attività perossidasi (carne, vegetali - soprattutto spinaci-, acido ascorbico) = falsi positivi. Per ridurre il rischio di risultati falsi positivi è necessaria una dieta pre-test
- Metodo chimico non è in grado di distinguere le Hb, viene rilevata ogni forma di emorragia (bocca, gengive, stomaco)
- Nei programmi di screening effettuati con un test al guaiaco, il rapporto costo/effetto è alto poiché, verificandosi molti falsi positivi, sono necessarie numerose indagini supplementari di costo elevato

### PRINCIPIO DEL TEST CHIMICO



# FOBT E "FIT"

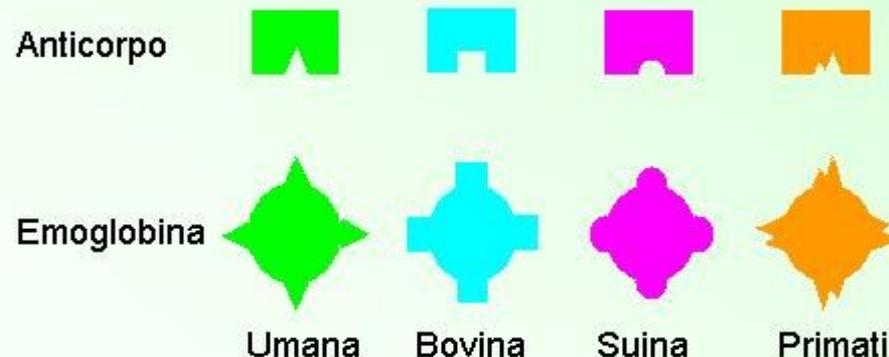
Test 1° livello



## IL TEST DEL PRESENTE (METODO IMMUNOLOGICO)

- I metodi immunologici reagiscono con Hb A<sub>0</sub> umana (A<sub>0</sub> si trova nel 92% dell'emoglobina umana ed indica un Hb normale). Elevata specificità
- Sanguinamenti della parte alta del tratto digestivo normalmente forniscono risultati negativi con test immunologici, grazie alle modifiche del Hb apportate da acidi ed enzimi digestivi.
- Non è necessaria nessuna dieta pre-test perché il cibo contenente emoglobina animale, come la carne o batteri, enzimi, farmaci e vegetali con attività perossidasi non interferiscono con i risultati.

### PRINCIPIO DEL TEST IMMUNOLOGICO



ALFA WASSERMANN

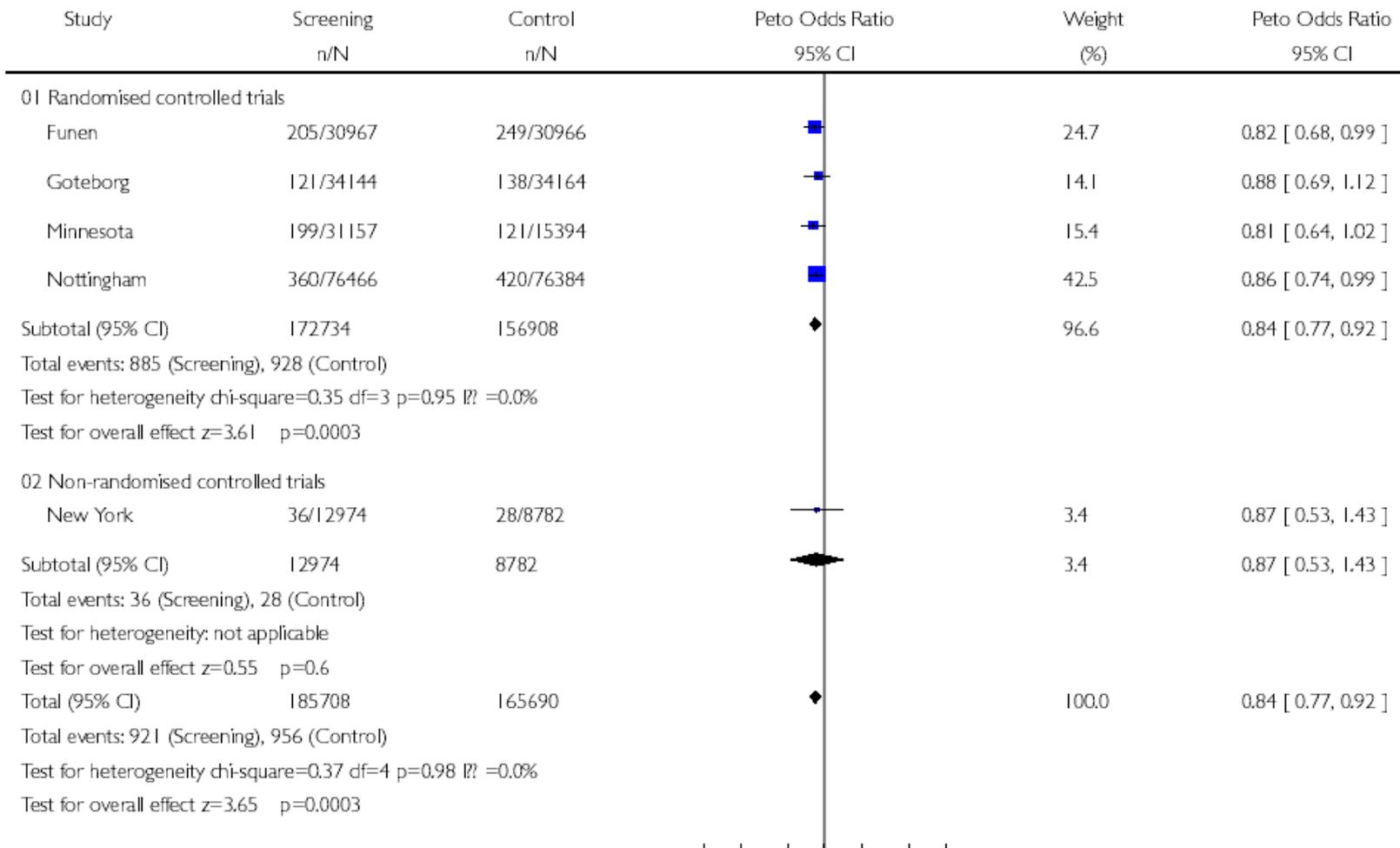
DIAGNOSTICA

## Analysis 01.01. Comparison 01 All Hemocult screening programs Vs Control, Outcome 01 Colorectal cancer mortality

Review: Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult

Comparison: 01 All Hemocult screening programs Vs Control

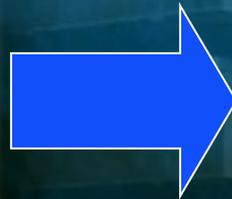
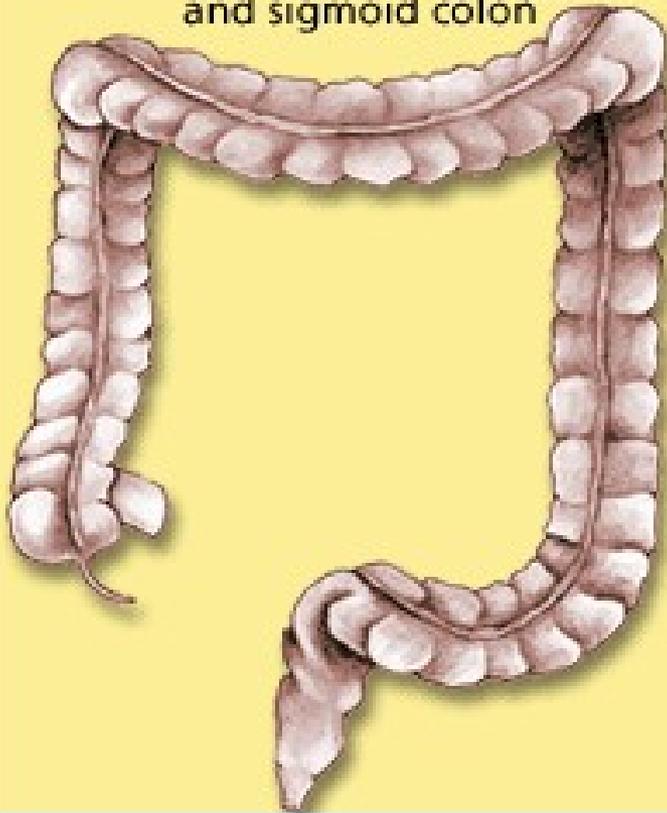
Outcome: 01 Colorectal cancer mortality



**Riduzione della mortalità dal 15 al 33%**

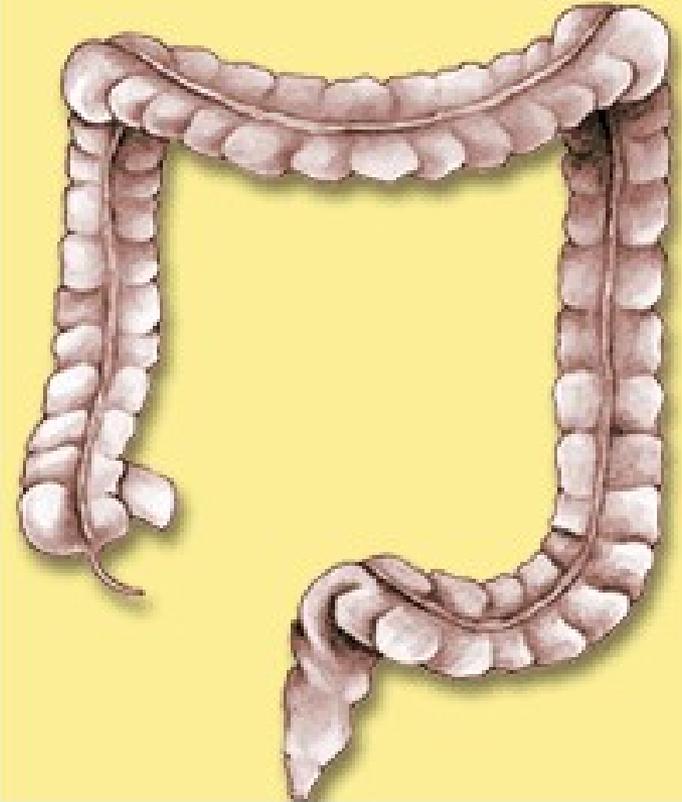
## **SIGMOIDOSCOPY**

Slender tool with light and camera examines the descending colon and sigmoid colon



## **COLONOSCOPY**

Slender tool with light and camera examines the entire length of colon



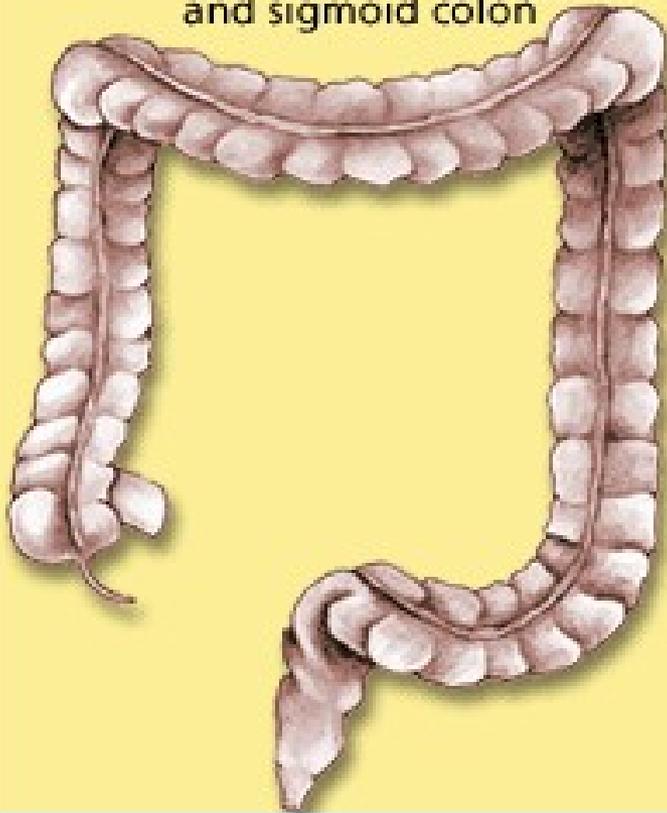
# Sigmoidoscopia

- Il 65-70% dei tumori sono localizzati nel retto-sigma
- La presenza di tumori o polipi nel retto-sigma aumenta la probabilità di tumori o polipi al colon destro
- No evidenze di grado A  
(grossi RCTs, end point mortalità)

Riduzione della mortalità del 60%

## SIGMOIDOSCOPY

Slender tool with light and camera examines the descending colon and sigmoid colon



- Limitatezza
- Invasività
- Evidenze

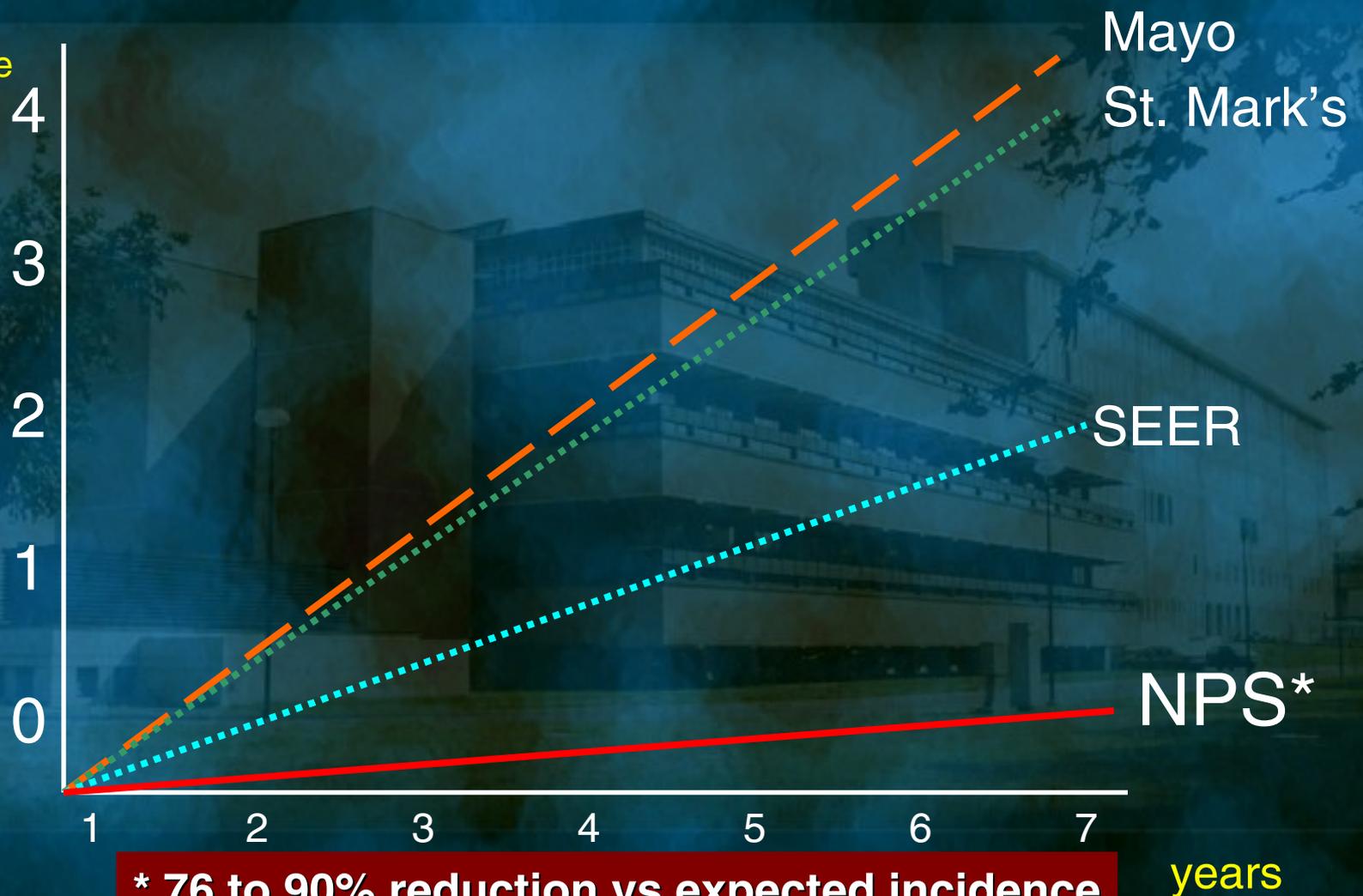
# Colonscopia

- Gold standard diagnostico
- No evidenze di grado A
- Fattibilità - accettabilità

Riduzione della mortalità del 70-80% (90?)

# The National Polyp Study

Cumulative  
% incidence  
cancer



\* 76 to 90% reduction vs expected incidence

years



## COLONOSCOPY

Slender tool with light and camera examines the entire length of colon



- Invasività
- Evidenze
- Fattibilità/  
sostenibilità

*Raccomandiamo che gli uomini e le donne di età superiore ai 50 anni aderiscano allo screening dei tumori del colon-retto.*

•Scientific Review

•JAMA 2003; 289 : 1288-1296

*... al momento non esiste uno screening ideale per il cancro del colon-retto*

# Lo screening per noi

- Intervento di sanità pubblica
- Chiamata attiva
- Criteri di selezione
- Equità da garantire
- Qualità da garantire
- Percorso da garantire
- Monitoraggio degli esiti
- Miglioramento

# SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

## Approccio in Italia

