



Article Original

Les Cancers Gynécologiques en Pratique Oncologique à Lomé

Gynecological cancer in oncology practice in Lomé

Ablavi Adani-Ifè¹, Ayi Amavi², Damigou Sambiani², Kwamé Doh³, Koffi Amégbor³.

RÉSUMÉ

Introduction. Les cancers gynécologiques constituent un problème majeur de santé publique dans le monde. L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des cancers gynécologiques en pratique oncologique à Lomé et d'en étudier les aspects épidémiologiques et histo-cliniques. **Méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cancers gynécologiques reçus en oncologie entre le 1^{er} Janvier 2016 et le 31 Décembre 2021. **Résultats.** Au total 202 cas de cancers gynécologiques ont été enregistrés. L'âge moyen des patientes était de 54 ans avec des extrêmes de 20 et 88 ans. Les cancers les plus fréquents étaient le cancer du col utérin (n=88 ; 43,6%), du corps utérin (n= 57 ; 28,3%) et de l'ovaire (n= 35 ; 17,4%). Le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent dans le cancer du col (n= 86 ; 97,7%) tandis que les cancers du corps de l'utérus étaient majoritairement des adénocarcinomes (n= 46 ; 80,7 %). Tous les cancers de la vulve et du vagin étaient des carcinomes épidermoïdes et la majorité des cancers de l'ovaire était des tumeurs épithéliales (n= 29 ; 82,9%). Les deux-tiers des patients ont été diagnostiqué à un stade avancé (stade III et IV) (n= 134 ; 66,3%). **Conclusion.** Les cancers gynécologiques sont fréquents dans notre pratique et majoritairement diagnostiqués à un stade tardif. Cette étude souligne la nécessité d'une détection précoce de ces affections afin d'améliorer le pronostic des patientes.

¹ Service d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio, Lomé-Togo
² Service de chirurgie, Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio, Lomé-Togo
³ Service d'anatomie pathologique, Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio, Lomé-Togo

Auteur correspondant : Ablavi Adani-ifè
 E-mail : solangeadaniife@yahoo.fr

Mots clés : cancers gynécologiques, oncologie, Lomé

Keywords : Gynecologic cancers, oncology, Lomé

ABSTRACT

Introduction. Gynecological cancers are an important public health problem worldwide. The objective of this study was to describe the epidemiological, clinical, and histopathological features of gynecological cancer in clinical oncology practice in Lomé. **Methods.** This was a retrospective study of histopathological confirmed gynecological malignancies conducted in the department of oncology from January 2016 to December 2021. **Results.** A total of 202 cases were identified. The mean age of patients was 54 years [range 20-88 years]. The most common gynecological malignancy was cervical cancer (n=88 ; 43.6%), followed by uterine corpus cancer (n= 57 ; 28.3%) and ovarian cancer (n= 35 ; 17.4%). The most common histopathological diagnosis of cervical cancer was squamous cell carcinoma (n= 86 ; 97.7%) while most corpus uterine cancers were endometrioid adenocarcinoma (n= 46 ; 80.7 %). Vulval and vagina cancers were squamous cell carcinoma and the majority of ovarian cancers were epithelial tumours (n= 29 ; 82.9%). Two-thirds of patients were diagnosed at the advanced stage (stage III et IV) (n= 134 ; 66.3%). **Conclusion.** Gynecologic cancers are common in our practice. This study emphasizes the necessity of early detection of these diseases to improve prognostic and patient survival.

POINTS SAILLANTS DE L'ÉTUDE

Ce qui est connu du sujet

Chaque année, l'Afrique enregistre plus d'un million de nouveaux cas de cancers gynécologiques et plus de 700 mille décès. Au Togo, peu d'études sont disponibles malgré l'existence d'un registre du cancer.

La question abordée dans cette étude

La fréquence des cancers gynécologiques, les types histologiques et les aspects cliniques à Lomé.

Ce que cette étude apporte de nouveau

Les cancers gynécologiques constituent le 3^{ème} type de cancer le plus fréquent après le cancer du sein et les cancers digestifs (40 cas par an). Les localisations les plus fréquentes sont le col utérin (carcinome épidermoïde), l'endomètre (adénocarcinome) et l'ovaire (tumeurs épithéliales). Trois quarts des patients arrivent à un stade avancé.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

L'étude souligne la nécessité d'une sensibilisation de la communauté et d'un programme de dépistage.

INTRODUCTION

Le cancer est un problème majeur de santé publique partout dans le monde. En 2020, l'Afrique a enregistré 1,1 million de nouveaux cas de cancers et plus de 700 milles décès dus à ce fléau [1]. Le cancer constitue aujourd'hui la 5^{ème} cause de décès en Afrique [2]. Les cancers gynécologiques regroupent les cancers du col et du corps de l'utérus, de l'ovaire, de la vulve, du vagin, de la trompe de Fallope et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles [3]. Leur distribution et leur fréquence varient selon les régions du monde mais elles constituent l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde [4]. La connaissance des caractéristiques de ces affections au sein des populations est un atout dans la mise en œuvre des stratégies de prévention et de contrôle du cancer. Cependant au Togo, peu d'études sont disponibles sur les cancers gynécologiques [5] et bien qu'il existe, le registre du cancer n'est pas fonctionnel.

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des cancers gynécologiques en pratique oncologique à Lomé et d'étudier les aspects épidémiologiques et histocliniques de ces affections.

PATIENTES ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cas de cancers gynécologiques reçus dans le service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio de Lomé et en cabinet privé entre le 1^{er} Janvier 2016 et le 31 Décembre 2021. Le diagnostic a été confirmé par une étude histologique soit sur des prélèvements biopsiques soit sur des spécimens chirurgicaux. Les dossiers de cas sans confirmations histologiques ont été exclus des analyses statistiques. Les variables étudiées étaient la fréquence, l'âge, le status

ménopausique, les antécédents familiaux de cancer, le site topographique du cancer, le type histologique, les manifestations cliniques, le stade au diagnostic selon la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20.

RÉSULTATS

Aspects épidémiologiques

Parmi les 1431 cas de cancers reçus durant notre période d'étude, un total de 238 cas de cancers gynécologiques a été enregistré soit une fréquence globale de 16,63%.

Durant cette période, les cancers gynécologiques ont constitué le 3^{ème} type de cancer le plus fréquent après le cancer du sein et les cancers digestifs. La fréquence annuelle moyenne était de 40 cas. Trente-six dossiers de patientes sans confirmation histologique ont été exclus. Nos résultats ont ainsi porté sur 202 patientes ayant présenté un cancer gynécologique histologiquement prouvé.

L'âge moyen des patientes était de 54 ans avec des extrêmes de 20 et 88 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de [60-70[, (n = 51 ; 25,2%). La majorité des patientes (n=137 ; 67,7%) avait un âge compris entre 40 et 69 ans. Seulement 5% des patients (n=10) avaient moins de 30 ans. La moyenne d'âge la plus élevée (60,3 ans) a été observée chez les patientes présentant un cancer du corps de l'utérus tandis que plus du tiers des patientes ayant présenté un cancer du col de l'utérus avait moins de 50ans. Les cancers gynécologiques les plus fréquents chez les femmes de moins de 30 ans étaient les cancers de l'ovaire (n=4 ; 40%) et le choriocarcinome (n= 6 ; 60%). Le tableau I montre la distribution des patientes selon les tranches d'âge et l'organe atteint.

Tableau I : Distribution des patientes selon les tranches d'âge et l'organe atteint.

	Col de l'utérus N=88	Corps de l'utérus N=57	Ovaire N=35	Vulve N=7	Vagin N=4	Trompe de Fallope N=1	TTG N=10	Total N=202
Tranche d'âge	n	n	n	n	n	n	n	n(%)
[20-30[4				6	10 (5)
[30-40[10	2	8				4	24 (11,9)
[40-50[23	5	5	3	2	1		39 (19,3)
[50-60[18	17	9	2	1			47 (23,2)
[60-70[22	21	6	1	1			51 (25,2)
[70-80[12	12	2					26 (12,9)
[80-90[3		1	1				5 (2,5)
Age moyen	55,3	60,3	48,6	55,4	50		28,7	
Extrêmes	[31-86]	[35-79]	[20-88]	[41-80]	[40-62]		[20-37]	
TTG : tumeurs trophoblastiques gestationnelles								

Plus de la moitié des patientes (n=118 ; 58,4%) étaient en ménopause au diagnostic, une multiparité (≥ 3 enfants) a été observée chez 125 patientes (61,9%) et 7 patientes (3,5%) avaient un antécédent familial de cancer. Les autres caractéristiques socio-démographiques des patientes sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Autres caractéristiques sociodémographiques des patientes	
	Effectif (%)
Statut ménopausique	
Ménopausée	118 (58,4)
Non ménopausée	84(41,6)
Parité	
0 enfant	25 (12,4)
1-2 enfants	53 (26,2)
3-4 enfants	70(34, 6)
≥5 enfants	54(26,8)
Antécédent familial de cancer	
Oui	7(3,5)
Non	195 (96,5)
Site topographique	
Col	88 (43,6)
Corps de l'utérus	57 (28,3)
Ovaire	35 (17,4)
Vulve	7 (3,2)
Vagin	4 (2)
Trompe	1 (0,5)
Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles	10 (5)

Aspects histo-cliniques

Selon le site topographique, les cancers du col de l'utérus (n=88 ; 43,6%), étaient les plus fréquents suivis des cancers du corps de l'utérus (n= 57 ; 28,3%) puis des cancers de l'ovaire (n= 35 ; 17,4%). Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été observées chez 5 % des patientes ; les cancers de la vulve (3,2%), du vagin (2%) et de la trompe (0,5%) étaient plus rares.

Le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent dans le cancer du col (n= 86 ; 97,7%) tandis que les cancers du corps de l'utérus étaient majoritairement des adénocarcinomes (n= 46 ; 80,7%). Tous les cancers de la vulve et du vagin étaient des carcinomes épidermoïdes et la majorité des cancers de l'ovaire était des tumeurs épithéliales (n= 29 ; 82,9%). La distribution des patientes selon le type histologique par organe atteint est résumée dans le tableau III.

Les saignements anormaux (spontanés ou post coïtaux) et les métrorragies post ménopausiques étaient le motif de consultation le plus fréquent dans les cancers du col et du corps de l'utérus tandis que les douleurs pelviennes, les masses pelviennes et la distension abdominale ont été le mode de présentation le plus fréquents des cancers de l'ovaire.

Les deux-tiers des patients ayant présenté un cancer gynécologique ont été diagnostiqué à un stade avancé (stade III et IV) de leur maladie (n= 134 ; 66,3%). (Tableau IV)

Tableau III : Distribution des patientes selon le type histologique par organe atteint		
Site topographique	Type histologique	Effectif (%)
Col de l'utérus (n=88)	Adénocarcinome	2(2,3)
	Carcinome épidermoïde	86(97,7)
Corps de l'utérus (n=57)	Adénocarcinome	46(80,7)
	Carcinome épidermoïde	3(5,3)
	Carcinosarcome	4(7)
	Léiomyosarcome	2(3,5)
	Sarcome endométrial	2(3,5)
Ovaire (n=35)	Tumeurs épithéliales	29(82,9)
	Cystadénocarcinome séreux	18(51,4)
	Cystadénocarcinome mucineux	7(20)
	Tumeurs séreux borderline	3(8,6)
	Carcinome à cellules claires	1(2,9)
	Tumeur des cordons sexuels	2(5,7)
	Tumeur de la granulosa	
	Tumeurs germinales	4(11,4)
	Téatome immature	2(5,7)
	Téatome mixte	2(5,7)
Vulve (n=7)	Carcinome épidermoïde	7(100)
Vagin (n=4)	Carcinome épidermoïde	4(100)
Trompe (n=1)	Adénocarcinome	1(100)
Tumeur trophoblastique gestationnelle (n=10)	Choriocarcinome	10(100)

Tableau IV : Distribution des patientes selon le stade et par organe atteint

	Col l'utérus n=88	de Corps l'utérus n=57	de Ovaire n=35	Vulve n=7	Vagin n=4	Tromp e n=1	TTG n=10	Total N=202
Stade localisé (Stade I et II)	13 (14,8)	16 (28)	8 (22,8)	1(14,3)	2 (50)		8 (80)	48 (23,8)
Stade avancé (stade III et IV)	64(72,7)	36 (63,2)	23 (65,7)	6(85,7)	2 (50)	1 (100)	2(20)	134 (66,3)
ND	11 (12,5)	5(8,8)	4 (11,5)					20 (9,9)

Selon le type de cancer, près des trois-quarts des patientes (n=64) ayant présenté un cancer du col avait été diagnostiqués au stade III-IV tandis que la majorité des patientes (n=8 ; 80%) ayant présenté un choriocarcinome avait une maladie localisée diagnostiquée au stade I-II. Dans le cancer du corps de l'utérus, seulement 28 % des patientes (n=16) ont présenté une maladie localisée et près des deux-tiers des patientes ayant un cancer de l'ovaire (n= 23 ; 65,7%) avait une maladie avancée (stade III-IV).

DISCUSSION

Notre étude a porté sur l'analyse des données épidémiologiques et histo-cliniques des cancers gynécologiques vus en pratique oncologique à Lomé sur une période de 6 ans (2016-2021).

Durant cette période, les cancers gynécologiques ont représenté le 3^{ème} type de cancer le plus fréquent avec une fréquence globale de 16,6%. La fréquence annuelle moyenne observée était de 40 cas. Cette fréquence est similaire à celle de 44 cas annuel rapportée par Amégbor et al [5] dans une étude faite au laboratoire d'anatomie pathologique à Lomé mais plus élevée que la fréquence annuelle de 34,2 cas observée par Kemo et al à Yaoundé au Cameroun [6].

L'âge moyen des patientes était de 54 ans. La même moyenne d'âge a été retrouvée dans la série de Al Mohammadi en Arabie Saoudite [7]. Cette moyenne d'âge est bien plus élevée que celle rapportée au Bénin [8], au Sénégal [9], et à Calabar au Nigéria [10] où l'âge moyen des patientes était inférieur à 50 ans. Cependant comme rapporté au Ghana [11], près de 70% des patientes ayant présenté un cancer gynécologique dans notre série avait un âge compris entre 40 et 69 ans.

La distribution des cancers gynécologiques varie selon les régions du monde. Comme rapporté dans la plupart des pays de la région subsaharienne [12], le cancer du col de l'utérus a été le 1^{er} cancer gynécologique dans notre série. Ce cancer a été observé chez 43,6% de nos patientes avec un âge moyen de 55 ans à la présentation. La grande proportion des cancers du col de l'utérus chez nos patientes peut s'expliquer par l'absence d'un programme de dépistage de ce cancer et de la vaccination contre le papilloma virus humain dans notre pays. La proportion retrouvée est proche de celle rapportée en Ethiopie (46%) [4] et au Sénégal (47,3%) [9] mais beaucoup moins élevée que les taux observés au Ghana (57,8%) [11], au Nigéria (59%) [10] et dans les séries indiennes [13,14]. La moyenne d'âge à la présentation des patientes ayant un cancer du col était de 55 ans, ce qui est légèrement élevée par rapport à la moyenne d'âge de certaines séries

africaines [4, 8, 11, 15, 16], toutefois plus du tiers de ces patientes avait moins de 50 ans. La majorité des cancers du col était des carcinomes épidermoïdes, ce constat est en accord avec les données de la littérature [3, 5, 6, 15]. Les cancers du corps de l'utérus sont les cancers gynécologiques les plus fréquents chez les femmes dans les pays développés [17]. Ils sont souvent l'apanage de la femme âgée ménopausée. Dans notre série, le cancer du corps de l'utérus a été le 2^{ème} cancer gynécologique le plus fréquent avec une prévalence de 28,3%. Ce résultat est similaire à celui d'Omotoso à Calabar au Nigeria [10] où le cancer du corps de l'utérus était également le 2^{ème} cancer gynécologique le plus fréquent mais avec une proportion de 21%. Sur le plan histologique, comme déjà rapporté dans plusieurs séries [3, 5, 6, 15], nous avons noté une prédominance des adénocarcinomes.

Dans sa série au Pakistan, Mohyuddin [18] a noté une prépondérance des cancers de l'ovaire. Les mêmes résultats ont été rapportés par Khaniya et al au Népal [3]. Cependant dans notre série comme dans celle d'Omotoso [10], le cancer de l'ovaire a été le 3^{ème} cancer gynécologique le plus fréquent tandis qu'il figurait en 2^{ème} position dans les séries ghanéenne [11] et éthiopienne [4]. Les cancers de l'ovaire représentent l'un des problèmes les plus difficiles de la pathologie gynécologique en raison de leur diagnostic à un stade souvent tardif et de leur mauvais pronostic. Ce diagnostic tardif s'explique par l'absence de symptômes dans les stades précoces et la localisation anatomique profonde et relativement peu accessible des ovaires. Tel que rapporté dans d'autres séries [4,15, 16] ; les tumeurs épithéliales ont été le type histologique le plus fréquent dans les cancers de l'ovaire chez nos patientes. Les tumeurs germinales (11,4%) et celles des cordons sexuels (5,7%) étaient peu fréquentes. Dans notre série, les maladies trophoblastiques gestationnelles ont constitué le 4^{ème} cancer gynécologique le plus fréquent et étaient dominées par le choriocarcinome. Comme dans la série de Nkyekyer an Ghana [11], ces tumeurs ainsi que les cancers de l'ovaire étaient les cancers gynécologiques les plus fréquents chez les femmes de moins de 30ans.

Le cancer de la vulve a été retrouvé chez 3% de nos patientes. Nos résultats sont superposables à ceux de Sando à Yaoundé au Cameroun [15]. Le cancer du vagin (2%) et de la trompe de Fallope (0,5%) étaient plus rares. Les cancers de la vulve et du vagin étaient tous des carcinomes épidermoïdes. La rareté de ces cancers et le type histologique retrouvé concordent avec les résultats rapportés dans plusieurs autres séries dans le monde [7,8, 13, 15,17].

Les manifestations cliniques des cancers gynécologiques chez nos patientes sont similaires aux données de la littérature [13,18]. Dans notre série, la majorité des femmes (66%) ont été diagnostiquées à un stade avancé, contrairement au Népal [3] où 71% des patientes avaient présenté un cancer gynécologique diagnostiqué à un stade précoce. Ce diagnostic tardif s'explique par le retard de consultation souvent observé dans nos populations, les barrières culturelles et l'utilisation fréquente de traitement traditionnel avant l'arrivée à l'hôpital. Ce diagnostic tardif des cancers gynécologiques réduit les options de traitement et impacte négativement le taux de survie des patientes

CONCLUSION

Les cancers gynécologiques sont fréquents dans notre pratique. Ils sont dominés par les cancers du col, du corps de l'utérus et de l'ovaire et sont majoritairement diagnostiqués à un stade tardif. Cette étude souligne la nécessité d'une sensibilisation des populations sur les facteurs de risques de ces cancers et de la mise en place de programme de dépistage et de détection précoce de ces affections afin d'améliorer le pronostic des patientes.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

A. Adani-Ifè a conçu l'étude, mené la phase de collecte des données et a rédigé le manuscrit. A. Amavi, D. Sambiani, K. Doh, K. Amégbor ont contribué à la correction du manuscrit.

Conflits d'intérêts

Aucun

RÉFÉRENCES

- Sharma R, Aashima, Nanda M, Fronterre C, Sewagudde P, Ssentongo AE, et al. Mapping Cancer in Africa: A Comprehensive and Comparable Characterization of 34 Cancer Types Using Estimates from GLOBOCAN 2020. *Front. Public Health.* 2022; 10: 839835. doi: 10.3389/fpubh.2022.839835
- Roth GA, Abate D, Abate KH. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392 :1736–88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Khaniya B. Histopathological Pattern of Gynecological Malignancies at Tribhuvan University Teaching Hospital, Nepal: A 3 years Study. *NMJ* 2021;4(1):442-5. DOI 10.3126/nmj.v4i1.37717
- Hailu HE, Mondul AM, Rozek LS, Geleta T. Descriptive Epidemiology of breast and gynecological cancers among patients attending Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Ethiopia. *PLoS ONE.* 2020 ;15(3) : e0230625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230625>
- Amégbor K, Alfa AK, Darré T, Napo-Koura GA, Akpadza K. Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers gynéco-mammaires au Togo. *Med Trop* 2011 ; 71 : 451-453
- Kemo ADD, Nkegoum B, Nangue C, Djuikwo F, Bitá'a LB, Tebeu PM. Histo-epidemiological aspects of gynecological and breast cancers at the University Teaching Hospital of Yaoundé. *PAMJ.* 2019; 33: 130. doi:10.11604/pamj.2019.33.130.18874
- Al mohammadi NH. The pattern of gynecological malignancies in Al-Madinah Al-Munawarah region, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2022 ; 43 (3) : 283-290 doi : 10.15537/smj.2022.43.3.20210888
- Hounkponou NFM, Brun L, Ahouingnan AY, Balle MC, Hodonou A, Koumbo M. Aspects épidémiologiques des cancers gynécologiques et mammaires au Bénin de 2005 à 2015. *Journal de la SAGO,* 2017 ; 18 (2),35-39
- Dem A, Traoré B, Dieng MM, et al. Gynaecological and breast cancers at the Dakar Cancer Institute. *Sante.* 2008; 18(1):25- 9.
- Omotoso AJ, Odusolu P, Ekpe EL, Okon U, Oshatuyi O. Gynaecological Malignancies in Calabar, Nigeria: A Tertiary Hospital Based Study. *ARJGO.* 2018; 1(1): 1-9. Article no. ARJGO.40743
- Nkyekyer K. Pattern of gynaecological cancers in Ghana. *East African Medical Journal* 2000; 77(10): 534-548.
- Jedy-Agba E, Joko WY, Liu B, Buziba NG, Borok M, Korir A, et al. Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *Br J Cancer.* 2020; 123:148–54. doi: 10.1038/s41416-020-0831-9
- Sarkar M, Konar H, Raut D. Clinico-pathological features of gynecological malignancies in a tertiary care hospital in Eastern India: importance of strengthening primary health care in prevention and early detection. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(6):3541-7.
- Ethirajan S, Mohanapriya D, Aarthi C. Study on pattern of gynaecological malignancies at Saveetha Medical College and Hospital, Tamil Nadu, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7: 3343-7
- Sando Z, Fouogue Tsuala J, Fouelifack Ymele FY, Fouedjio JH, Mboudou T, Essame Oyono J. Profil des cancers gynécologiques et mammaires à Yaoundé-Cameroun. *Pan Afr Med J.* 2014; 17:28.
- Osinachi IF, Adewole N, Isah AD, Abdullahi HI, Agida ET. Pattern of gynaecological malignancies in a Nigerian tertiary hospital. *Afr. J. Med. Health Sci.* 2020; 19(3): 29-35 DOI: 10.5897/AJMHS2019.0029
- Rahman MA, Siddika ST, Mazid MA. Gynaecological cancers in surgical specimens – A hospital based analysis. *Med. Today.* 2014;26(2):79-82.
- Mohyuddin S, Sultana N, Butt KA, Mohyuddin A. Patterns of gynaecological malignancies at a tertiary care hospital. *PJMHS* 2012; 6(1).