

UCSF

UC San Francisco Previously Published Works

Title

Analysis of Circulating Cell-Free DNA Identifies Multiclonal Heterogeneity of BRCA2 Reversion Mutations Associated with Resistance to PARP Inhibitors.

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/9rz5j6xq>

Journal

Cancer discovery, 7(9)

ISSN

2159-8274

Authors

Quigley, D
Alumkal, JJ
Wyatt, AW
[et al.](#)

Publication Date

2017-09-01

DOI

10.1158/2159-8290.cd-17-0146

Peer reviewed

&6+! *&3! !!

#VV-*F)6%/1&'! ?[k! *+! 61/(%/),! V-*(%/1! ,%\$, 1-(! 7%-<* -! 6. /%/)*\$(!)\$! 01\$1(!
-1^.)-15!+*-!34#!-1V%)-!<'!7*6*&*0*. (!-1, *6<)\$%)\$!a_ ; ; b!(. , 7!%(!! "#\$%&_ ; ; !
51+1,/(! , *\$+1-!('\$/71/),!&1/7%&)'!/*!: #; :!)\$7)<)/*-(!a: #; :)b!(. , 7!%(! *&%V%-)<!%\$5!
/%&%Q*V%-)<B! d\$! *8%-)%\$! * -! <-1%(! , %\$, 1-(! *&%V%-)< -1()(/%\$, 1! 7%(! <11\$!((* ,)%/15!
9)/7! _ ; ; ! -1(/*-%/)*\$&)\$, &. 5)\$0! <'!! "#\$%! 6. /%/)*\$(! -181-()*\$B! G71/71-! ()&%-!
61, 7%\$)(6(!*V1-%/1!)\$!V-*(%/1! , %\$, 1->%\$5! , * . &5!<1!51/1, /15!)\$!&^ .)5!<)*V()1(>)(!
. \$, &1%-B!_1-1>91!)51\$)+ '!! "#\$%-181-()*\$!6. /%/)*\$(!((* ,)%/15!9)/7! *&%V%-)<!%\$5!
/%&%Q*V%-)< -1()(/%\$, 1!)\$!V-*(%/1! , %\$, 1-!V%/)1\$/ (B! #\$\$\$' ()(! *+! ,) . &%)\$0! , 1&&2+-11!
34#!-181%&(!-181-()*\$!6. /%/)*\$(!71/1-*01\$1)/'! \$*/15)(, 1-\$%<&1!+-*6!%)\$0&1! (*&)5!
/. 6*-! <)*V('! %\$5! V*/1\$)%&&'! %&&*9(! 6*\$)/*-)\$0! +* -! /71! 161-01\$, 1! *+! : #; :)!
-1()(/%\$, 1B!

!

+! &! \$7\$, ! %) 4%+ "- , "4"3&, 3\$%

Z71!61, 7%\$)(6(!*+!, &)\$, %&!-1()(/%\$, 1!/*!: #; :)!)\$!34#2-1V%)-!51+),)1\$/!V-*(%/1!
, %\$, 1-!7%81!\$*/!<11\$!51(, -)<15B!_1-1!91!(7*9!! "#\$%-181-()*\$!6. /%/)*\$(!)\$!
V-*(%/1! , %\$, 1-!V%/)1\$/(!9)/7!61/(%/),!5)(1%(1!97*!5181&*V15!-1()(/%\$, 1!/*!
/%&%Q*V%-)<!%\$5!*&%V%-)<B!L. -/71-6*-1>91!(7*9!: #; :)!-1()(/%\$, 1!)(!7)07&! 6. &)/2
, &*%&>%\$5!/7%/!, +34#!%&&*9!(6*\$)/*-)\$0!+* -! : #; :)!-1()(/%\$, 1B!

!

", ! *) 1' 3! ") , %

T1\$! 97*! , %--'! 71/1-*Q' 0*. (! 51&1/1-)*. (! 01-6&)\$! 6. /%/)*\$(!)\$! ! "#\$%! %-1!
V-15)(V*(15!/*!%00-1()81!V-*(%/1! , %\$, 1-!a"2Eb! T1/(%/),! V-*(%/1!/. 6*-(!/7%/!
%-)(1!)\$!/71(1!V%/)1\$/(!+-1^ . 1\$/&'!&*(1!/71)-!-16%)\$)\$0!+. \$, /)*\$%&!! "#\$%&&1&1!aE>Hb!
N%, C! *+! +. \$, /)*\$%& 9)&5! /' V1! R; W#?!)(!((* ,)%/15! 9)/7! 51+1,/(!)\$! /71! -1V%)-! *+!
5*. <&12(/-%\$5!34#!<-1%C(!.)\$0!_ ; ; !%\$5!9)/7!%!, 7%- , /1-)(/),! 6. /%/)*\$%&!(V1, /- . 6!
aK>Mb!W1&&(!&%, C)\$0!_ ; ; !6. (/!-1V%)-!5*. <&12(/-%\$5!34#!<-1%C(!/7-* . 07!6*-1!1--*-2
V-*\$1!+*-6(! *+! 34#! -1V%)-! (. , 7!%(! \$*\$27*6*&*0*. (! 1\$5!S*)\$)\$0B! _ ; ; 251+),)1\$/!
/. 6*-(! (7*9!)\$, -1%(15!(1\$()/8)/'!/*!5-. 0(!(. , 7!%(!V&%/)\$. 6!(%&/(!%\$5!)\$7)<)/*-(! *+!
/71!34#!-1V%)-!V-*/1!)\$! : #; : "a: #; :)b!/7%/!)\$5. , 1!5*. <&12(/-%\$5!<-1%C(!<'!(/%&&)\$0!
-1V& , %/)*\$!+*-C(!%\$5!, % .)\$0!-1V& , %/)*\$!+*-C!, *&&V(1!aU>XbB!

!

?

!

: #; :)!%01\$/(>)\$, &. 5)\$0! *%V%-<!%\$5!/%&Q*V%-<>!)\$7<)/!: #; : !1\$Q' 6%/), !+. \$, /)*\$!
%\$5!/-%V!: #; : "!V-*/1)\$!*\$!5%6015!34#!a" [b! T. &)V&1!61, 7%)\$)(6(!*+!-1)(/,\$, 1!
/*! : #; :)! 7%81! <11\$! V-*V*(15! a-18)1915!)\$! I""mb! #6*\$0(!/ /71(1> (1, *\$5%-! !
-181-)*\$! 6. /%)*\$(!)\$! /71! ! "#\$89%! 01\$1(! 7%81! <11\$! %((*,)%/15! 9)/7! , &)\$, %&
-1)(/,\$, 1!/*!V&%)\$. 6!*-!*&V%-<!a"?2" Eb!_ *9181->/71!61, 7%)\$)(6!*+!-1)(/,\$, 1!)\$!
V-*/(1!,\$, 1->%\$5!/*! : #; :)!* /71-!/7%\$!*%V%-<>)(!. \$C\$*9\$B!

%

*\$+' #! +!

G1! (/ . 5)15! %! V%/)1\$/! aV%/)1\$/! "b! 97*! 7%-<* -15! %! 01-6&)\$1! ! "#\$%) 6. /%)*\$!
aVBJ"UM?n>, 7-"DfD?>X"E" [K! #>Zb! Z7)(! 6. /%)*\$!)\$/-*5. , 1(!%! V-16%/ . -1! (/V!
, *5*\$!)\$!! "#\$%1F*\$!"!<! , *\$81-)\$0!&' ()\$1! , *5*\$!a\$\$b!/*!(/V!, *5*\$!a: \$\$b!
/-. \$, %)\$0!/71!1\$, *515!V-*/1)\$!/-1()5. 1!VB"UM?B: %/1)\$!"!9%(!)\$)%&&!5)%0\$*(15!
9)/7!%Y&1%(*\$!K!&*, %&)Q15!V-*/(1!,\$, 1->%\$5!9%(!/-1%/15!9)/7!-%5)/)*\$/71-%V!
)\$! ?[[XB! _](! 5)(1%(1! (. <(1^ . 1\$/&'! -1, . --15! %\$5! V-*0-1((15! 51(V)/1! %! (1-1)! *+!
%\$5-*01\$25)-1, /15!/71-%V)1(>)\$, &. 5)\$0!)\$&. /%6)51>1\$Q%&. /%6)51>%\$5!%<)-/1-*\$1B!
d\$! A. \$! ?["E> 71! . \$51-91\$!/<)*V('! *+! %! <*\$! 61%(/%)(! %!(V%-!/*! %! -1(1%- , 7!
V-*/ , *%& %\$5! 9%(! /71\$! /-1%/15! 9)/7! /71! : #; :)! /%&Q*V%-<> /*! 97), 7! 7)(! 5)(1%(1!
)\$)%&&! -1(V*\$515B!Z71!: -* (/12PV1,)+, !#\$/)01\$a: P#b!*+: %/1)\$!"!51, -1%(15!+-*6!
"KBH?! %!/ %&Q*V%-<!)\$)/%)*\$!/*! %! %\$5)-! *+! [BK! %+/1-!/7-11! 6*\$7(!*\$! /-1%/61\$!
a489: ; <%=>b!_ *9181->%+/1-!(181\$!%\$5!%7%&+!6*\$7(!*+!/-1%/61\$/>-5)*0-%V7), !%\$5!
: P#! /1()\$0!(7*915!5)(1%(1!V-*0-1()*\$B!#!(1, *\$5!61%(/%/, !<)*V(' >/7)(!/)61!+-*6!
/71!&)81->9%(!* </%)\$15!%/!7)(!/)61B!

%

L)-(>) 91!V1-+*-615! 6. /%)*\$!%\$5! 34#! , *V'!\$. 6<1-!%\$%&')(!*\$! 34#! 1F/-%, /15!
+-*6!/71! V-12/%&Q*V%-<!%\$5! -1)(/,\$/! (*&)5!/. 6*-!<)*V()1(B! Z. 6*-! , *\$1\$/! 9%(!
1()6%/15! %! 0-1%/1-! /7%\$! K[K! <'! 7)(/*V%/7*&*0), %&! -18)19! *+! / . 6*-! (1, /)*\$(!
a489: ; <%=?b!%\$5!8%-)%\$/!%&&1&1!+-1^ . 1\$, ' !%\$%&') (B! G1!)51\$/+15!1F/1\$()81!01\$*612
9)51! &*(! *+! 71/1-*Q' 0*)/'! aNe_b! %\$5! /71! V-1(1\$, 1! *+! /71! R; W#2%((*,)%/15!
6. /%)*\$!)0\$%/. -1! /7-11! aKb! <*/7!)0\$%/. -1! 7%&&6%-C(! *+! _; ; ! 51+),)1\$, ' ! a" Hb!
a+: @A<B<C>; E%489: ; <%=+ =F+Gb! Z71!V%/7*01\$), !VBJ"UM?n!! "#\$%!%&&1&1!+-1^ . 1\$, ' !

!

D

)\$!/7)(!(%6V&1!9%(!KHK>!, *6V%-15!/!*H[K!]\$!/71!01-6&)\$!34#!(%6V&1>%\$!*\$&!%!
()\$0&1!, *V' !*+!/71!! "#\$%)&* , . (!9%(!V-1(1\$/!)\$!V-12/%&&Q*V%-)<!34#>!(. 001(/)\$0!&*(!
+!/71!9)&5!/' V1!%&&1&1!a+: @@A<B<CD>; E%489: ; <%+H>489: ; <%=I b! N(! *+!9)&5!/' V1!
! "#\$%!9* . &5!<1!1FV1, /15!/!(1\$()/Q1!/71!/. 6*-!/!*!/%&&Q*V%-)<!, *\$()(/1\$/!9)/71/71!
* <(1-815! 51, -1%(1!)\$! : P#! %+/1-! /-1%/61\$/!)\$)/%)\$! a489: ; <%=>b! Z71! -1()(/%\$/!
<)*V(' !<* -1!/9*(1, *\$5%- ' !6. /%\$/!! "#\$%!%&&1&1(!/7%/!, %--!)15!51&1/)*\$(!*+!"MM!%\$5!
KK! \$. ,&1*/)51(! -1(V1,/)81&' B! 0%, 7! %&&1&1! 1&6)\$%/15! /71! V%/7*01\$),! VBJ"UM?n!
6. /%)*\$!%\$5!-16*815!HX!*-!?!%6)\$*!%,)5(!+*6!/71!V-15), /15!1\$, *515!V-*1/)\$>
97)&1!-1(/*-)\$0!/71! *V1\$!-1%5)\$0!+-%61!/!*1\$, *51!/71!, -/), %&!W!/1-6)\$%&!-10)*\$! *+!
R; W#?!a489: ; <%=I J%&&<1&15!&8)\$%\$!&%>+: @@A<B<CD>; E! >?A<K%+=J%+Hb! #&&1&1(!&8!
%\$5!&%!91-1!V-15), /15!/!*V-*5. , 1!V-*1/)\$(!DDHX!%\$5!DDXK!%6)\$*!%,)5(!)\$!&1\$0/7!
/7%/!, %--!)15! %\$! %&/1-15! R; W! -1V1%/! 5*6%)\$! M! a489!% =Mb! : -18)*. (! * <(1-8%/)*\$(!
(. 001(/! /71(1! %&/1-15! V-*1/)\$(!9* . &5! 7)07&' !&)C1&' !-1(/*-! _; ; !+. \$, /)*\$! %\$5! <1!
-1()(/%\$/! /!*! /%&&Q*V%-)<! a" ?b! ; 181-()*\$! 51&1/)*\$(!)\$! ! "#\$%! /7%/! 1&6)\$%/! R; W!
-1V1%/(!H2U!7%81!<11\$!(7*9\$!)\$!, 1&&1&1!6*51&(!/*V-*5. , 1!R; W#?)V-*1/)\$(!9)/7!
(. +), 1\$/! _; ; !+. \$, /)*\$! /!* , *\$+1-! ,)(V&/)\$! %\$5! : #; :)! -1()(/%\$, 1! a" ?>" Db! G1!
, *\$+)-615!/7%/!%&&1&1(!&8!%\$5!&%!91-1!1F, &.)81&' !V-1(1\$/!)\$!/71!-1()(/%\$/!/. 6*-!
<)*V(' !%\$5!\$*!/71!V-12/%&&Q*V%-)<!*-!01-6&)\$!34#!<' !: W; !%6V&+), %/)*\$!a489: ; <%
=<b! Z71(1! * <(1-8%/)*\$(! (. 001(/! /7%/! (. 001(/)\$0!/71(1!%&&1&1(!91-1!\$*!/V-1(1\$/!)\$!
/71(1!(%6V&1(!. \$/)&!%+/1-!/%&&Q*V%-)<!/71-%V' !9%(!)\$)/%15B!

!
Z%-01/15!(1^ . 1\$,)\$0!*+!,)-, . &%/)\$0!, 1&&2+-11!34#!a, +34#b!9%(!V1+*-615!*\$!V&(6%!
/7%/!9%(!, *&&1, /15!+-*6!V%)1\$/!"!971\$!/71!-1()(/%\$/!&)81-!<)*V(' !9%(!V1+*-615!#/
%!* , %&!-1%5!51V/7! *+! ? [[F>EU!34#!-1%5(!a?EK b!<* -1!/71!VBJ"UM?n!%&&1&1!97)&1!DU!
-1%5(! a"Xk b! <* -1! /71! 9)&52/' V1! %&&1&1! G1!)51\$/+)15! M! 34#! +-%061\$/(!
, *--1(V*\$5)\$0!/!*51&1/)*\$!&8>DM!+-%061\$/(!, *--1(V*\$5)\$0!/!*&%!%\$5!+81%55/)*\$%&!
51&1/)*\$!%&&1&1(!\$/!* <(1-815!)\$!/71!(*)5!/. 6*-!a489: ; <%=I J%&&<1&15!& ;)/7-* . 07!&<!
+: @@A<B<CD>; E! >?A<K%+=J%+Hb! #!/!/%&! *+!UE!-1%5(971\$!%&)0\$15!/!/71!01\$*61>
, *\$/%)\$15!51&1/)*\$!%&&1&1(!&8)/7-* . 07!&<%, , * . \$/)\$0!+*-!/71!8%&&1' !)\$!-1%5!51V/7!
8)(<&1! %!/ /7)(! &* , . (! a489: ; <%=I b! #&&! 51&1/)*\$! %&&1&1(! 1&6)\$%/15! /71! V%/7*01\$),!
VBJ"UM?n! 6. /%)*\$! %\$5! -1(/*-15! /71! *V1\$! -1%5)\$0!+-%61! *+! ! "#\$%> V-*5. ,)\$0!

V-15), /15!V-*/1)\$(!*+!-1)5. 1!&1\$0/7!DE[X!/*!D?"?!,*6V%-15!/*!/71!DE"U!%6)\$*!%,)5!
+. &&!&1\$0/7!R; W#?V-*/1)\$B! 4*/%<&'>51&1/)*\$!&=!9%(!*<(1-815!)\$!,+34#!6*-1!/7%\$!
+*. -!/)61(!%(!+!-1^ . 1\$/&'!%(!51&1/)*\$!&8><. /!&=)9%(!*<(1-815!Q1-*/!)61(!)\$!/71!(*)&5!
<)*V(' B!Z%-01/15!(1^ . 1\$,)\$0!*+!%V%-%+)\$!(1, /)*\$!)(*%/15!+-*6!%V7'(),%&&'!5)(\$),/!
V*-/*\$!*+!/71!-1)(\$%\$/&!)81-!<)*V('! .)\$0!%\$!*-/7*0*\$%&! (1^ . 1\$,)\$0!/1,7\$*&*0'!ad*\$!
Z*-1\$!b!%!' "[[F!,*81-%0!51V/7!)51\$/)+15!51&1/)*\$!&8!<. /!\$*/!51&1/)*\$!&=!
a+: @@A<B<CD>;E%!>?A<K%+=J%+Hb!#VV&')\$0!/7) (!%VV-*,7!/*!%V%-%+)\$216<15515!
<)*V('!*+!%V%)1\$/!"o(!61%(/%/),!&1()*\$!/7%/!9%(!*</%)\$15!<1+*-1!/%&Q*V%-)<!/71-%V'!
5)5!\$*/!51\$/)+!%\$!*+!/71!51&1/)*\$(!)\$!489!%=3B!Z71(1!*<(1-8%/)*\$(!-%)(15!/71!
V*(())&/'!7%/!51&1/)*\$(!*/71-!7%\$!&8)%\$5!&!*-)0)\$%/15!+-*6!%5)(\$),/!61%(/%)(!
/7%/!9%(!\$*/!<)*V()15>*!+-*6!%V7'(),%&&'!(1V%-%/1!-10)*\$!*+!/71!(%61!61%(/%)(B)

!
G1!\$1F!/!%\$&' Q15!,+34#!)(*%/15!+-*6!%(1,*\$5!V-*(%/1!,%\$,1-!,%(1B!%)1\$/!?!9%(!
5)%0\$*(15!9)/7!9)51(V-1%5!61%(/%/),!V-*(%/1!,%\$,1-!)\$!?"D!%\$5!V-*0-1((15!*\$!
\$. 61-*. (!(' /16),! /71-%V)1()\$, &. 5)\$0! &1. V-*&)51><),%&. /%6)51> 1\$Q&. /%6)51>
%<)-%/1-*\$1> %\$5! 181\$/ . %&&'! 5*,1/%F1&B! d\$! &%/! ?["H> 01-6&)\$! 01\$1/),! /1()\$0!
516*\$(-%/15!/7%/!71!,%--)15!%01-6&)\$!71/1-*Q' 0*. (151&1/)*\$!*+!/9*\$! . ,&1*/)51(!
)\$!! "#\$%)aVb; ?HX+(b!/7%/!)\$/-*5. , 15!%(/*V20%)\$!V-16%/ . -1&!/- . \$,%)\$0!/71!V-*/1)\$!
%/!-1)5. 1!MEB!Z71!: P#!*+!V%/)1\$/!?!51, -1%(15!*\$!*&V%-)<!/-1%/61\$/!+-*6!DHH!/*!E?!
%/+1-!+*. -!6*\$7(!*+!/-1%/61\$/>9)/7!%!(%5)-! *+! E[BKD! a489: ;<%H>bB! P,%\$(!%/!+*. -!
6*\$7(!*+!/-1%/61\$/! (7*915!%!(%5)*0-%V7),! -1(V*\$(!a51, -1%(1!)\$! ()Q1! *+!<*\$'!
&1()*\$(>8)(,1-%&!&1)*\$(>8)\$5!&' 6V7%51*\$*V%/7' b!%\$5!+ . \$, /)*\$%&!6V-*8161\$/!a0WeY!
(,*-!)6V-*8161\$/!+-*6!?!/*!"b! a489: ;<%H?%HI bB! _*9181-><'! (181\$!6*\$7(!*+!
/-1%/61\$/>71!V%/)1\$/o(!: P#!7%5!-1%, 715!XKB" [>%\$5!%!-1V1%/!<*\$1!(,%\$!%/!7%/!)61!
516*\$(-%/15!\$. 61-*. (!\$19!<*\$1!%\$5!71V%),!61%(/%(1!a489: ;<%HI bB!

!
34#!,*V'!\$. 6<1-!%\$&')(!*+!,+34#!*+!V%/)1\$/!?!51\$/)+15!)\$0&1!,*V'!&*((!%/!71!
!"#\$%)&*,. (!a+: @@A<B<CD>;E! 489: ;<%+Nb! d\$!,+34#!)(*%/15!+-*6! V&%(6%!<1+*-1!
/-1%/61\$/!-1)(\$%\$,1>%/!%&*,%&!-1%5!51V/7!*+!XH[F>?HU!-1%5(!a?Mk b!<*-1!/71!9)&5!
/'V1! %&&1&1! 97)&1! M""! -1%5(! aMDk b! <*-1/71! V%/7*01\$),! Vb; ?HX+(! %&&1&1!
a+: @@A<B<CD>;E% 489: ;<% +Ob!d\$!,+34#!)(*%/15!+-*6! V&%(6%! %+/1-! /-1%/61\$/!

-1()(/%\$, 1>!/!%&* , %&!-1%5!51V/7!*+!XKUF>EHX!-1%5(!aEEK b!<* -1!/71!9)&52/' V1!%&&1&1&!
Z71!-16%)\$)0!H[X!-1%5(!<* -1!/71!V%/7*01\$),!VB; ?HX+(!%&&1&1& # \$' ! , *6<)\$%/)*\$!*+!
(*6%),!)\$(1-)*\$(!* -! 51&1/)*\$(! a)\$51&(b!)\$! /71! VB; ?HX+(! %&&1&1! /7%/! -1(/* -15! /71!
-1%5)\$0!+-%61!<1+* -1!/71!(/*V20%)\$!%/!-1()5. 1! ?ME>%\$5!5!5!\$*/V-*5. , 1!%!\$19!(/*V2
0%)\$>9* . &5!V-*5. , 1!%!\$!%&6* (/+. &&!&1\$0/7!R; W#?!V-*1/)\$!G1!)51\$/+15!" [H!5)(/)\$, /!
-1%5(!<1%-)\$0! (*6%),! %&/1-%/)*\$(!<10)\$)\$0! . V(/-1%6! *+! /71! 01-6&)\$1! (/V20%)\$!
6. /%)*\$>9)/7!U?! *+! /71(1!)\$!1F*\$(!X!%\$5!" [!])6615)/1&' !V-1, 15)\$0! /71!(/*V!0%)\$!
a489: ; <%HMB! d\$51&! 6. /%)*\$(! 91-! 6* (/ +1^ . 1\$/!)6615)/1&' ! . V(/-1%6! *+! /71!
01-6&)\$1! (/V20%)\$! 6. /%)*\$> /71! -10)*\$! 2) >'?-'?! 6* (/ &)C1&' !/*! 7%-<* -! -181-()*\$!
6. /%)*\$ (B! 0%, 7! *+! /71! DE! 5)(/)\$, /!%&&1&1(!-1(. &)\$0!+-*6!)\$51&(!)\$! /71)(-10)*\$! 9%(!
V-15), /15! /!* -1(/* -1! /71! *V1\$! -1%5)\$0! +-%61! *+! ! "#\$%) a489: ; <%H<bB! : -15), /15!
V-*1/)\$! V-*5. , /(!+*6! /71(1!)\$51&(!% -1! &)(/15!)\$! +: @A<B<CD>; E%489: ; <%+PB! Z71!
\$. 6<1-*+5)(/)\$, /!-1%5(!<1%-)\$0!1%, 7!/' V1!*+!-181-()*\$!%&&1&1!-%\$015!+-*6!??!/*!">
9)/7! 51&1/)*\$! ()Q1(!-%\$0)\$0!+-*6! " !/*! E?! <VB! ; 181-()*\$!)\$51&(! *\$! 1F*\$! X! 91-1!
, *\$+)-615!/*!<1!)\$!@?!9)/7!VB; ?HX+(>%(! /71!/. 6* -!<* -1 *\$&'! *\$!1, *V'! *+! ! "#\$%!
a+: @A<B<CD>; E%489: ; <%+Nb!%\$5! /71! (%61! 34#!-1%5! , *\$%)\$15!<* /71!01-6&)\$1!
VB; ?HX+(!+-%61(7)+!/%\$5! /71!(*6%),!)\$51&B!

!
#!/* /%&! *+!U?! *+! /71!XKU!-1%5(!)\$! /71)(-10)*\$!aUk b!<* -1!%\$!)\$51&B! G1!V1-+* -615! /9*!
(/%)(/), %&! %\$%&' (1(! /*! (. VV*-! /71! 01\$1/),! 18)51\$, 1! /7%/!)\$51&(! %! /71)(! &* , . (>
)\$, &. 5)\$0! /7* (1!*<(1-815!%/!&*9!+-1^ . 1\$, '!)\$!, +34#>91-1!&)C1&' !/*!-1V-1(1\$/!A-62)
B?C5!-181-()*\$!%&&1&1(B!Z*!V-*5. , 1!%! -181-()*\$!%/! /71)(!&* , . (%\$!)\$51&!*+!%\$' !()Q1!6. (/>
971\$! , *6<)\$15! 9)/7! /71! V%/7*01\$),! 01-6&)\$1! 51&1/)*\$! *+! /9*! <V> V-*5. , 1! %!
\$. , &1*/)51! , 7%\$0! 5)8)(<&1! <'! /7-11! a%55! ?! <V> &* (1! " ! <V> &* (1! E! <V> 5. @bB! Z71!
V-*<%&)&/' !/7%/!U?!-%\$5* 6&' !01\$1-%/15!)\$51&(!9* . &5!%&&!<1!*+!*\$!1*+! /71(1!&1\$0/7(!)(!
a!3)U?>!* -!MBH!F!" [2E[B!G1!%&(*! , *6V%-15! /71!&1\$0/7!*+!-181-()*\$!)\$51&(!/*!&1\$0/7!*+!%&&!
" [KH?!)\$51&(!*<(1-815!)\$!(1^ . 1\$, 15!, +34#!%, -*((!MD!01\$1(B!d\$51&(!/7%/!V-*5. , 15!%!
V-15), /15! -181-()*\$! 91-1! ()0\$+), %\$&' !&* \$01-! /7%\$! /71! *81-%&& 5)(/-). /)*\$! a61%\$!
&1\$0/7!" [B?!<V!%&/1-15>(B5B! " ?BK!D*(!61%\$!&1\$0/7!"BU!<V!%&/1-15>(B5B! ?BM>E)p!D!F!" [2"K>
G)&, *F*\$!-%\$C! (. 6! /1(/> +: @A<B<CD>; E%489: ; <%+QbB! Z71)(!%\$%&')(!%&(*! 71&5! +* -!
-181-()*\$!)\$51&(!(. VV*- /15!<' !%!)\$0!&1-1%5!a61%\$!&1\$0/7!"HBH>(B5B! " HBX>!

E!q!"BD!F!" [2"DbB!!

%

1"+3' ++") , %

_1-1!91!-1V*-!/71!+)-(!/61,7%\$)(/),!51(-)V/)*\$!*+!/%&Q*V%-<!-1()(/%\$,1>/71!+)-(!/!
 !"#%\$!-181-()*\$!6./%/*\$(!)51\$/+15!)\$!V-*(%/1!,%\$,1->%\$5!/71!+)-(!/,%(1!*+!6.&/2
 ,&*\$%&!!"#%\$!-181-()*\$!6./%/*\$(!(!!61,7%\$)(6!*+:#;:!)!-1()(/%\$,1B!Z71!6.&/2
 ,&*\$%&!\$/.-!-1()(/%\$,1!)\$!61%(/%/,!5)(1%(1>)\$!/71!,*\$/1F/!*+!%!(0&1!18*&./)*\$%-'
 (/)6.&.(>9%(!(-)C)\$0B!R%(15!*\$!1F/-%V*&/)*\$!+*6!/71!*8%-)%\$!\$5!<-1%(!,%,1-!
 &/1-%/.-1>/71(1!-181-()*\$!6./%/*\$(!%-!&C1&!/*!,*\$/+1-!-1()(/%\$,1!/*!V&%)\$.62
 <%(15!/71-%V)1(B!Z71!<-%51-!)6V%,/!*+!/7)(!+\$5)\$0!+*-!/7)(!5)(1%(1!)(!7%/!)/!
 V-*8)51(!%!-1&%)81&'!\$*\$2)\$8%()81!-1%5*./!*+!-1()(/%\$,1!/*!: #;:!)\$7)<)/*-(>)%\$5!
 &C1&!/*!V&%)\$.62<%(15!%01\$/(>)%\$5!9)&&!%&&*9!+*-!V1-(*\$%&Q%)*)\$!*+!/71-%V'!<%(15!
 \$!/7)(!-1%5./B!PV1,+),%&&'>)\$!V%)1\$/(!9)/7!R;W#!%&/1-%/)*\$(>/71!161-01\$,1!*+!
 /71(1!-181-()*\$!(!/81-'!&*9!:P#!&181&(!6%'!%&&*9!+*-!(9)/,7)\$0!/*!*\$2:#;:!)!%\$5!
 \$*\$2V&%)\$.6!<%(15!/71-%V)1(!1%-&1-!)\$!/71!,*.-(!!*+!5)(1%(1!V-*0-1()*\$B!d\$!
 %55)/)*\$>+*-!/71(1!(%61!V%)1\$/(>()0\$+),%\$/!51,-1%(1!)\$!,+34#!&181&(!*+!/71(1!
 -181-()*\$!6./%/*\$(!*\$!(.<(1^.1\$/!/71-%V)1(!6%'!()0\$)+!/71!161-01\$,1!*+!,&*\$1(!
 /7%/!6%'!%0%)\$!<1!(1\$()/81!/*!: #;:!)\$7)<)/)*\$B!!

!

Z71(1!+)\$5)\$0(!7)07&07!/71!V-*+*. \$5!(1&1,/)*)\$!V-1((.-!1F1-/15!<'!:#;:!)\$7)<)/*-(!
 \$!R;W#251+),)1\$/!/.6-(!/*!-1(/*-1!R;W#!+. \$,/)*)\$BZ71!/9*!V%/)1\$/(!51(-)<15!)\$!
 /7)(!(/.5'!91-1!(1&1,/15!+*-!%\$%&'()(!<1,%. (1!/71'!-1(V*\$515!%\$5!/71!&/1-!
 -1&V(15!*\$!: #;:!)!/71-%V'>%\$5!<1,%. (1!V-12!%\$5!V*(/2-1%/61\$/!(%6V&1(!91-1!
 %8%)&&<&1B!4*!*/71-!V%/)1\$/(!9)/7!R;W#!6./%/*\$(!91-1!/1%/15!9)/7!: #;:!)!%\$5!7%5!
 %VV-*V-)%/1!<)*V()1!*-!,+34#!(%6V&1(!%8%)&&<&1!+*-!)\$,&.)*\$!)\$!/7)(!(/.5' B!
 #*\$%&'()(*+!&%-01-!,*7*-/(!9)&&1V-*8)51!)\$+*-6%)*)\$!%<*. /!/71!+-1^.1\$,!'!%\$5!C)\$1/),(!
 +!: #;:!)!-181-()\$!6./%/*\$(!)\$!/7)(!V%/)1\$/!V*V.&%)*)\$B!e.-!9*-C!+. -/71-!(.001(/(!
 /7%/!)\$!*-51-!/*!*V/)6)Q1!. (1!*+!: #;:!)>(/-%/10)1(!9)&&!\$115!/*!<1!5181&*V15!/*!
 6)/0%/1!(.,7!61,7%\$)(6(!*+!-1()(/%\$,1B!G1!+)\$5!/7%/!71!161-01\$,1!*+!(6%/,!
 01\$*6),!&/1-%/)*\$(!,*\$/+1--)\$0!/-1%/61\$/!-1()(/%\$,1!,%\$!<1!6*-1!,*6V-171\$()81&'!
 51/1,/15!9)/7! \$*\$2)\$8%()81!,+34#!%VV-*%,71(!,%V%<&1!*+!,%V/.-)\$0!01\$*6),!

!

M

%&/1-%/)*\$(!+-*6!6.&/)V&1!&1()*\$(!()6.&/%\$1*. (&'B!e81-%&&>/7)!(/5'!(.VV*-/(!7/1!
. (1!*+!,+34#!/*!)51\$!)+!161-01\$,1!*+!-181-()*\$!6./%/)*)\$(!,*\$+1--)\$0!-1()(/%\$,1!/*!
: #; :)!\$!/71!6W; : W!(1//)\$0B!!

%
7\$! () 1+%
!

\$RSB<%<T: <C18C9%

Z71! (/5)1(!. \$51-%C1\$! 91-1! V%-/! *+! %\$! d; R2%VV-*815! IV-*/*, *&B! !#&&! V%/)1\$/(!
V-*8)515!9-)/1\$!)\$+*-615!, *\$(1\$/!+*-/71!(/5)1(!V1+*-615B!R)*V()1(!+*6!<*\$1!
*-/!&81-! 91-1! +-(72+*01\$!)\$! eWZ! %\$5! V-1(1-815!)\$! &^.)5! \$)/-*01\$B! Mr6! /)((. 1!
(1, /)*\$(!91-1!_c0!(/%)\$15!%\$5!%((1((15!/*!<1!%/!&1%(/!H[k!/. 6*-B!34#!9%(!)(*%/15!
+*6!+)81!E[rT!/)((. 1!(1, /)*\$(!.)\$0!/71! =d#%6V!L%(/!34#!Z)((. 1!C)!a=d#Y04b!>
9)/7!/)((. 1!5)(-V/)*\$!V1+*-615!<'! ,1-%6),!<1%5(!aT: !R)*T15),%&(bB! 34#!9%(!
^.%\$!)+15!<'!=.<)/!+&. *-)61/1-!%\$5!81-)+15!<'!%R)*#%\$&' Q1-!34#!"?'[[[!a#0)&1\$/bB!
34#!&<-)-1(!91-1!V-1V%-15!.)\$0!H[[!\$0!*+!34#!%(!)\$V. /!/*!/71!_ 'V1-!C)!aJ%V%b!>
<-%, *515!.)\$0!Z-. P1^!ad&&. 6)\$%b!>9)/7!7-11!, ' ,&1(*+!: W; B!G7*&1!1F*61!, %V/. -1!*+!
01\$1!, *5)\$0! -10)*\$(! %\$5!%!(6%&&! (7*. &51-! -10)*\$! *+!)\$/-*\$21F*\$!<*. \$5%-1(!9%(!
V1+*-615!.)\$0!P1^W%V!Os!OF*61!! D!aKEB"!T<4)6<&101\$bB!N)<-%'!+-%061\$!/(Q)1!
9%(!81-)+15!<'!R)*#%\$&' Q1-!_)07!P1\$()8)!'!34#!%((%'!a#0)&1\$/bB!N)<-)-1(!91-1!
(1^ .1\$, 15! *\$! %\$! d&&. 6)\$%! _)P1^! E[[[!)\$(-. 61\$/B! : %/)1\$!/"o(! 01-6&)\$1> V-12
/%&%Q*V%-)<1%\$5!-1()(/%\$/!<)*V()1(!91-1!(1^ .1\$, 15!/*!%!61%\$!51V/7!*!DDF>UUF>%\$5!
XHF!-1(V1, /)81&' B!

%
445\$%<T: <C18C9%

Z. 6*-! (%6V&1(! 91-1! 6%, -*5)((1, /15! +*6! . \$(/%)\$15! Ht6! LL: 0! (1, /)*\$(! !<'!
, *6V%-)(*\$! 9)/7! %!716%/F' &)\$! %\$5! 1*())\$! a_cOb2(/%)\$15! (&)51B! Y1\$*6),! 34#!
9%(!1F/-%, /15!.)\$0!%T%, 71-1' 24%01&! 4. ,&1*PV)\$!Z)((. 1!J)!aW&*\$\$/1, 7>T*. \$/%)\$!
I)19>W#bB! #6V&), *\$! &<-)-1(! 91-1! 01\$1-%/15!+*6!%!, . (/6!d*\$! #6V&)P1^!ad*\$!
Z*--1\$/>W%-&(<%5>W#b!V%\$1&B!?!\$0!*+!34#!51-)815!+*6!LL: 0!9%(!%6V&)+15!<'! : W; !
.)\$0!#6V&)P1^!V-)61-(!%\$5!_)L!6%(/-!6)F!ad*\$!#6V&)P1^!8B!?B[bB!#6V&), *\$(!91-1!
/-1%/15!9)/7!L. : %!ad*\$!Z*--1\$/b!/*!V%-/)%&&'!5)01(/! (1^ .1\$, 1(!%\$5!V7*(V7*-' &%/1!

%6V&), *\$(B! N)<-%-'!, *\$, 1\$/-%) *\$! 9%(! 61%(. -15! 9)/7!/71! d*\$! N)<-%-'! =. %\$/)/%) *\$!
J)/B! N)<-%-)1(! 91-1! %6V&)+15! +*-'! ?[!, ', &1(! . ()\$0! 16. &()*\$! : W; ! *\$! d*\$! PV71-1!
V%-/), &1(! adP: (b! %/! %! "f?! -/)*! *+! &)<-%-'! 6*&1, . &1(udP: (! a?U[!v!" [K!
6*&1, . &1(u-1%, /)*\$b! ad*\$! nV-1(! Z16V&%/1! C)/! 81-()*\$! ?B[h! d*\$! Z*--1\$/bB! : *()/81!
/16V&%/15! dP: (! 91-1! <)*\$)' &%/15! %\$5! 1\$-), 715! 9)/7! T' e\$! (/ -1V/%8)5)\$! W"!
5' %<1%5(! aN)+1! Z1, 7\$* &*0)1(uZ71-6*! L)(71-! W%-&(<%5! W#b! %\$5! (1^ . 1\$, 15! *\$! %\$!
d*\$! Z*--1\$/! : YT! . ()\$0! /71! d*\$! : YT! ?[(! (1^ . 1\$,)\$0! C)/! ?B[! % , , * -5)\$0! /*!!
6%\$. +%, / . -1-w(!)\$(-. , /)*\$(B!
!

IU1, &%<T: <CI8C9%

G7*&1! <&*5! 9%(! , * &&1, /15!)\$! 03Z#>, 1\$/-)+. 015! %/! "K [[! -, +! %\$5! , 7)&&15! %/! ExW!
9)/7)\$! /9*! 7*. -(! *+!, * &&1, /)*\$B! : &%(6%! %\$5! <. ++! , *% /! 91-1! (/ * -15! %/! 2U[xWB! Y1-6&)\$1!
34#! 9%(! 1F/-, /15! +* 6! <. ++! , *% /! . ()\$0! /71! 341% ('! R&*5! %\$5! Z)((. 1! C)/! a=d#Y04>
6%\$. +%, / . -1-0(!)\$(-. , /)*\$(b! %\$5! ^ . %\$/)+15! 9)/7! %! 4%\$ * 3-*V! (V1, /- *V7* / * 61/1-!
aZ71-6*! P,)1\$)+, bB! W)-, . &%/)\$0!, +34#! 9%(! 1F/-, /15! +* 6! K6N! *+V&%(6%! . ()\$0! /71!
W)-, . &%/)\$0! 4. , &1), ! #,)5! (C)/! a=d#Y04> 6%\$. +%, / . -1-0(!)\$(-. , /)*\$(b! %\$5! ^ . %\$/)+15!
9)/7! %! =. <)/! ?B[! L&. - * 61/1-! %\$5! %! =. <)/! 5(34#! _P! # (('! ! J)/! aN)+1! Z1, 7\$* &*0)1 (bB! " [!
/*! " [[! \$0! *+! 34#! 9%(! . (15! +* -! /% -01/15! 34#! , %V/. -1h! 034#! 9%(! (71%-15! /*! " U[! \$! /!
+-%061\$/(! <'! ! . &/-%(*\$), %/)*\$! aW*8%-(bB! , +34#! (%6V&1(! 5*! \$* /! -1^ .)-1! (71%-)\$0B! #2
/%)&)\$0>1\$5! -1V%)->d&&. 6)%\$2, * 6V%/)<&1! %5V/1-! &0%/) *\$! %\$5! <1/911\$! " ?! /*! " M!, ' , &1(!
+! : W; ! %6V&+), %/)\$! 91-1! V1-+* -615B! : -*5. , /(! 91-1! ^ . %\$/)+15! <'! 4%\$ * 5-*VB!
P%6V&1(! 91-1! 7' <-)5)Q15! /*! %! , . (/ * 6! 4)6<&1Y1\$! P1^W%V! V%\$1&/%-01/)\$0! /71! 1F*\$), !
-10)*\$(! *+! MD! 01\$1(! a+: @@A<B<CD>; E! >?A<%S3b! +* -! %! 6)\$6. 6! *+! " K! 7*. -(! /! EMxW!
+* &&*9)\$0! /71! P1^W%V! 0s! (' (/16! V-*/*, * &(B! N)<-%-)1(! 91-1! V. -)+15! 9)/7! #T: . -1!
<1%5(! a#01\$, * . -/b! %\$5! ^ . %\$/)/%15! <'! =. <)/B! P1^ . 1\$,)\$0! 9%(! V1-+* -615! *\$! %\$!
d&&. 6)%\$! T)P1^! a! D! K [[! , ' , &1! C)/bB! : %/! 1\$! /! " o(! V-12* &%V%-)<! %\$5! -1()(/%\$/! , +34#!
(%6V&1(! 91-1! (1^ . 1\$, 15! /*! %! 61%\$! 51V/7! *+! ??[Fb! : %/! 1\$! /! ?o(! , +34#! (%6V&1(! 91-1!
(1^ . 1\$, 15! /*! %! 61%\$! 51V/7! *+! E [[F! a01-6&)\$1b! %\$5! " >E [[F! aV-12* &%V%-)<! %\$5!
-1()(/%\$/bB!

68S8CUS; B>D8IK%>C>AEK8K%

L#PZ=! +)&1(! +-*6! d&&. 6)\$%!)\$(-. 61\$/(! 91-1! %&)0\$15! %0%)\$(! _Y"X!
a756-15(F@*(5CFb! .)\$0! RG#! 81-()*\$! [BMB"?! a"Kb\ 9)/7! 5. V&),%/1(! 6%-C15! .)\$0!
:), %-5! T%-C3. V&),%/1(! 81-()*\$! ?BMB"#! L#PZ=! +)&1(! +-*6! d*\$! Z*--1\$/! 91-1! %&)0\$15!
%0%)\$(! _Y"X! .)\$0! ZT#: !81-()*\$! DBEB" R#T uP#T! +)&1(6%)V. &%)*\$! 9%!(V1-+*-615!
9)/7! (%6/**&(! 81-()*\$! "BDB"! a"Mb! Y1\$*'/ V)\$0! 9%!(V1-+*-615! .)\$0! /71! Y#ZJ!
81-()*\$! DBD2[20DM??U%+! a"Ub! L. \$, /)*\$%&! %\$*\$%/)*\$! 9%!(V1-+*-615!)! #44e! #; !
81-()*\$! ?["KL1<["! a"Xb! W*V'! \$. 6<1-! ,%&&)\$0! *+! (*&)5! /. 6*-! 1F*61(! 9%!(
V1-+*-615! .)\$0! W4! C)/! 81-()*\$! [BUB"! a?[b! Y1\$*61!, *81-%0! 9%!(, %&, . &%/15! .)\$0!
<15/**&(! 81-()*\$! ?B?K! a?"b! Z71! <*. \$5!(%\$5!+-1^ . 1\$, '! *+! -181-()*\$! %&&1&1(!)\$!: %/1\$!
"o(!V*(/2/%&&Q*V%-)<! 34#! 91-1! 51+)\$15! <'! 34#! -1%5(!/7%/!)\$, &. 515! (1^ . 1\$, 1!+-*6!
<*/7!)51(! *+!/71! 51&1/15! -10)*\$B! ; 181-()*\$! %&&1&1(! (V%\$)\$0! /71(! 51&1)*\$(! 91-1!
)51\$/+)\$15! <'! 8)(. %&!)\$(V1, /)*\$! %\$5!:)\$51&81-()*\$! [B?BH<X! a??b! T. /%)*\$! (0\$%/ . -!
%\$%&')(!9%!(V1-+*-615!)\$! ; !a?Db! 9)/7!/71! C5@-6*. ' F@.0?7*)a?Eb! V%, C%01B!

53*%@; 8B<; K%>CM% SCM8D8SCK%

: W; !%6V&+), %/)*\$! 9%!(V1-+*-615!*\$! 01\$*6), !34#!.)\$0!/71! V-)61-! V%)-! +*-9%-5f! Hw!
WZZY#ZZWZYZZ#ZZY#YWW#YZ! Dw! -181-(1f! Hw! ZY#YWZYZZWZY##ZYZZWY! Dw!
%6V&+)\$15! +*! -! DH! , ' , &1(! %/! %\$! %\$1%&)\$0! /16V1-%/ . -1! *+! K?xW! 9)/7! =H! V* &' 61-%(1!
a40Rb! .)\$0! 6%\$. +%, /. -1-0(! (/ %\$5%-5!, *\$5)/)*\$ (B! Z7)(! V-)61-! V%)-! 9%!(51)0\$15! /!*
V-*5. , 1!%MMH! \$/! V-*5. , /!*\$! _Y"X! -1+1-1\$, 1!34#B!

%

&3. ,) O#\$1-\$7\$, ! +%

%

G1!/7%\$C!/71! 61\$! 97*! V%-/),)V%/15!)\$!/7)(! (/ . 5' B! Z7)(! 9*-C! 9%!(. VV*-/15! <'! %!
P/%\$5! `V! Z*! W%\$, 1-y: -*(/%/1! W%\$, 1-! L*. \$5%/)*\$y: -*(/%/1! 3-1%6! Z1%6!
Z-%\$(&%)*\$%&! W%\$, 1-! ; 1(1%- , 7! Y-%\$/! P` ?W2##W; 2: WL! 3Z[U" ?\ 6%51! V*()<&1! <'! /71!
01\$1-*. (! (. VV*-! /!*+!/71! T*816<1-! L*. \$5%/)*\$B! P/%\$5! `V! Z*! W%\$, 1-!)(! V-*0-%6! *+!
/71! 0\$/1-%)61\$! /! d\$5. (/-'! L*. \$5%/)*\$! %56)\$(/1-15! <'! /71! #61-), %\$! #((*, %/)*\$!
+*-! W%\$, 1-! ; 1(1%- , 7B! GJ!)(! (. VV*-/15! <'! %! : -*(/%/1! W%\$, 1-! L*. \$5%/)*\$! *. \$0!
d\$81(/)0%/*-! #9%-5B! LL! %\$5! OP! %, C\$*9&1501! (. VV*-! /! +*-6! /71! : -*(/%/1! W%\$, 1-!
L*. \$5%/)*\$B! 3#=#! %\$5! ##! %, C\$*9&1501! (. VV*-! /! +*-6! /71! R; W#! L*. \$5%/)*\$! ##!

!

" [

%, C\$*9&1501(!. VV*-!/+*6!/71!R-1%(!W%\$, 1-!; 1(1%- , 7!L*. \$5%/*\$!%\$5!/71!P. (%\$!Y!
J*61\$!L*. \$5%/*\$B!J!%, C\$*9&1501(!+ \$5)\$0!+*6!/71!:-*(%/1!W%\$, 1-!L*. \$5%/*\$B!
%
&'!() *v+%3) , ! *"6' ! ") , +%
%
3SCI<@D8SC%>CM%M<K89C2%3B! = .)O&1' >#B!#(79*- /7>OB!P6%&&>L!L1\$0%
&IT: 8K8D8SC%>CM%>C>AEK8K%SU% A8C8I >A%M>D>2%AB!#&. 6C%&!; !#00%-9%&>G!J)6>OB!N. >AB!
P, 79%- /06%\$> ; B!3%(>YB!Z7*6%(>WB!; ' %\$>AB!*. \$0-1\$>ZB!R11->OB!P6%&&>L!L1\$0!
68S8CUS; B>D8IK%>C>AEK8K2%3B! = .)O&1' >JB!R1S%>T!B!#\$\$%&&>#B!G' %//>WB!:-) / , 7%-5!
+<T: <C18C9%>CM%>?S; >DS; E%KD: M8<K2%#B!G' %//>I B!J* /7%>)>#B!L* ' 1>JB!R1S%>T!B!
#\$\$%&&>YB!Z7*6%(>P!B!Z*6&)\$(%
O; 8D8C9J% <W8<X%>CMYS; % <W8K8SC%SU%B>C: KI ; 8@D2%3B! = .)O&1' >AB!#&. 6C%&>#B!G' %//>
: B!N&* ' 5> ; !#00%-9%&>T!B!3)*&)/>WB!:-) / , 7%-5>P!B!Z*6&)\$ (>JB!J\$. 5(1\$>WB!N* -5>#B!
#(79*- /7>OB!P6%&&>L!L1\$0!
+D: ME%K: @<; W8K8SC2%#B!#(79*- /7>OB!P6%&&>L!L1\$0!
!
489: ; <% = 2%5& * 58% ; <K8KD>CI <%?E%B: AD8@A<%A>; 9<%M<A<D8SCKL%=>2%Z)61&)\$1!*+!V%/)1\$!/
"o(!1-. 6!: P#!&181&!<1+*-1!%\$5!5. -)\$0!/-1%/61\$/!9)/7!/%&Q*V%-)<B!=?f!_cO!(%)\$(*+!
/71! (*&5! / . 6*-! <)*V('! V-12! %\$5! V*(/2/%&Q*V%-)<! 91-1! , *\$() /1\$/! 9)/7!
%VV-*F)6%/1&! K[k! / . 6*-!V. -) /' B! = 12%34#! -1%5! , *81-%01! *+!V%/)1\$!/"o(!01-6&)\$1>
V-12! %\$5! V*(/2/%&Q*V%-)<! (*&5! / . 6*-> %\$5! V*(/2/%&Q*V%-)<! &)^.)5! <)*V(' B!
_*-)Q*\$ /%&!97) /1!&)\$1(!)\$5) , %/1! /71!(V%\$!*+!51&1)*\$ (>\$. 6<1-15!3" /7-* . 07!3M>9)/7!
51&1)*\$!+-1^ . 1\$, '!)\$5) , %/15!% /71! -)07! /!)51B! Z71!&* , %/)*\$!%\$5!+-1^ . 1\$, '!*+! /71!
VB!"UM?nu9)&5!/' V1!%&&1&1!)(!\$* /15!)\$!0*&5u<&. 1B! =Mf!P, 716% / , !V-* /1)\$!6*51&(!+*-!
R; W#?!GZ>VB!"UM?n>%\$5!-181-()*)\$!)(*+*-6(B! =<f! : W; !%6V&+), %/)*\$! *+! /71!-10)*\$!
%-* . \$5! 51&1)*\$(! 3"! %\$5! 3?!)\$! V% /1\$!/"o(!01-6&)\$1> V-12/%&Q*V%-)< > %\$5! V*(/2
/%&Q*V%-)<! (*&5! <)*V('! , *\$+)-6(! /71! V-1(1\$, 1! *+! 51&1)*\$(! 3"! %\$5! 3?!)\$! V*(/2
/%&Q*V%-)<!34#B!
!
!
%
%
%
!

489 : ; <% H2%) A>@>; 8?%; <K8KD>C I <% 8C% 5>D8<CD% H% X>K% >KKS I 8>D<M% X8DZ% ; <W<; K8SC%
B: D>D8SCKL%#H>2%Z)61&)\$1!*+V%/)1\$/!/?0(! (1-. 6!: P#!&181&!<1+* -1!%\$5!5. -)\$0!/-1%/61\$/!
9)/7!*&%V%-)<!(7*9)\$0!%!5- *V!)\$!: P#!+- *6!DHH!/*!%(\$5)-!*+E [!+*&*915!<'!)\$, -1%(1!
%((*,)%/15! 9)/7! 5-. 0! -1()(/%\$, 1# H?2%WZ! (, %\$(! +- *6! V%/)1\$/! ?! V-12*&%V%-)<! *\$!
/-1%/61\$/!> %\$5! %+/1-! -1()(/%\$, 1! (7*9)! %&81-! 61%(/%()(! %/! "M! 66! *\$! ?uUu"K>
51, -1%(15!/*!K! 66! *\$!Ku"Ku"K!%+/1-! *%&V%-)<!/ -1%/61\$/!<10%\$!%\$5!%/"U! 66! *\$!
Xu"Du"K! -1(V1, /)81&' #! HI f! R* \$1! (, %\$(! *+V%/)1\$/! ?! %/! /)61(! 6%/ , 7)\$0! H?> (7*9)\$0!
9)51(V-1%5! 61%(/%()> / -1%/61\$/! -1(V* \$(1! %\$5! -1, . --1\$, 1! *+ 61%(/%/) , !&1()*\$ (#
Hmf! W*. \$/(! *+!)\$51&(! * <(1-815! 1F, &. ()81&'!)\$! -1()(/%\$! / , +34#> <)\$515!)\$/*! H[! <V!
)/1-8%&(!%, -*(!! " # \$%# OF* \$! <* . \$5(! (7*9\$! %/! /*V# Z71! V%/7*01\$) , ! (/ *V! 0%)\$!)\$!
VB; ?HX+(!%&&1&1!)(!%/\$. , &1*/)51!" [H[! \$*/15! 9)/7! -15!%--*9# H<f! 3)%0-%6! *+! " # \$%)
-181-()*\$! 6. /%/) *\$! %&&1&1(! * <(1-815!)\$! V%/)1\$/! ?# G)&5! /' V1!! " # \$%\$. , &1*/)51!%\$5!
V-* /1)\$! (1^ . 1\$, 1>VB; ?HX+(!\$. , &1*/)51!%\$5!V-* /1)\$! (1^ . 1\$, 1>%\$5!! " # \$%\$ -181-()*\$!
%&&1&1(!V-1(1\$/!)\$! V%/)1\$/! ?0(!V* (/2*&%V%-)<! 34#!)\$! %&&! *+! 1F* \$! X! %\$5! /71! +)- (/! EU!
\$. , &1*/)51(!*+!1F* \$!" [B!R&%, C!8(B!0-1' !<%-(!)\$5), %/1(!* <(1-815!D*(!)\$+1--15!\$. , &1*/)51!
(1^ . 1\$, 1# 31&1/15!\$. , &1*/)51(! (7*9\$!(!%!/7)\$!<&%, C!&)\$1!9)/7! /), (!+* -!1%, 7!51&1/15!
\$. , &1*/)51>)\$ (1-)*\$ (!7)07&)07/15!)\$!<&. 1>6. /%/) *\$ (!7)07&)07/15!)\$! *-%\$01>%&/1-\$%/1!
(V&), 1!%, , 1V/* -!7)07&)07/15!)\$!0-11\$B!L * -!, &%-)/' >\$. , &1*/)51(!%-1!5-%9! *\$! -181-()*\$!
%&&1&1(!971-1!)\$ (1-)*\$ (!%-1!V-1(1\$/h!*/71-9)(!\$. , &1*/)51!(1^ . 1\$, 1!, *--1(V*\$5(!/*!
GZB!W*. \$/!*+!1%, 7!%&&1&1!)(! (7*9\$!%/!-)07/B!

!

%

%

!

"?

\$4\$\$, 3\$+%

!

!

!! R-1%(!W%\$, 1-!N)\$C%01!W*\$(*-). 6!W%\$, 1-!-)(C(!)\$!R; W#?!6. /%)*\$!, %--)-1-(B! G)H2.3)#26@5')I6*. !"XXX\X" \ "D" [2" D" KB!

?! Z-' 008%5*/-)\NB! I)5%-(5*/-)\NB! Z7*-01)-((*\$\ZBA*\$%((*\$\AB!YB!e&%+(5*/-)\ O! AB! e&%+(5*/-)\ YB! _B) 5.) 23(! : -*(/%/! , %\$, 1-! V-*0-1()*\$! %\$5! (. -8)8%&!)\$! R; W#?!6. /%)*\$!, %--)-1-(B!G)H2.3)#26@5')I6*. !? [[M\XX\X?X2XDHB!

D! W%(/-*\O!B!Y*7\WB!e&6*(\3B!P%. \$51-(\O!B!N1*\$0%6*-\$&1-\3B!Z' 6-%C)19), O\ T)5.)23(!Y1-6&)\$!R; W#!6. /%)*\$!(!%-1%((*,)%/15!9)/7!7)071-!-)(C!+!*\$5%&!)\$8*\8161\$/\ 5)(/%\$! 61/(%)(\ %\$! V**-(. -8)8%&! *. /, *61(!)\$! V-*(%/1! , %\$, 1-B!G)#3?6)J6@-3!?["D\D" \ "MEU2" MHMB!

E! : -)/, 7%-5\WB!WB! T%/1*\AB!G%&(7\TB!LB!31!P%-C%-\4B!#<)5%\GB!R1&/-\$\ _B)5.) 23(! d\$71-)/15! 34#2; 1V%)-! Y1\$! T. /%)*\$(!)\$! T1\$! 9)/7! T1/(%/), !: -*(/%/1! W%\$, 1-B!H)/673)G)K5C!?["K\DMH\EED2EHDB!

H! ; *<)\$(*\3B! I %\$!#&&1\$\O!B!TB!G. \ \TB!P, 7. &/O\4B!N*\$)0-*\; B!AB!T*(^ . 1-%\AB! T)5.)23(!d\$/10-%/81!, &)\$, %&!01\$*6), (!*+!%58%\$, 15!V-*(%/1! , %\$, 1-B!#533!?["H\ "K" \ "H2" ??UB!

K! #&1F%\$5-*8\ NB! RB! 4)C2s%)\$%&\ P!B! G1501\ 3B! WB! #V%-,)*\ P!B! #B! R17S%/\ P!B! R)%C)\$\ #B! I B) 5.) 23(! P)0\$%/. -1(! *+! 6. /%)*\$%&! V-*, 1((1(!)\$! 7. 6%\$! , %\$, 1-B! H2.F'5!?["D\H [\E" H2E?" B!

M! 4)C2s%)\$%&\ P!B! 3%8)1(\ _B!P/%+\AB! ; %6%C-)(7%\$\TB!Y&*50)C\ 3B!s*. \nb)5.)23(! N%\$5(, %V1! *+! (*6%/, ! 6. /%)*\$(!)\$! HK[! <-1%(! , %\$, 1-! 97*\&1201\$*61! (1^ . 1\$, 1(B!H2.F'5!?["K\HDE\EM2HEB!

U! R-' %\$/\ _B!O!B!P, 7. &/O\4B!Z7*6%(\ _B! 3B! : %C1-\J!B!TB!L&*91-\3B!N*V10\O)5.) 23(! PV1,)+, !C)&&\$0! *+!R; W#?251+),)1\$/!. 6*. -(!9)/7!)\$7<)/*-(!*+!V*&' a#3: 2 -)<* (1b!V*&' 61-%(1B!H2.F'5!?[[H\JEDE\X" D2X" MB!

X! L%-61-\ _B!T, W%<1\4B!N*-5\WB!AB!Z. //#\#B!4B!A*7\$(*\$\3B!#B!;), 7%-5(*\$\ZB!RB) 5.)23(!Z%-01/)\$0!/71!34#-1V%)-151+1, !/)\$!R; W#!6. /%\$!/, 1&&(!(!!/71-%V1. /), ! (/-%/10' B!H2.F'5!?[[H\JEDE\X" M2X?" B!

" [! : *66)1-\ \B!eW*\$*\$-\TB!AB!c!51!R*\$*\AB!N%')\$0!%/!-!%V!/*!C)&&! , %\$, 1-!, 1&&(f! : #; :!)\$7<)/*-(! %\$! /71)-! 61, 7%\$)(6(! *+! %, /)*\$B! 0@?56@5) .' 26*32.?-623) 15C?@?65!?["K\U\DK?V(D" MB!

""! N*-5\WB! AB! c! # (79*-/7\ #B! T1, 7%\$)(6(! *+! -1)(/%\$, 1!/*! /71-%V)1(! /%-01/)\$0! R; W#26. /%\$!/, %\$, 1-(B!H2.)K5C!?["D\ "X\ "DU" 2" DUUB!

"?! 059%-5(\P!NB!R-* . 07\; B!N*-5\WB!AB!4%/-%S%\$; B! I %/, 718%\; B!N18)\$1\3B!#B)5.) 23(! ; 1)(/%\$, 1!/*! /71-%V' !, %. (15! <'!)\$ /-%01\$), !51&1/)*\$!)\$! R; W#?B! H2.F'5! ?[[U\EH" \ " " " 2" " " HB!

"D! P%C)\GB!P9)(71-\O!B!TB!J%-8%\$\R!B!\B!#0%-9%&\TB!J!B!_00)\$ (\AB!L-)156%\$\WB) 5.)23(!P1, *\$5%-' !6. /%)*\$!(!(%!61, 7%\$)(6!*+!,) (V&%/)\$!-1)(/%\$, 1!)\$!R; W#?2 6. /%/15!, %\$, 1-(B!H2.F'5!?[[U\EH" \ " " " K2" " " ? [B!

"E! W7-)/1\ O!B! L1-15% \ P!B! 3*)O\ J!B! : %//%)C\ P!B! 3%9(*\$\P!B!AB! c! R*9/1&&\ 3B! ; 181-()*\$! *+!R; W#"u?! Y1-6&)\$! T. /%)*\$!(! 31/1, /15!)\$! W-, . &%/)\$0! Z. 6*-! 34#! L-*6! : %/1\$/(! G)/7! _072Y-%51! P1-*. (! e8%-%\$! W%\$, 1-B! G-F' 623) -B) #3?6?@23)J6@-3-7L!?["M\DHMB!

!

"D

"H! N*-5\WB!AB!c!#(79*-/7\#B!R; W#\$1((!-18)()/15B!H2.)"5D)#26@5'!?"K\ "K\ "" [2
"?[B!
"K! N)_B!c!3.-<)\$\ ; B!L%(/! %\$5!%, . . -%/1! (7*- /! -1%5!%&)0\$61\$/!9)/7!R. --*9(2
G711&1-!/-%\$(+*-6B! ?-?6B-' 12.?@*!?"[X\?H\ "MHE2"MK[B!
"M! N)_B!_%\$5(%C1-\R!B!G' (*C1-\#B!L1\$1&&\ZB! ; . %\$\AB!_*61-\4B)5.)23(!Z71!
P1^ . 1\$, 1! #&)0\$61\$/uT%V! +*-6%/! %\$5! P#T/**&(B! ! ?-?6B-' 12.?@*! ?[X\?H\
?[MU2?[MXB!
"U! T, J1\$%\$\#B!_%\$%\$\T!B!R%\$C(\OB!P)8%, 71\$C*\#B!W<. &(C)(\J!B!J1-\$' / (C' \#B)
5.)23(!Z71!Y1\$*61!#%\$&')(!Z**&C)/f!%T%V; 15. , 1!+-%619*-C!+*-!%\$%&' Q)\$0!
\$1F/201\$1-%)*\$134#!(1^ . 1\$,)\$0!5%/B!M56-15)"5*!?"[\?[\? "XM2"D[DB!
"X! G%\$0\J!B!N)\T!B!c!_%C*\$%-(*\$_B!#44e! #; f!+. \$, /)*\$%&!%\$%*/%)*\$!*+!01\$1/),!
8%-)%\$/(!+*6!7)072/7-* . 07V. /!(1^ . 1\$,)\$0!5%/B!HF@35?@\$@?C*)"5*!?"[\DU\
1"KEB!
?[\ ` \T!B!Z%&18), 7\ OB!J%/) ' %-\P!B! ; %(7115\J!B!c!J%\$%\$%\4B! : -15), /)*\$! %\$5!
V-)*-)/Q/)*)\$!*+!-%-1!*\$, *01\$), !6. /%)*\$(!)\$!/71!, %\$, 1-!J)\$*61!.)\$0!\$*81&
+1%/ . -1(! %\$5! 6. &)/V&1! , &%((+)1-(B! EN-0) @-1>F.2.-623) A?-3-7L! ?["E\ " [\
1" [[DHEHB!
?"! =.)\$&%\$%\#B! ; B!c!_%&&\dB!T!B!R03Z**&(f!%+&1F)<&1!(.)/1!*+!. /&)/)1(!+*-!, *6V%-)\$0!
01\$*6), !+1%/ . -1(B! ?-?6B-' 12.?@*!?"[\?K\UE"2UE?B!
??! \1\J!B!P, 7. &Q\T!B!_B!N*\$0\=#B!#V91)&1-\ ; B!c!4)\$0\SB! :)\$51&f!%V//1-\$!0-*9/7!
%VV-*%, 7! /!* 51/1, /! <-1% C! V*)\$/(! *+! &%-01! 51&1/)*\$(! %\$5! 615). 6! ()Q15!
)\$(1-)*\$(!+*6!V%)-1521\$5!(7*- /! -1%5(B! ?-?6B-' 12.?@*!?"[X\?H\?UKH2?UM" B!
?D! ; !W*-! Z1%6B! "0) \$) N267F275) 26C) /6D?' -6156.) B-') 0.2.?*.?@23) #-1>F.?67B!
a?"?bB!
?E! ; *(1\$/7%&\ ; B!T, Y-%\$%7%\$%\4B! _1--1-*\ AB!Z%' &*-\R!B!P!c! P9%\$/*\$%\WB!
31, *\$(-. , /P)0(f! 51&)\$1%/) \$0! 6. /%)*\$%&! V-*, 1((1(!)\$!)\$0&1! / . 6*-(!
5)/)\$0.)(71(!34#!-1V%)-!51+), 1\$,)1(! %\$5!V%//1-\$(! *+!, %-,)\$*6%!18*&. /)*\$B!
M56-15)A?-3-7L!?"K\ "M\ D" B!

!
!

Figure 1



