

Rak płaskonabłonkowy języczka – opis przypadku

Squamous cell carcinoma of the uvula – case report

Marta Krzyżanowska, Justyna Latacz, Tomasz Pastusiak²

¹Studenckie Koło Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Nowotwory podniebienia miękkiego i języczka należą do grupy nowotworów jamy ustnej i gardła i stanowią 5–12% nowotworów tej okolicy. Najczęściej występują u mężczyzn w 6. i 7. dekadzie życia. Stwierdzono dużą korelację pomiędzy występowaniem nowotworu a spożywaniem alkoholu i paleniem tytoniu. Ze względu na położenie w środkowej linii podniebienia miękkiego często pojawia się obustronne zajęcie węzłów lub węzłów chłonnych strony przeciwnej. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie zmiany.

Słowa kluczowe: rak języczka, rak jamy ustnej i gardła, rak płaskonabłonkowy, zrobotyzowany zabieg chirurgiczny przez jamę ustną.

Abstract

Cancers of the uvula and soft palate are included in the group of oropharyngeal cancers, with incidence ranging from 5% to 12% of all oropharyngeal carcinomas. They are more commonly found in men in the sixth and seventh decade of life. There is a strong and synergistic association with tobacco smoking and alcohol abuse. Due to location of the uvula in the midline of the soft palate, there is a higher incidence of bilateral and contralateral lymph node metastasis. Surgical removal is the treatment of choice.

Key words: uvular cancer, oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, transoral robotic surgery.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2015; 2: 37–41)

Wstęp

Raka języczka i podniebienia miękkiego można stosunkowo łatwo rozpoznać klinicznie. Do charakterystycznych objawów należą: ból, dysfagia, krwawienie i cuchnienie z ust. Ze względu na umiejscowienie w linii środkowej jamy ustnej prawdopodobne są obustronne przerzuty do węzłów chłonnych szyi. Przerzuty te często stanowią pierwszy objaw, gdy nowotwór nie rozwija się egzofitycznie, ale zajmuje powierzchownie błonę śluzową. Z powodu agresywnego przebiegu klinicznego 3-letnie przeżycia wynoszą 50%, a 5-letnie tylko 20% [1].

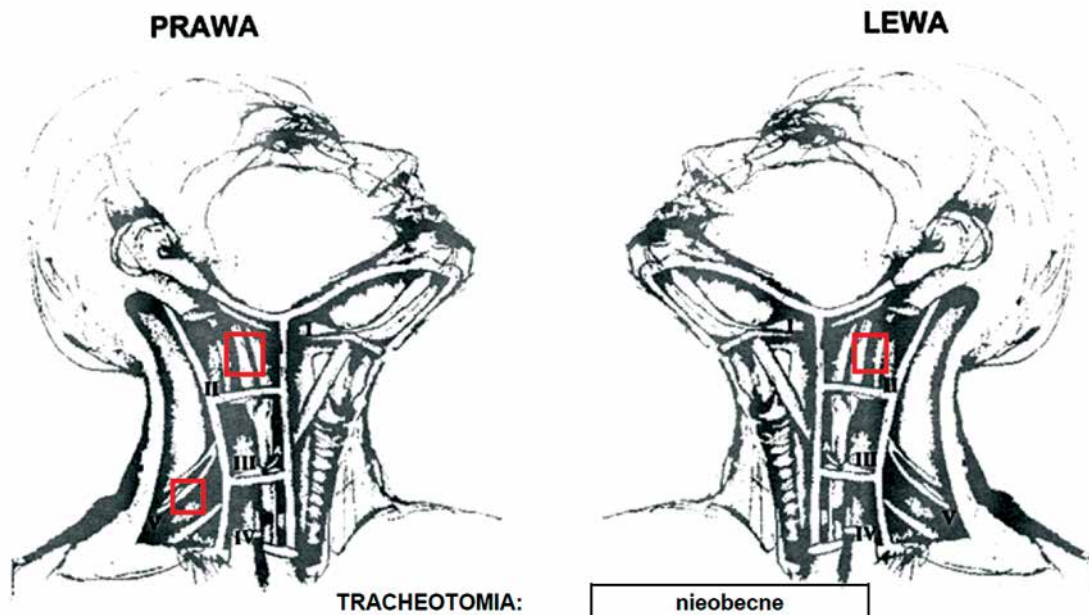
Opis przypadku

Mężczyzna 63-letni leczony w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu z powo-

du raka płaskonabłonkowego G2 podniebienia miękkiego i języczka w lipcu 2015 r. W wywiadzie stwierdzono narastającą dysfagię i odynofagię od grudnia 2014 r. Pacjent zgłosił się do poradni laryngologicznej w miejscu zamieszkania w kwietniu 2015 r., gdzie pobrano wycinek z guza języczka. Na jego podstawie potwierdzono nacieki nowotworowy. Mężczyzna przez wiele lat palił papierosy (ok. 30 paczkolet), w przeszłości nadużywał alkoholu, głównie wysokoprocentowego, aktualnie negował regularne spożywanie alkoholu. W wywiadzie nie podawał chorób przewlekłych. W ramach programu systemu Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego 18 maja 2015 r. wykonano tomografię komputerową szyi, w której stwierdzono pogrubienie podniebienia do ok. 13 mm, a w części dystalnej niejednorodne zatarcie zarysów tkanki tłuszczowej. Nie wykazano ewidentnych nacieków na struktury graniczne i podniebienie twarde.



SZYJA:



Rycina 1. Schemat przerzutów raka płaskonabłonkowego języczka na podstawie opisywanego przypadku

Po stronie prawej na tylnej ścianie części ustnej gardła uwidoczniło się asymetryczne zgrubienie tkanek na odcinku 15 mm o grubości 7 mm. Stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych szyi – obustronnie do węzłów chłonnych grupy II (po stronie prawej – 19 × 9 × 9 mm, po stronie lewej – zajęte dwa węzły chłonne o wspólnej wielkości 20 × 15 × 10 mm) oraz do węzłów chłonnych grupy V po prawej stronie (20 × 15 × 15 mm) (ryc. 1). W biopsji cienkoigłowej węzła chłonnego z 12 czerwca

2015 r. w pobranym wycinku stwierdzono *carcinoma planoepitheliale metastaticum*. W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia wykazano egzofityczny guz podniebienia miękkiego, głównie po stronie prawej, obejmujący nasadę języczka. Na bocznej ścianie gardła po stronie prawej zauważalny był naciek nowotworowy przedzielony od głównej masy owrzodzenia 2-centymetrowym obszarem niezmiętej błony śluzowej. Wyuczulalne powiększone węzły chłonne szyi po stronie prawej wzdłuż mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego i okolicy karku. Zaawansowanie kliniczne raka języczka określono jako T3N2M0. Dziewiątego lipca 2015 r. wykonano przezustną resekcję guza gardła środkowego z selektywną operacją węzłów chłonnych szyjnych regionu II po prawej i lewej stronie oraz regionu V po prawej stronie. Ze względu na rozległość ubytku tkankowego wykonano rekonstrukcję podniebienia miękkiego wolnym płatem skórno-powięziowym z przedramienia lewego z mikrozespoleniem naczyniowym. Na podstawie badania histopatologicznego preparatów tkankowych określono stopień zaawansowania nowotworu jako pT4N2M0 (ryc. 2).



Rycina 2. Rak płaskonabłonkowy języczka – stan miejscowy opisywanego pacjenta

Omówienie

Nowotwory języczka należą do bardzo rzadkich, ale stosunkowo łatwo rozpoznawanych klinicznie. Charakteryzują się włóknistym zgrubieniem języczka, które może powodować odynofagię i zaburzenia zamykania ust [2]. Często mają postać zmiany wrzodziejącej z uniesionym brzegiem lub odpowiadającą zmianom



grzybiczym. Niewielkie nowotwory często są bezobjawowe, dlatego należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe, aby wychwycić wczesne zmiany, zwłaszcza gdy pacjent podaje palenie papierosów i/lub spożywanie alkoholu w wywiadzie [3].

Najczęstszym nowotworem języczka jest brodawczak, łagodny nowotwór nabłonkowy rozwijający się z nabłonka powierzchniowego o etiologii wirusowej, związanej z infekcją HPV-6 i HPV-11 [2]. Natomiast 90% nowotworów złośliwych jamy ustnej i nosogardła to nowotwory płaskonabłonkowe naciekające błonę śluzową. Stosunkowo rzadkie są nowotwory wywodzące się z tkanek gruczołów ślinowych [3]. W oparciu o system klasyfikacji TNM guzy podniebienia miękkiego i języczka stanowią od 5% do 9–12% wszystkich nowotworów jamy ustnej i gardła [4–6].

Najczęściej występują u mężczyzn w 6. i 7. dekadzie życia. Podejrzewa się, że jest to spowodowane skłonnościami do palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, które są uznawane za główne czynniki ryzyka nowotworów płaskonabłonkowych podniebienia miękkiego i języczka. W licznych badaniach udowodniono, że czynniki te mają synergistyczny wpływ na rozwój choroby. W badaniach z 1988 r. wykazano, że u pacjentów palących 2 lub więcej paczek papierosów na dobę i spożywających więcej niż 40 g etanolu na dobę ryzyko rozwoju nowotworu jamy ustnej wzrasta 35-krotnie. Analizę tę wykonano u 1114 pacjentów i w próbie kontrolnej liczącej 1268 osób. Szacuje się, że jednoczesne nadużywanie alkoholu i palenie papierosów odpowiada za 75% nowotworów jamy ustnej w Stanach Zjednoczonych [7]. Podobne badania przeprowadzono w Warszawie w 2003 r., w mniejszej grupie 122 pacjentów, gdzie otrzymano podobne wyniki: 14-krotny wzrost ryzyka u pacjentów palących powyżej 15 papierosów na dobę i spożywających powyżej 70 g etanolu na dobę. Udowodniono, że spożywanie owoców, a szczególnie soków owocowych, zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu (OR = 0,4) [8].

Nowotwory płaskonabłonkowe podniebienia miękkiego i języczka mają tendencję do przerzutowania do węzłów chłonnych szyi. Przerzuty wykrywa się u 20–30% chorych w momencie rozpoznania choroby, nawet w przypadku guzów pierwotnych we wczesnym stadium. Języczek leży w linii środkowej jamy ustnej, dlatego obustronne przerzuty do węzłów chłonnych szyi są prawdopodobne i pogarszają prognozę [9]. Istnieją dowody na to, że bogaty drenaż limfatyczny jamy ustnej i jamy gardłowej pozwala na mieszanie się limfy z przeciwnych stron, co może tłumaczyć przerzuty kontralateralne [10]. W badaniach dotyczących wartowniczych węzłów chłonnych wykazano, że drenaż limfatyczny w przypadku nowotworu języczka jest nieprzewidywalny. Znacznie utrudnia to prognozowanie postępów choroby [11].

W latach 1990–2009 przeprowadzono badania w grupie 21 mężczyzn z rakiem płaskonabłonkowym

języczka o średniej wieku 57,52 roku. Stwierdzono, że niezależnie od wielkości zmian (T1 i T2) u ponad połowy pacjentów węzły chłonne były zajęte już w momencie ustalenia rozpoznania, a u pacjentów ze zmianą nowotworową większą niż 1 cm zaobserwowano przerzuty do węzłów chłonnych w 90% przypadków [12].

Do najważniejszych czynników prognostycznych należy rozmiar guza i zajęcie węzłów chłonnych [3]. Zajęcie węzłów chłonnych regionu I, II, III lub IV jest czynnikiem źle prognozującym. Najczęściej zajęte są węzły regionu II, ale niektóre nowotwory mogą przerzutować bezpośrednio do węzłów grupy III lub IV, bez zajęcia grupy I – u tych pacjentów drenaż limfatyczny nie przebiega tradycyjną drogą [13].

Wielkość, umiejscowienie oraz przyleganie pierwotnego guza do struktur anatomicznych to ważne czynniki prognostyczne w leczeniu raka płaskonabłonkowego okolicy jamy ustnej i gardła. Rozrost nowotworu poza łuk podniebienny, szczególnie w obrębie nasady języka, istotnie wpływa na przeżycie pacjenta. Chorzy z guzami w linii pośrodkowej i guzami, które rozciągają się na łuku podniebiennym, mają gorsze wskaźniki przeżycia ze względu na większe prawdopodobieństwo przerzutów miejscowych. Ze względu na trudności w precyzyjnej rekonstrukcji radioterapia była rekomendowanym sposobem leczenia w przeszłości. Pomimo zaawansowanych technik rekonstrukcyjnych i możliwości rekonstrukcji z użyciem protez, które pozwoliły na efektywną resekcję chirurgiczną w przypadku pacjentów z nowotworami podniebienia miękkiego, radioterapia pozostała metodą z wyboru w wielu ośrodkach w przypadku nowotworów typu T1, T2 i T3 z wynikami porównywalnymi z tymi po zabiegach chirurgicznych.

Przy zastosowaniu radioterapii jako metody z wyboru kontrola pierwotnych zmian dotyczy 80–90% zmian w stadium T1, 60–70% zmian w stadium T2 oraz 55–65% zmian w stadium T3. Wartości te zmniejszają się do poniżej 50% dla nowotworów typu T4. Efektywna terapia dla pierwotnych zmian wymaga dawki ok. 70 Gy. Do potencjalnych powikłań radioterapii zalicza się ciężką kserostomię, włóknienie mięśni i wynikający z tego szczękocisk, osteoradioneekrozę zuchwy oraz owrzodzenie tkanek miękkich. Powikłania te zależą od dawki zastosowanego leczenia radioterapeutycznego. Ostatnio niektóre ośrodki preferują brachyterapię przy użyciu irydu 192, aby wzmocnić wstępną dawkę zewnętrznego wiązki radioterapii. W tym wypadku pierwotne guzy otrzymują 40–60 Gy radioterapii, a następnie 20–40 Gy brachyterapii. Pobudzanie miejsca pierwotnego guza dużymi dawkami umożliwia utrzymanie miejscowej kontroli nowotworu przy zmniejszeniu ryzyka wystąpienia powikłań [14]. W 1988 r. przeprowadzono badanie, w którym wzięło udział 43 pacjentów. Wszyscy pacjenci płci męskiej byli leczeni za pomocą śródmiąższowego implantu, zwykle w połączeniu z zewnętrzną radioterapią. Większość pacjentów otrzymała



50 Gy zewnętrznego naświetlania części ustnej gardła i szyi, po czym następuje 20–35 Gy z wykorzystaniem przewodów śródmiąższowych. Na koniec 3-letnia ocena przeżycia wynosiła 60%, a 5-letnia 37% [15]. Obie metody, tj. radioterapia i zabieg chirurgiczny, są odpowiednio w celu kontroli zmian wczesnych. W przypadku nowotworów typu T3 lub T4 tradycyjna zewnętrzna radioterapia jest powiązana z niskimi wskaźnikami przeżycia, w związku z czym dla zaawansowanych stadiów III i IV rekomendowana jest planowa terapia łączona obejmująca resekcję chirurgiczną i następczą radioterapię pierwotnego guza.

W przypadku stosowania radioterapii wyniki protokołu wykazały znaczące różnice w funkcjonalności pomiędzy radioterapią o modulowanej intensywności (IMRT) a radioterapią konformalną 3D (3DCRT) z przewagą IMRT w leczeniu nowotworów jamy ustnej i gardła przy równych wskaźnikach przeżycia. Te dane wspierają wdrożenie terapii IMRT jako standardu radioterapeutycznego dla raków koleczystokomórkowych typu T3 i T4 (M0). Alternatywą jest zastosowanie chemioterapii połączonej z radioterapią, a następnie resekcja chirurgiczna. Cisplatyna (dawki: 60–100 mg/m² co każde 3 tygodnie) i 5-fluorouracyl (dawki: 800–1200 mg/m²) są stosowane w chemioterapii, która jest podawana w 2–3 cyklach, żeby ocenić odpowiedź pacjenta. Jeśli zmiana reaguje na chemioterapię, pacjent jest poddawany pełnej radioterapii, tj. dawką 70 Gy. Zabieg chirurgiczny jest przeprowadzany, gdy pacjent nie odpowiada na leczenie chemioterapeutyczne. Podwójna terapia z użyciem zewnętrznej wiązki promieniowania oraz późniejsza brachyterapia są alternatywą dla operacji w leczeniu zaawansowanych zmian. Brachyterapia dla guzów naciekających kości bądź proksymalnych do żuchwy ma wysoki wskaźnik osteoradioneekrozy. W tym wypadku najlepiej wykonać planowy zabieg wycięcia, a następnie zastosować radioterapię. Transoralna mikrochirurgia laserowa oraz chirurgia robotyczna odgrywają ogromną rolę w leczeniu guzów podniebienia miękkiego i ogólnie guzów okolicy jamy ustnej i gardła ze względu na odpowiednią ekspozycję zmian. To pozwala na poprawę oceny klinicznej zmian, szczególnie w regionach, które do tej pory były trudne do oceny w przypadku konwencjonalnej otwartej chirurgii bądź wymagały procedur o dużym ryzyku wystąpienia powikłań. Ten sposób leczenia powinien być uznawany za lepszy wybór w porównaniu z technikami radio- i chemioterapeutycznymi, które wymagają dłuższego okresu terapii, są kosztowniejsze oraz narażają pacjenta na dużą toksyczność [16]. W piśmiennictwie dotyczącym leczenia nowotworów koleczystokomórkowych jamy ustnej i gardła metoda TORS stanowi metodę z wyboru. W przypadku badań prospektywnych i retrospektywnych wykazano, że TORS, w porównaniu z TES (zabieg endoskopowy przez jamę ustną, *transoral endoscopic surgery* – TES), jest metodą bezpieczną, o małym ryzyku wystąpienia

powikłań, jeśli chodzi o potrzebę wykonania tracheotomii, konieczność założenia sondy żołądkowej oraz okres hospitalizacji w porównaniu z operacją transcerwikalną. Z onkologicznego punktu widzenia stwierdzono, że metoda TORS daje podobne rezultaty w kontroli lokalnej, remisji guza i wskaźnikach przeżycia jak obecnie stosowane strategie terapeutyczne. Użycie TORS w wybranych przypadkach raków typu T1 i T2 dało natomiast wspaniałe wyniki dotyczące kontroli i funkcjonalności. Zaletą mało inwazyjnej chirurgii głowy i szyi jest minimalizacja urazu okołoperacyjnego. Ponadto pacjenci mniej cierpią z powodu bólu pooperacyjnego oraz oczekiwany jest szybszy powrót do prawidłowej funkcji struktur operowanych. W dodatku mało inwazyjna chirurgia pozwala na uzyskanie lepszych wyników estetyczno-kosmetycznych [17]. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej (*oral squamous cell carcinoma* – OSCC) cechuje się złym rokowaniem z wysokim wskaźnikiem obecności przerzutów w węzłach chłonnych szyi. W leczeniu OSCC stosuje się radioterapię oraz operację chirurgiczną, gdy pacjent nie odpowiada na leczenie.

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła (*oropharyngeal squamous cell carcinoma* – OPSCC) był początkowo leczony metodami chirurgii otwartej. Wskaźniki wyzdrowienia były niskie, a wskaźniki powikłań wysokie, a co za tym idzie – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (*health related quality of life* – HRQoL) była obniżona. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia komplikacji wg wytycznych zabiegi chirurgiczne zostały zastąpione przez radioterapię i chemioterapię. Niestety te protokoły nie przyniosły oczekiwanych rozwiązań ze względu na znaczące ostre i przewlekłe przypadki toksyczności. Skutkiem tych terapii było upośledzenie funkcji górnego odcinka układu pokarmowego. Adiuwantowa terapia, w której skład wchodzi zewnętrzna wiązka radioterapeutyczna (*external beam radiation therapy* – XRT) lub chemioradiacyjna terapia (*chemoradiation therapy* – CRT), została włączona w ciągu 6 tygodni od operacji typu TORS. Pooperacyjna terapia XRT/CRT była wprowadzana w przypadku obecności choroby wysokiego ryzyka na podstawie wytycznych NCCN. Dawka w terapii XRT wynosi 65 Gy (60–74 Gy) i jest podzielona na okres 6–7-tygodniowego leczenia. W przypadku CRT zastosowano cisplatynę lub cetuksymab w 3 dawkach co 3 tygodnie.

Badania oceniające HRQoL w OPSCC po operacji lub po leczeniu metodami XRT bądź CRT różnią się wynikami. Stwierdzono, że XRT i CRT negatywnie wpływa na jakość życia i funkcję połykania oraz kserostomię, która wydaje się największą przeszkodą dla pacjentów. Zmniejszenie dawki, przy jednoczesnym skupieniu wiązki teleterapii (XRT) oraz unikanie chemioterapii doprowadziły do ograniczenia toksyczności i poprawy wyników. Pacjenci z wczesnymi stadiami choroby, u których przeprowadzono zabieg chirur-



giczny, mają znacznie lepsze wyniki dzięki uniknięciu toksyczności terapii XRT [19]. Rak płaskonabłonkowy podniebienia miękkiego i języczka cechuje się wysokim ryzykiem wystąpienia regionalnych przerzutów (nawet 20–30%) w przypadku zmian wczesnych, dlatego definitywnie należy wdrożyć terapię, jeśli zajęty jest regionalny układ chłonny. Dla zmian w linii pośrodkowej oraz tych, które przekraczają linię pośrodkową, prawdopodobieństwo obustronnych przerzutów jest wysokie, co wiąże się z koniecznością leczenia obustronnego. Wymiary guza są czynnikiem rokowniczym dla przerzutów węzłowych w rakach podniebienia miękkiego. Klinicznie przerzuty regionalne wczesne zmniejszają o połowę przeżycie 5-letnie – z 80% dla N0 do 40% ze stwierdzonymi przerzutami w szyjnych węzłach chłonnych. W przypadku guzów N0 i N1 można zastosować radioterapię, natomiast zmiany N2 i dalsze należy leczyć planowaną terapią łączoną polegającą na wycięciu węzłów chłonnych i następczej radioterapii.

16. Luna-Ortiz K, Gómez-Pedraza A, Mosqueda-Taylor A. Soft palate preservation after tumor resection with transoral laser microsurgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e445-8.
17. Arens C. Transoral treatment strategies for head and neck tumors. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012; 11: Doc05.
18. Dziegielewska PT, Teknos TN, Durmus K, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: long term quality of life and functional outcomes. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 1099-108.

Adres do korespondencji:

Marta Krzyżanowska
 Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań
 tel.: +48 61 869 13 87
 faks: +48 61 869 16 90
 e-mail: otosk2@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Nowak K, Szyfter W. Rak języczka i podniebienia miękkiego. Nowotwory w otorynolaryngologii. Szyfter W (red.). Termedia, Poznań 2012; 244.
2. Goodstein LA, Khan A, Pinczewski J, Young VN. Symptomatic squamous papilloma of the uvula: report of a case and review of the literature. *Case Report Otolaryngol* 2012; 2012: 329289.
3. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. World Health Organization Classification of Tumours 167-71.
4. Har-El G, Shaha A, Chaudry R, et al. Carcinoma of the uvula and midline soft palate: indication for neck treatment. *Head Neck* 1992; 14: 99-101.
5. Weber RS, Peters LJ, Wolf P, Guillaumondegui O. Squamous cell carcinoma of the soft palate, uvula, and anterior faucial pillar. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 16-23.
6. Jamerson RE, White JA. Carcinoma of the soft palate and uvula. *J La State Med Soc* 1991; 143: 7-9.
7. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-7.
8. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 25-33.
9. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-7.
10. Wei-Ren P, le Roux CM, Levy SM, et al. Lymphatic drainage of the tongue and soft palate. *Eur J Plast Surg* 2010; 33: 251-7.
11. Nieuwehuis EJ, van der Waal I, Leemans CR, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27: 150-8.
12. Espinosa Restrepo F, Martínez Capoccioni G, Martín Martín C. T1-T2 squamous cell carcinoma of the uvula: a little big enemy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 81-7.
13. Woolgar JA. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 3-9.
14. Sadeghi N, Panje WR. Surgical oncology: an algorithmic approach. Saclarides TJ, Millikan KW, Godellas CV (red.). Springer-Verlag New York, Inc. 2003; 32-9.
15. Esche BA, Haie CM, Gerbaulet AP, et al. Interstitial and external radiotherapy in carcinoma of the soft palate and uvula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 619-25.

